

**Национална кардиологична болница,
Клиника по детска кардиология**

Ръководител: Проф.д-р Анна Кънева, д.м.

**ЕХОКАРДИОГРАФСКА ПРЕДОПЕРАТИВНА ОЦЕНКА
НА ПАЦИЕНТИТЕ С ПЪЛЕН АТРИОВЕНТРИКУЛАРЕН
СЕПТАЛЕН ДЕФЕКТ**

Д-р Зорница Николова Василева

Автореферат на дисертационен труд за присъждане
на образователна и научна степен „доктор“

Научен ръководител:
Проф.д-р Анна Кънева, д.м.

София, 2022

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ.....	4
I. ВЪВЕДЕНИЕ	5
II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО.....	7
III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ	8
1. Клиничен материал	8
2. Диагностични методи	9
2.1. Ехокардиографски измервания	10
2.2. Интраоперативна находка.....	16
2.3. Находка от аутопсията.....	16
3. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ	17
IV. РЕЗУЛТАТИ	19
1. По задача 1	19
2. По задача 2	26
3. По задача 3	34
4. По задача 4	50
5. По задача 5	64
V. ОБСЪЖДАНЕ	69
VI. ИЗВОДИ	75
VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ	76
VIII. САМООЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ ОТ ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	77
IX.ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД.....	78
БИБЛИОГРАФИЯ	79

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

2КК	Двукамерна корекция
2Д-ЕхоКГ	Двуразмерна ехокардиография
1КЦ	Еднокамерна циркулация
АВСД	Атриовентрикуларен септален дефект
АВ-клапа	Атриовентрикуларна клапа
АВКИ (AVVI)	Атриовентрикуларен клапен индекс
БСС	Белодробно съдово съпротивление
БСОБ	Белодробна съдово-обструктивна болест
ВСМ	Вродена сърдечна малформация
ДК	Дясна камера
ДКДИ	Дясна камера с двоен изход
ДКИП	Деснокамерен изходен път
ДКДР	Дясна камера диастолен размер
иМКД (inVSD)	Индексиран междукамерен дефект
КДО	Крайнодиастолен обем
ЛКИП	Левокамерен изходен път
ЛГМП	Ляво горно мостуващо платно
ЛДМП	Ляво долно мостуващо платно
ЛКДР	Лява камера диастолен размер
ЛК	Лява камера
ЛП	Ляво предсърдие
МПД	Междупредсърден дефект
МКД	Междукамерен дефект
мАВКИ (mAVVI)	Модифициран атриовентрикуларен клапен индекс
ПАК	Персистиращ артериален канал
ПАВСД	Пълен атриовентрикуларен септален дефект
ПбАВСД	Пълен балансиран атриовентрикуларен септален дефект
ПдАВСД	Пълен дебалансиран атриовентрикуларен септален дефект
СН	Сърдечна недостатъчност
ЧАВСД	Частичен атриовентрикуларен септален дефект
ЧДББ	Частичен десен бедрен блок

I. ВЪВЕДЕНИЕ

Пълният атриовентрикуларен септален дефект е комплексна вродена сърдечна малформация, която представлява около 7% от всички ВСМ и се среща при 3.5 на 10 000 живородени деца (92, 127, 61). Тя включва съчетание от ниско разположен (примум) междупредсърден дефект, входен междукамерен дефект и обща атриовентрикуларна клапа с 5 платна. Диагнозата е изцяло ехокардиографска, а лечението е хирургично, като стремежът е към осъществяване на двукамерна корекция.

ПАВСД представлява цял спектър от патоморфологични изменения, като се характеризира с вариабилна анатомия, с различни съчетания от гореописаните елементи, с редица асоциирани аномалии. В зависимост от разположението на общата АВ-клапа спрямо камерите се различават балансирана форма (ПБАВСД), при която клапата е равномерно разпределена между двете камери, и дебалансирана форма, при която общата АВ-клапа се свързва предимно с една от камерите, докато другата камера остава хипоперфузирана и съответно – хипопластична. При ПдАВСД може да има доминираща дясна камера - т.нар. дясна доминантност, която е по-честа, или доминираща лява камера – лява доминантност, която е по-рядко срещана.

Тежките форми на ПдАВСД изключват извършването на двукамерна корекция и пациентите са показани за еднокамерна циркулация. Сериозен проблем при определянето на оптималната хирургична стратегия представляват формите с гранична степен на дисбаланс и в частност с гранични размери на ЛК, когато има съмнения дали тя е в състояние да поддържа системната циркулация след 2КК. Сигурен отговор на този въпрос може да се получи едва след като се затворят септалните комуникации. Ако пациентът не е подходящ за 2КК и такава се извърши, най-често настъпва летален изход скоро след операцията. За да се избегнат

такива случаи, е необходимо намиране на критерии от предоперативната ехокардиография, които правилно да определят формата на ПАВСД.

Редица автори са се занимавали и продължават да работят върху проблема с ехокардиографското разграничаване между балансираните и дебалансираните форми на ПАВСД (102, 129, 86, 48, 130). Разработени са различни измервания, но все още липсва алгоритъм, на който да се базират диагностиката и изборът на най-подходящата хирургична стратегия. Тъй като в наши дни по-голямата част от пациентите се индицират за операция въз основа на ехокардиографски поставена диагноза, детайлното предоперативно визуализиране на всички елементи на аномалията, извършването на прецизни измервания и определянето на дефекта като балансиран или дебалансиран е от изключителна важност.

Неправилното индициране на пациентите с неподходяща анатомия за 2КК е асоциирано с висок риск за неблагоприятен изход. В тези случаи по-добра е прогнозата при болните, при които директно се предприемат етапите на 1КЦ (Фонтан операция) при невъзможност за осъществяване на радикална операция, отколкото при тези с погрешно предприета двукамерна корекция. Т.е. „добрата“ 1КЦ е за предпочитане пред „лошата“ 2КК.

В световната литература проблемът с прецизното определяне на баланса все още не е разрешен и липсва разработен алгоритъм, който да позволява достоверно разграничаване на балансираните от дебалансираните форми на ПАВСД.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ НА ИЗСЛЕДВАНЕТО

Целта на настоящия дисертационен труд е на базата на детайлна и стандартизирана предоперативна ехокардиографска оценка на ПАВСД, включваща системни измервания на предварително зададени параметри, да се изработи алгоритъм за достоверно разграничаване на балансираните от дебалансираните форми.

За осъществяване на горепосочената цел си поставихме следните **задачи**:

1. Формиране на извадка от пациентите с ПАВСД, преминали през Клиниката по детска кардиология (ДКК) на Националната кардиологична болница (НКБ) през периода 01.01.2014 – 31.12.2021 г и описание на демографските им характеристики; определяне на анатомичните характеристики на ПАВСД и на съпътстващите аномалии от ехокардиографското изследване.

2. Описание на клиничния изход при цялата група пациенти – оперирани (2КК или 1КЦ), неоперирани, летален изход; оценка на съответствието между ехографската и интраоперативната находка или находката от аутопсията.

3. Измерване на предварително зададени ехокардиографски показатели при ретроспективната група, статистическа обработка на резултатите и идентифициране на параметрите, които се различават значимо между групите с ПбАВСД и с ПдАВСД.

4. Провеждане на зададените по протокол ехокардиографски измервания при проспективната група; обединяване на измерванията при ретроспективната и проспективната група и статистически анализ на резултатите; изработване на ехокардиографски алгоритъм за разграничаване между балансираните и дебалансираните форми на ПАВСД.

5. Оценка на приложението на изработения алгоритъм.

III. МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ НА ИЗСЛЕДВАНЕ

1, КЛИНИЧЕН МАТЕРИАЛ

Проучването е амбиспективно и обхваща 100 пациенти с ПАВСД, които са преминали през Клиниката по детска кардиология към Националната кардиологична болница през периода 01.12.2014 – 31.12.2021 година.

Периодът от януари 2014 до декември 2018 г. представлява ретроспективно проучване на наличната документация и съхранени ехокардиографски образи при пациентите с тази сърдечна малформация и включва 64 пациенти. За ретроспективната част са използвани системите GlobalHis и Болнична информационна система (БИС). От епикризите от съответните болнични престои са получени демографски данни за децата, от протоколите на ехокардиографиите е взета информация за точната диагноза, от оперативните протоколи – за интраоперативната находка, от аутопсионните протоколи при починалите деца с проведена аутопсия е получена информация за патоанатомичната находка.

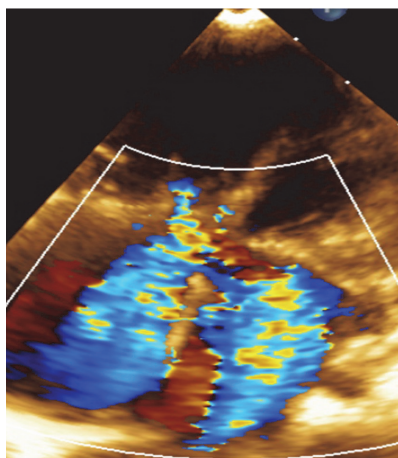
Клиничният изход е проследен до 30-ия ден след последната оперативна интервенция. На базата на отбелязаните в двете медицински бази данни дати на проведените ехокардиографски изследвания бяха намерени съхранените в системата SyngoPlaza предоперативни ехокардиографски образи и се проведеха измервания offline, за част от показателите стойностите бяха взети от протоколите на ехокардиографските изследвания. Използвани са данните от първия ехокардиографски преглед при поставяне на диагнозата. От пациентите от ретроспективната група с пълни измервания (n=44) са оперирани всички с изключение на 2 деца.

През периода от януари 2019 до декември 2021 г. проспективно са проведени ехокардиографски измервания при 36 деца с пълн АВСД (26 от тях оперирани), като те са проследени

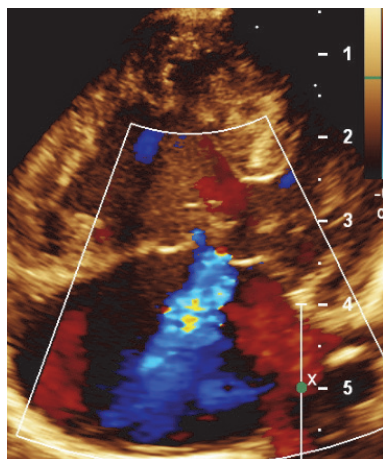
до 30-ия ден след провеждането на оперативно лечение. Информация за интраоперативната находка е получена при част от случаите чрез присъствие на операцията, а при останалите - от описанието на находката от оператора и от придружаващия оперативен протокол.

2. ДИАГНОСТИЧНИ МЕТОДИ

Диагнозата на ПАВСД е поставена ехокардиографски, въз основа на характерните морфологични особености на тази ВСМ. Степента на АВ-клапната инсуфициенция е определена от апикална четирикухинна проекция. Инсуфициенцията се класифицира като лека, когато най-тесният диаметър на джета от цветния Доплер, т.нар. *vena contracta*, е до 3 мм, с площ на джета, заемаща до 30% от площта на предсърдието; тежка – при *vena contracta* >7 mm и джет, заемащ >50% от площта на предсърдието (Фиг.1), с реверсен систолен кръвоток в белодробните вени; умерена – при междинни стойности на показателите (Фиг.2) (142).



**Фиг. 1. Високостепенна
инсуфициенция на двете
половини на АВ-клапата**



**Фиг. 2. Умерена инсуфициенция
предимно на лявата
половина на АВ-клапата**

2.1.Ехокардиографски измервания

Ехокардиографските изследвания се проведеха със секторни трансдюсери с честоти 3.5, 7 и 12 MHz (ехокардиографски апарати Philips IE33 и Philips Epiq 7C). Измерванията при проспективната група се извършиха системно, по предварително зададен протокол, включващ 2D-ехокардиография, M-mode ехокардиография, цветен Доплер, пулсов и континуален Доплер. При ретроспективната група бяха намерени съхранените в системата SyngoPlaza статични ехокардиографски образи и видеоклипове и се проведеха измервания offline, използвайки протокола.

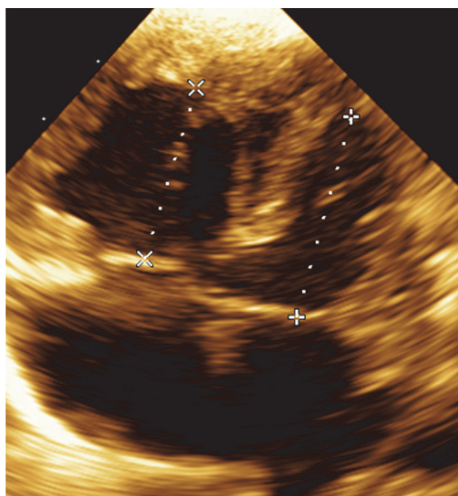
С цел определяне до каква степен абсолютните стойности на получените измервания съответстват на възрастта и телесните пропорции на пациента, изчислихме z-стойност (z-score) за всяко едно от тях. Z-score отразява колко стандартни отклонения над или под предвидената средна стойност се намира дадено измерване. Този подход се използва все по-широко в детската кардиология, като улеснява детекцията на патологична промяна в размера на дадени структури с времето (4). Z-скорът се изчислява по формулата $Z = \frac{(x-\mu)}{\sigma}$,

където χ е регистрираното измерване, μ е очакваното измерване (средно за популацията), а σ е стандартното отклонение за популацията. По този начин, Z-скорове, които са над средните за популацията, имат позитивна стойност, а тези, които са под средните за популацията, имат негативна стойност. Самата стойност на Z- скор определя величината на отклонението от средната стойност. За повечето измервания се препоръчва Z-скорове да се изчисляват според телесната повърхност на пациента. Нормалните стойности са от -3 до +3. Z-скорове на диастолните размери на ЛК и ДК и на диаметрите на митралната и трикуспидалната клапа са определени в зависимост от из-

числената по формулата на DuBois телесна повърхност според Detroit Data <http://parameterz.blogspot.com/2008/09/z-scores-of-cardiac-structures.html>.

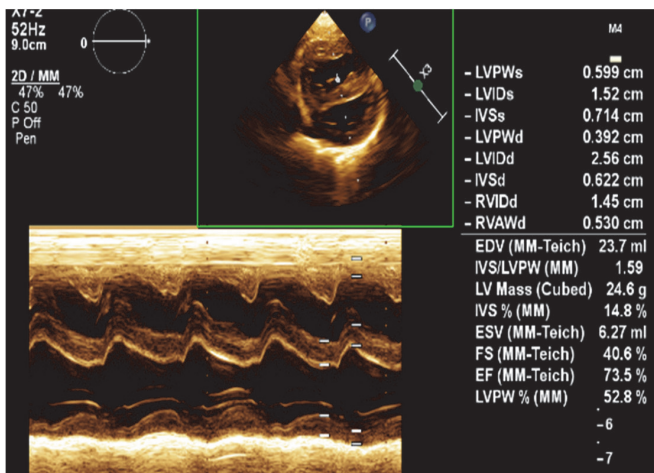
Бяха определени следните ехокардиографски параметри, като беше взета средната стойност от три последователни измервания:

1. Съотношение между дългите оси на лява камера (left ventricle – LV) и дясна камера (right ventricle – RV) (LV/RV long axis) – дължините на камерите са измерени от апикална четрикухинна проекция по време на систола като разстоянието от АВ-клапния пръстен до сърдечния връх (Фиг.3).



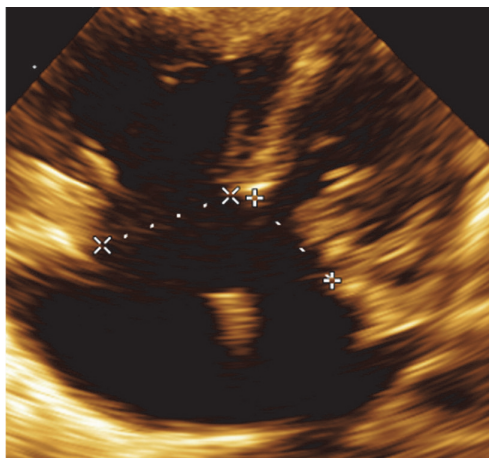
Фиг. 3. Апикална четрикухинна проекция, от която са измерени дългите оси на двете камери.

2. Съотношение между диастолните размери на лява камера и дясна камера (LV/RV diastole) – те са измерени стандартно чрез М-mode от парастернална късоосева проекция на ниво папиларни мускули (Фиг.4). Беше определено съотношението диастолен размер на ЛК/диастолен размер на ДК.



Фиг. 4. Измерване на диастолните размери на ЛК и ДК чрез M-mode от късоосева проекция.

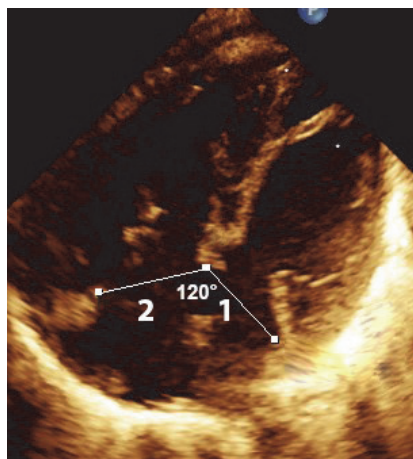
3. Диаметри на лявата и на дясната половина на общата АВ-клапа (*left atrioventricular valve/right atrioventricular valve – LAVV/RAVV*) – те са измерени от апикална четирикухинна проекция при максимално отворено положение на клапата по време на диастола (Фиг.5). Бяха определени z-скоровете на тези показатели, както и съотношението между диаметрите на двете клапи.



Фиг. 5. Диаметри на лявата и на дясната половина на АВ-клапата.

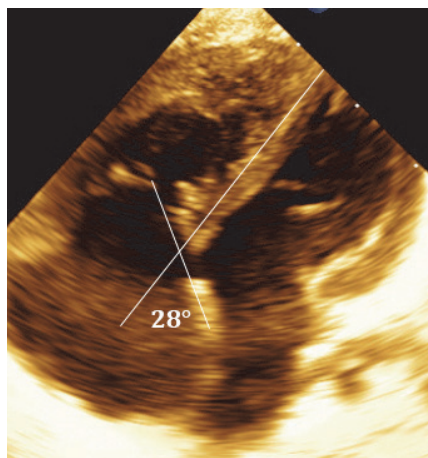
4. Ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК (RV/LV inflow angle)

- от четирикухинна проекция в диастола, при максимално отворено положение на общата АВ-клапа, беше определен ъгълът между линиите, свързващи нивото на окачване на лявата половина на АВ-клапата към латералната стена на лява камера и гребена на междукамерния септум (линия 1) и линията, свързваща нивото на окачване на дясната половина на АВ-клапата към предната стена на дясна камера и креста на междукамерния септум (линия 2) (Фиг.6).



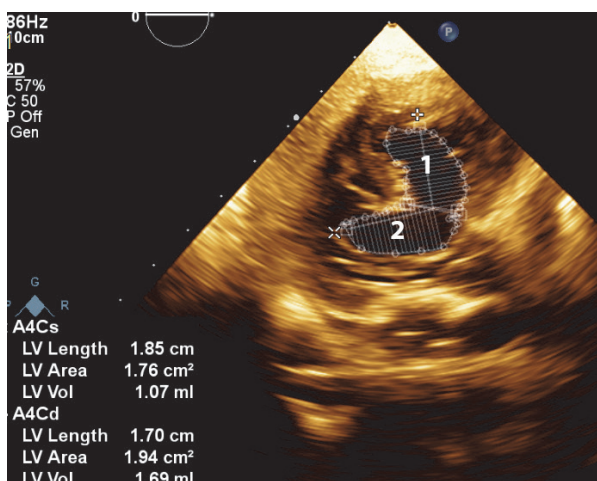
Фиг. 6. Измерване на ъгъла на входящия кръвоток от апикална четирикухинна проекция.

5. Атриовентрикуларен септален ъгъл (atrioventricular septal angle – AVs-angle) – той е определен от апикална четирикухинна проекция като ъгъла, сключващ се между линиите, преминаващи по дължината на междупредсърдния и на междукамерния септум (Фиг.7).



Фиг. 7. Измерване на АВ-септалния ъгъл от апикална четирикухунна проекция.

6. Атриовентрикуларен клапен индекс (atrioventricular valve index -AVVI) – за определянето му е използвана 30° лява предна коса субкостална проекция от двуразмерната ехокардио-



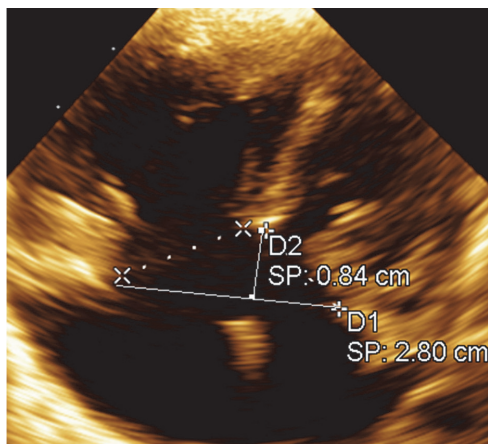
Фиг. 8. Определяне на AVVI. 1- площ на дясната АВ-клапа, 2 – площ на лявата АВ-клапа.

ография. От нея се очертава обиколката на общия АВ-клапен отвор в края на диастолата (Фиг.8). След това тази обиколка се разделя от линия, преминаваща по равнината на МКС, от върха на инфундибулния септум до гребена (crest) на мускулния септум и така

се очертават ляв и десен компонент на общата АВ-клапа. AVVI се изчислява чрез разделяне на по-малката към по-голямата клапна площ.

7. Модифициран атриовентрикуларен клапен индекс (*modified atrioventricular valve index – mAVVI*) - за определянето му е използвана 30 градуса лява предна коса субкостална проекция от двуразмерната ехокардиография, аналогично на AVVI. mAVVI се изчислява чрез разделяне на площта на лявата АВ-клапа, която е винаги в числителя, на площта на общата АВ-клапа, която е винаги в знаменателя.

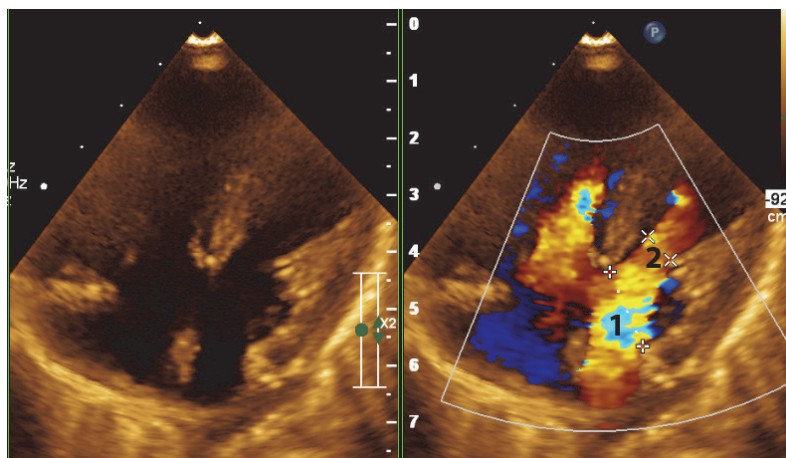
8. Индексиран междукामерен дефект (*indexed ventricular septal defect – inVSD*) – той представлява съотношението между размера на МКД и диаметъра на общата АВ-клапа. От четирикухинна проекция в систола беше измерен размерът на междукамерния дефект по дългата ос (D2). inVSD беше изчислен чрез разделяне на размера на МКД (D2) на диаметъра на общата АВ-клапа (D1) (Фиг.9).



Фиг. 9. Определяне на inVSD.

9. Входящ кръвоток през лявата половина на АВ-клапа (*LAVV inflow*) – той е определен от апикална четирикухинна проекция като съотношението между диаметъра на джета на

цветния Доплер на ниво папиларни мускули (т.нар. вторичен клапен пръстен) и диаметра на лявата половина на общата АВ-клапа (първичен клапен пръстен) (Фиг.10). Определени са 3 степени – 0 (стойност <0.3), 1 (стойност $0.3-0.5$) и 2 (стойност >0.5).



Фиг. 10. Определяне на входящия кръвоток през митралната клапа от апикална четирикухинна проекция. Линия 1 – първичен клапен пръстен. Линия 2 – вторичен клапен пръстен.

2.2. Интраоперативна находка - от оперативните протоколи на пациентите бяха получени следните данни: интраоперативна находка; съответствие между ехографската и интраоперативната находка; хирургична стратегия – двукамерна корекция, еднокамерна циркулация, неоперабилни; летален изход.

2.3. Находка от аутопсията – от аутопсионните протоколи на децата с извършена обдукция беше взета информация за интракардиалната анатомия.

3. СТАТИСТИЧЕСКИ АНАЛИЗ

За статистическата обработка на данните беше използван статистически пакет IBM SPSS Statistics. Приложиха се следните методи:

3.1. Дескриптивна статистика - изчислени са основните извадъчни показатели на ехографските измервания на всички пациенти с атриовентрикуларен септален дефект и поотделно на групите пациенти с двукамерна корекция (2КК) и еднокамерна циркулация (1КЦ)

- n – обем на извадките
- min – минимална стойност
- max – максимална стойност
- mean – средна аритметична
- std.err. – стандартна грешка на средната аритметична
- SD – стандартно отклонение
- Me – медиана

3.2. Тестове за различие - направено е сравнение между пациентите с двукамерна корекция и еднокамерна циркулация с параметричния тест за независими извадки t-тест на Student или непараметричния U-тест на Mann-Whitney. Наличието на условията за приложение на теста на Student, а именно нормално разпределение и еднакви дисперсии е проверено съответно с тест на Kolmogorov-Smirnov и тест на Fisher.

Според стойностите на нормираното отклонение (Z-score) на ехографските измервания на лявата и дясна камера, митралната и трикуспидалната клапа са формирани три класа: Z-score < -3, Z-score между -3 и +3 и Z-score > 3. Сравнени са честотите на тези класове при групите 2КК и 1КЦ с помощта на Fisher Exact Test.

3.3. Анализ на честотите. Направено е разпределение на честотите (в брой и %) на установените аномалии при пациенти с ПБАВСД и ПДАВСД общо. Сравнени са двете групи с χ^2 теста

на Pearson или с Fisher Exact Test, съобразно изискването за минимална честота в таблиците 2x2.

3.4. Ниво на значимост. За всички тестове е избрано ниво на значимост $\alpha=0,05$. За достоверни се приемат различията, ако изчислената вероятност $p \leq 0,05$. Анализирането на данните и графичното им представяне е направено със специализирания статистически софтуер SigmaPlot 12.0 и Microsoft Office Excel 2010.

3.5. Корелационен анализ с коефициент на корелация на Pearson.

3.6. Дискриминантен анализ. На базата на определената чрез дискриминантния анализ степен на значимост на отделните ехокардиографски измервания, са идентифицирани тези параметри, които в най-голяма степен се различават между балансираните и дебалансираните форми на АВСД и те са използвани за разработване на опростен диагностичен скор.

3.7. ROC curve анализ. Чувствителността и специфичността на идентифицираните чрез дискриминантен анализ ехокардиографски измервания при разграничаване на балансираните от дебалансираните форми на АВСД е определена чрез анализ на ROC кривата.

IV. РЕЗУЛТАТИ

ПО ЗАДАЧА 1

2.1 Демографски характеристики на изследвания контингент

През периода 01.01.2014-30.11.2021 година през Клиниката по детска кардиология към НКБ са преминали общо 100 пациенти с ПАВСД, като 63 от тях (63%) са от мъжки пол, 37 (37%) – от женски пол. (Таблица 1). Средната възраст при провеждане на първото ехокардиографското изследване е 31 дни (1-150 дни), средно 17 дни за ПдАВСД (1-38 дни) и 45 дни (3-150 дни) за ПбАВСД. При някои от децата диагнозата е поставена по-рано в други клиники, като на втори етап са насочени към нашата болница като експертен център по ВСМ.

Таблица 1. Демографски характеристики на пациентите, вид на ПАВСД.

	ПбАВСД			ПдАВСД		
		n	%		n	%
Пол	м	54	62,79		9	64,29
	ж	32	37,21		5	35,71
Тризомия 21		45	52,33		5	35,71
Пренатална диагноза		9	10,47		0	0,00
Средна възраст при ЕхоКГ	45 дни			17 дни		
ПдАВСД	Дясна доминатност	0	0		11	78,57
	Лява доминатност	0	0		3	21,43

При 53-ма от пациентите (53%) е установен и синдромът на Даун на базата на характерните фенотипни белези и на изследване на кариотипа. При 86 от 100 деца (86%) атриовентрикуларни-

ят септален дефект е определен като балансиран, а при 14 от 100 пациенти (14%) – като дебалансиран. От случаите с ПдАВСД 11 са били с дясна доминантност, а 3 – с лява доминантност.

Честотата на детекция на аномалията по време на феталния живот е ниска - пренатално са били диагностицирани едва 9 от случаите с ПбАВСД (10%) и нито един от тези с дебалансираната форма на аномалията. Общата честота на тризомия 21 при ПбАВСД е 52%, а при ПдАВСД честотата на хромозомното заболяване е 35%, т.е. дебалансираната форма на аномалията се среща по-често при деца с нормален кариотип, но разликата не достига статистическа значимост (Fisher's exact test, $p=0.388$).

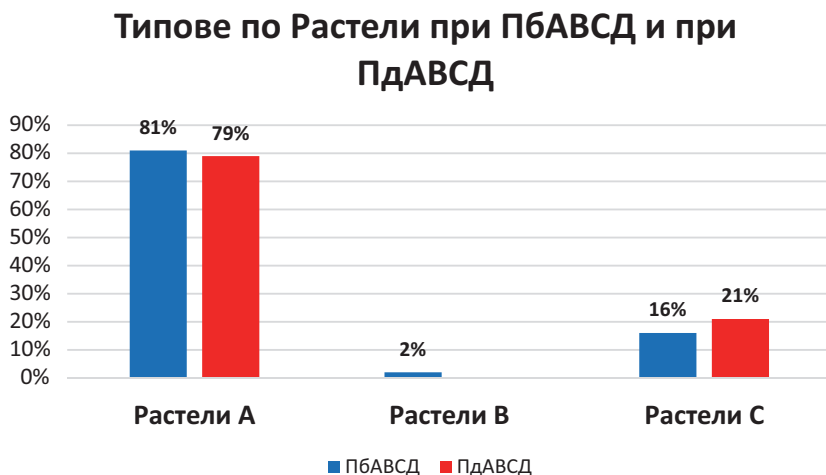
2.2. Определяне на анатомичните характеристики на АВСД и на съпътстващите аномалии от ехокардиографското изследване

Обобщените данни от ехокардиографското изследване на пациентите са представени на Таблица 2.

Таблица 2. Анатомични особености на дефекта и асоциирани аномалии

		ПбАВСД		ПдАВСД	
		n	%	n	%
Тип по Растели	Тип А	70	81,40	11	78,57
	Тип В	2	2,33	0	0,00
	Тип С	14	16,28	3	21,43
Степен на АВ-клапната инсуфициенция	Лека	37	38	5	35,71
	Умерена	47	54,65	7	50,00
	Тежка	6	6,98	2	14,29
Пулмонална стеноза		8	9,30	6	42,86
Лява горна празна вена		9	10,47	6	42,86
Митрална клапа с двоен отвор		7	8,14	0	0,00
Друга аномалия		11	12,79	9	64,29

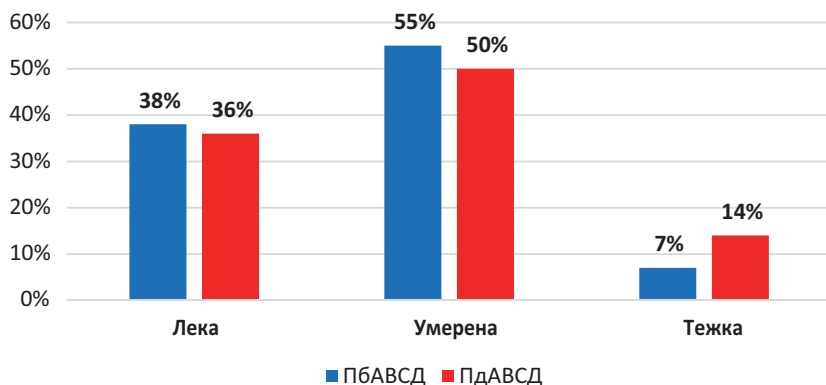
По отношение на ехокардиографските особености на ПАВ-СД, в преобладаващата част от случаите окачването на горното мостуващо платно е тип А по Растели, т.е. с инсерции към гребена на междукламерния септум – съответно при 81% от тези с ПБАВСД и при 79% от тези с ПдАВСД. Свободноплаващо горно мостуващо платно (тип С по Растели) е установено при 16% от пациентите с ПБАВСД и при 21% от тези с ПдАВСД. Най-редкият анатомичен вариант с инсерции на горното мостуващо платно към дясна камера (тип В по Растели) е установен при 2 деца (2%) с ПБАВСД (Фиг.11).



Фиг. 11. Типове по Растели при ПБАВСД и при ПдАВСД

В по-голямата част от случаите степента на инсуфициенция на АВ-клапите е определена като лека или умерена, като прави впечатление два пъти по-високата честота на високостепенна АВ-клапна инсуфициенция при пациентите с ПдАВСД, спрямо тези с ПБАВСД – 14 спрямо 7% (Фиг.12).

АВ-клапна инсуфициенция при ПБАВСД и ПДАВСД



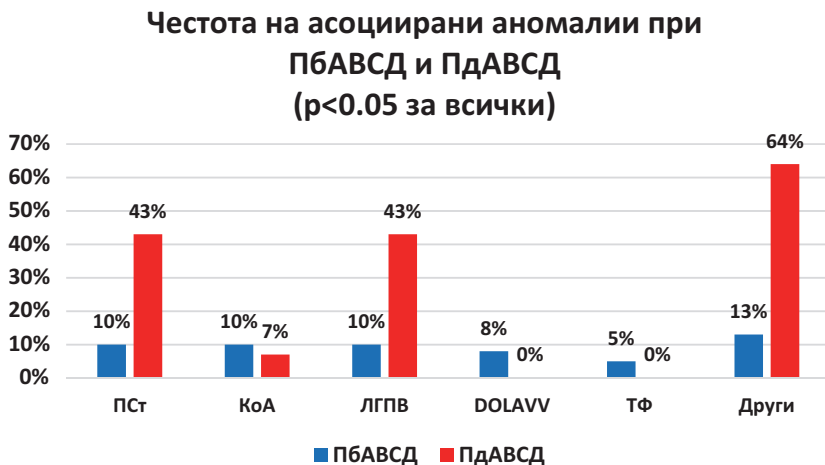
Фиг. 12. Степен на АВ-клапната инсуфициенция при ПБАВСД и при ПДАВСД

При почти 80% (11 от 14) от случаите с ПДАВСД са установени допълнителни аномалии, като те често са повече от една. Най-чести са пулмоналната стеноза и допълнителната лява горна празна вена, установени при почти половината пациенти. 4 от 14 деца с ПДАВСД (29%) са с декстрокардия, която в един от случаите е при situs solitus, а при един случай е в комбинация със situs inversus, при двама пациенти се съчетава с десностранен изомеризъм, като и при двата случая аномалията е комплексна и е диагностицирана и пулмонална атрезия, която при едното дете е в комбинация и с L-транспозиция на големите артерии. Коарктация на аортата има при един случай на ПДАВСД с дясна доминантност и с малпозиция на големите артерии. Общ артериален ствол е установен при едно дете с ПДАВСД с доминираща лява камера. Един от трите случая с лява доминантност и два от деветте случая с дясна доминантност са имали допълнителни аномалии, т.е. няма данни за корелация между морфологията на доминиращата камера и честотата на допълнителни дефекти. От

друга страна, и при трите случая с окачване на АВ-клапата тип С по Растели са установени асоциирани аномалии.

При пациентите с ПбАВСД честотата на допълнителни аномалии е значително по-ниска, отколкото при ПдАВСД – такива са диагностицирани при 21 от 86 деца (24%), като в част от случаите е установена повече от една аномалия. Най-често е наблюдавана допълнителна лява горна празна вена – с честота около 10%, последвано от двоен отвор на лявата АВ-клапа, който е установен при 8% от пациентите. Останалите аномалии са както следва – тетралогия на Фало (n=4), като и четирите случая са при деца с тризомия 21, пулмонална стеноза (n=3), дясна камера с двоен изход (n=2), множествени междукламерни дефекти (n=2), тотално аномално вливане на белодробните вени (n=1).

Данните от статистическия анализ показват, че асоциираните аномалии са значително по-чести при дебалансираната форма на дефекта ($p<0.05$ спрямо балансираната форма, тест на Fisher) (Фиг.13).



Фиг. 13. Честота на асоциираните аномалии при ПбАВСД и при ПдАВСД. ПСт – пулмонална стеноза, КоА- коарктация на аортата, ЛГПВ – лява горна празна вена, DOLAVV – двоен отвор на лявата АВ-клапа. ТФ – Тетралогия на Фало.

Отново прави впечатление, че окачването на АВ-клапата по тип С по Растели е асоциирано с по-висока честота на асоциирани аномалии – почти три пъти по-висока от общата за групата с ПБАВСД (64 спрямо 24%) (Фиг.14).



Фиг. 14. Честота на асоциираните аномалии в зависимост от типа по Растели.

Обсъждане на резултатите. Според нашите данни за 7-годишния период 2014-2021 година, през клиниката са преминали общо 100 деца с ПАВСД, което при средната раждаемост в България за този период е около 60 000 живородени годишно (по данни на Националния статистически институт- НСИ) (8), съответства на годишна честота около 2.3 на 10 000 живородени деца. Тази честота на ПАВСД е по-ниска от цитираната в световните бази данни и най-вероятно е подценена поради няколко причини. Една част от децата загиват преди поставянето на диагноза, а други не доживяват до хирургичната интервенция. Тези пациенти не достигат до нашата клиника. Също така, при голяма част от случаите с установен ПАВСД при феталната ехокардиография, особено ако е в съчетание с други аномалии или с

потвърдено хромозомно заболяване, се прибегва към прекъсване на бременността по медицински показания. За съжаление, липсва национален регистър на тези случаи.

По литературни данни, при 48-58% от случаите с изолиран ПАВСД се установява абнормен кариотип, най-често тризомия 21 (38). Това е в съответствие с нашите резултати, които показват честота на синдрома на Даун при ПАВСД от 53%.

По отношение на диагностицирането на ПАВСД преди раждането, данните за България се открояват от световните, тъй като нямаме организирана национална програма за пренатален скрининг, липсват достатъчно обучени специалисти и достъпът до квалифицирана фетална морфология и ехокардиография е ограничен. Честотата на диагностициране на ВСМ от феталната ехокардиография показва значими различия в публикуваните в световната литература проучвания, като варира от 24 до 90% (135, 91, 8, 1).

В проведено от нас изследване, оценяващо честотата на пренатална детекция на критични ВСМ за периода 2014-2019 година за България, установихме, че преди раждането се диагностицират едва 15% от случаите на тези ВСМ (2). При 66% (66 от 100) от разгледаните от нас случаи не е проведена фетална морфология. От останалите 33% (33 от 100) с осъществено такова изследване, при 10 пренатално е установена ВСМ, което съответства на 30% пренатална детекция. Атриовентрикуларният септален дефект е една от аномалиите с висок процент на пренатална диагноза, тъй като четирикухинната проекция се отклонява от нормата, особено при дебалансираните форми. Нашите резултати обаче показват субоптимална пренатална диагностика.

По-ранната възраст на постнатално дигностициране на ПдАВСД се дължи на по-голямата честота на високостепенна инсуфициенция на АВ-клапите и на по-големия брой асоциирани аномалии в сравнение с балансираната форма, което се асоциира с по-ранна и по-тежко изразена симптоматика.

Получените от нас данни по отношение на анатомията на дефекта и асоциираните аномалии са в съответствие с наблюденията на други автори, изучаващи атриовентрикуларния септален дефект (20, 132), които също установяват по-високостепенна инсуфициенция на АВ-клапата и по-голям брой асоциирани аномалии при дебалансираните форми.

ПО ЗАДАЧА 2. КЛИНИЧЕН ИЗХОД ЗА ПАЦИЕНТИТЕ

Клиничният изход при пациентите е както следва (Фиг.15): към 31.12.2021г живи са 85 пациенти, от тях с двукамерна корекция са завършили 71 деца; на 5 пациенти с ПБАВСД им предстои операция; със завършени етапи на еднокамерна циркулация са 5 пациенти с ПдАВСД, 2 деца с ПдАВСД очакват допълване до ТСРС, 2 деца с ПдАВСД са останали на етап помощна операция – при едното в неонаталния период е осъществена резекция на коарктация на аортата, но поради БСОБ не е било възможно предприемане на етапите на 1КЦ, а другото дете е с ПдАВСД с лява доминантност и с тризомия 21, при което е извършен бендинг на белодробната артерия и е предприето изчаквателно поведение.

Летален изход е настъпил при 15 деца – 10 от тях са с ПБАВСД, като две от тях са загинали в ранния следоперативен период след 2КК, две – след помощни операции, а останалите 6 – преди операцията (вж.по-долу). От починалите 5 деца с ПдАВСД летален изход е настъпил при 2 случая поради неправилно индициране за 2КК, а останалите трима пациенти са загинали след осъществяване на помощни операции в неонаталния период - съответно стентирание на артериалния канал, последвано от системно-пулмонална анастомоза поради тромбозирание на стента, бендинг на белодробната артерия и корекция на общ артериален ствол.

Клиничен изход при цялата кохорта с ПАВСД



Фиг. 15. Клиничен изход при пациентите с ПАВСД

От проследените пациенти оперирани са общо 89 деца, като при 75 е извършена радикална корекция, а при 14 - помощни операции и етапи на еднокамерна циркулация. 4 от децата след 2КК са загинали – 2 от тях с ПБАВСД и 2 – с ПДАВСД (вж.по-долу). При подложените на двухкамерна корекция са използвани следните техники: Австралийска техника – при 45 деца (60%), два патча – при 27 пациенти (36%), един патч – при 3 деца (4%). При всички пациенти е осъществена и различна по обем пластика на АВ-клапите. Средната възраст при двухкамерната корекция е 192 дни (110-322, SD 54), средното тегло при операцията е 6.5 kg (5.8-8.2, SD 0.9). От оперираните деца, 44 (60%) са били от мъжки пол, 29 (40%) - от женски пол. От подложените на двухкамерна корекция 71 деца 40 (56%) са били с тризомия 21. При децата с асоциирани аномалии са извършени и допълнителни интервенции - комисуротомия на пулмоналната клапа (n=2), дезобструкция на деснокамерния изходен път (n=4). При две деца, преценени като подходящи за 2КК, са извършени помощни операции –

съответно системно-пулмонална анастомоза и бендинг на белодробната артерия.

Всички 14 деца с ПдАВСД са претърпяли някакъв вид оперативни интервенции (Таблица 3). Както вече беше споменато по-горе, погрешно за двукамерна корекция са индицирани двама пациенти, при които е настъпил летален изход. От останалите 12 оперирани деца с ПдАВСД са предприети етапите на ІКЦ, с или без помощна операция. При 9 пациенти е извършена помощна операция в неонаталния период (средна възраст 19 дни). При 5 случая това е бендинг на белодробната артерия, при 2 – системно-пулмонална анастомоза, предшествана от стентирание на артериалния канал, при 1 – резекция на коарктация на аортата, при 1 – радикална корекция на общ артериален ствол. При 3 деца са предприети етапи на ІКЦ без помощна операция, тъй като хемодинамиката е била добре балансирана в неонаталния период.

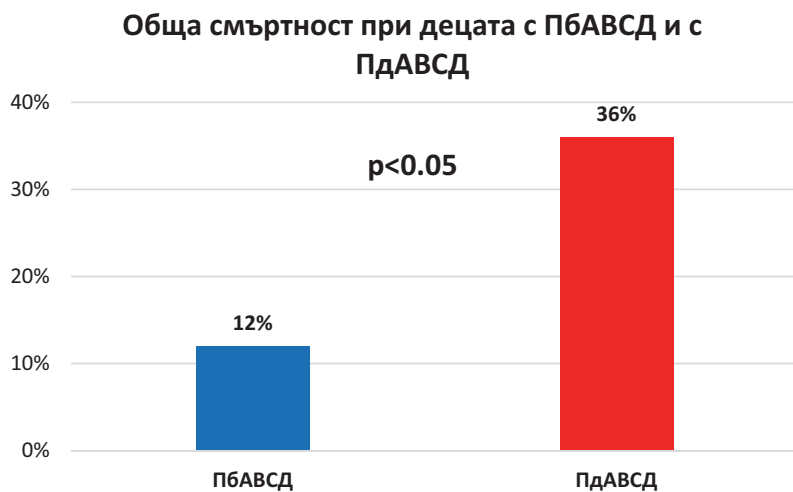
Със завършени етапи на ТСРС са общо 5 деца, 2 очакват допълване до циркулацията на Фонтан. При 5 пациенти не се е стигнало до завършване на етапите на ТСРС, тъй като при 3 от тях е настъпил летален изход след осъществената помощна операция, а 2 деца са останали на етап помощна операция, тъй като е преценено, че са неподходящи за ІКЦ. При едното дете е установена БСОБ след резекция на коарктация на аортата в неонаталния период, а при втория пациент с тризомия 21 и ПдАВСД с лява доминантност е извършен бендинг на белодробната артерия и е предприето изчаквателно поведение, т.е. то също е останало на етап помощна операция. При интракардиалното изследване след поставяне на бендинга е измерено повишено средно налягане в белодробната артерия, което в съчетание с хромозомната аномалия повишава значително риска за неблагоприятен изход от ІКЦ.

Таблица 3. Резултати от оперативното лечение при децата с ПДАВСД

Пациент	Помощна операция	Глен	ТСРС	Исход
1	Стентирание на ПАК, последван от системно-пулмонална анастомоза	-	-	Екзитус
2	Системно-пулмонална анастомоза	да	-	Очаква допълване до ТСРС
3	Бендинг на белодробната артерия	да	-	Екзитус
4	Бендинг на белодробната артерия	-	-	Останало на етап помощна операция, очаква определяне на стратегията
5	Неправилна индикация за 2КК	-	-	Екзитус
6	-	Глен	-	Очаква допълване до ТСРС
7	Бендинг на белодробната артерия	Глен	ТСРС	Завършени етапи на ТСРС
8	Бендинг на белодробната артерия	Глен	ТСРС	Завършени етапи на ТСРС
9	Оперативна корекция на общ артериален ствол	-	-	Екзитус
10	-	Глен	ТСРС	Завършени етапи на ТСРС

11	-	Глен	ТСРС	Завършени етапи на ТСРС
12	Неправилна индикация за 2КК	-	ТСРС	Екзитус
13	Резекция на коарктация на аортата	-	-	Останало на етап помощна операция поради БСОБ
14	Бендинг на белодробната артерия	Глен	ТСРС	Завършени етапи на ТСРС

Резултатите от анализа на смъртността показват, че тя е три пъти по-висока при дебалансираните, отколкото при балансираните форми на ПАВСД – съответно 36% (5 от 14 случая) спрямо 12% (10 от 84 случая) (Фиг.16). Данните от статистическия анализ показват, че смъртността при пациентите с дебалансирана форма на ПАВСД е значително по-висока, отколкото при тези с балансираната форма ($p < 0.05$, тест на Fisher).



Фиг. 16. Обща смъртност при децата с ПбАВСД и с ПдАВСД.

От загиналите в ранния следоперативен период 4 деца след 2КК, две са били с погрешна оценка на формата на дефекта – той е бил преценен като балансиран, а се е оказал дебалансиран, поради което при по-нататъшния анализ на данните те са прибавени към групата на ПдАВСД. Едно от децата е от ретроспективната група, а другото – от проспективната група. При опит за излизане от екстракорпорално кръвообращение се е оказало, че лява камера не е в състояние да поддържа системната циркулация и при пациентите е настъпил синдром на нисък сърдечен дебит, т.е. те са би погрешно индицирани за 2КК.

Третото дете с ПбАВСД, което е починало в ранния следоперативен период, е имало високостепенна инсуфициенция на лявата половина на АВ-клапата и пълен АВ-блок, наложили реоперация на 7-ия ден с репластика на клапата и имплантиране на електрокардиостимулатор. То е загинало няколко дни след реоперацията поради неовладима сърдечна недостатъчност.

Четвъртото дете с летален изход след радикална корекция е пациент с тризомия 21, при който ПбАВСД се е съчетавал с тетралогия на Фало. На 8-месечна възраст е осъществена радикална корекция, включваща затваряне на септалните комуникации, пластика на двете половини на АВ-клапата и дезобструкция на деснокамерния изходен път. Детето е починало 12 дни след оперативната интервенция поради нестабилна хемодинамика, ритмологичен проблем (пристъпи на нодална тахикардия) и инфекциозен синдром. При аутопсията е установена масивна тромбоза в дясно предсърдие, а анатомията на дефекта е съответствала на ПбАВСД.

При двама пациенти, преценени като подходящи за 2КК, са извършени помощни операции на първия етап. И в двата случая е настъпил летален изход. Едното дете е било с ПбАВСД в съчетание с високостепенна пулмонална стеноза и тотално аномално вливане на белодробните вени. При него е осъществена системно-пулмо-

нална анастомоза и анастомоза на колектора на белодробните вени към ляво предсърдие на 3-месечна възраст. Детето е починало 3 дни след операцията от тежка сърдечна недостатъчност.

Второто дете с летален изход след помощна операция е недоносено кърмаче с тризомия 21, при което ПБАВСД се е съчетавал с множествени междукламерни дефекти. Поради неовладима сърдечна недостатъчност на 45-дневна възраст е поставен бендинг на белодробната артерия. Детето е починало 30 дни след интервенцията с картина на дихателна, сърдечна недостатъчност и сепсис.

Сред загиналите деца с ПБАВСД 6 са неоперирани – те са починали преди операцията поради инфекциозни усложнения, най-често пневмония, и недоносеност при 4 от случаите. При 4 от починалите преди оперативната корекция деца с ПБАВСД е извършена аутопсия, резултатът от която по отношение на анатомичните характеристики на дефекта съответства на ехокардиографската находка.

Всички загинали деца с ПдАВСД са оперирани, като в 40% от случаите леталитетът се обуславя от неправилно предприемане на 2КК. Освен загиналите 2 деца с ПдАВСД с погрешно предприета двукамерна корекция, летален изход е настъпил при още 3-ма пациенти и с ПдАВСД в ранния следоперативен период след помощни операции: при единия след поставяне на системно-пулмонална анастомоза, при втория - след Глен-анастомоза и при третия – след оперативна корекция на общ артериален ствол. Случаите с дебалансиран ПАВСД имат по-ранна и тежка клинична изява, което налага извършване на хирургични интервенции още в неонаталния период или в ранна кърмаческа възраст, за разлика от малко по-късната възраст на оперативна корекция при балансираните форми.

От 15 починали деца, при 8 е извършена аутопсия – 4 от тях оперирани и 4 неоперирани, като не са установени значими несъответствия между патоанатомичната и ехографската/интраоперативната находка.

С цел определяне на показателите от предоперативната ехокардиография, които са асоциирани с повишен риск и с неблагоприятен изход за пациента, анализирахме връзката между отделните ехокардиографски находки и изхода за пациента. На първия етап определихме каква е степента на несъответствие между ехокардиографската и интраоперативната находка. От общо 89 оперирани деца, при 14 (16%) е имало разминаване между ехокардиографската и интраоперативната находка. Най-често несъответствията се дължат на погрешно определяне на типа по Растели (при 7 случая, 50%) или на неразпознаване на DOLAVV преди операцията (при 5 случая, 36%). Това са анатомични детайли, които обикновено не са причина за влошен изход за пациента.

С най-неблагоприятен изход е асоциирано неправилното определяне на формата на ПАВСД – балансиран или дебалансиран, и по-точно неразпознаването на дебалансираните форми. Такава е била причината за несъответствието между ехокардиографската и интраоперативната находка при 2 от случаите (14%). Фокусирането единствено върху размера на камерите е подвеждащо и ако не се оценят и останалите елементи на баланса – размери и площи на двете половини на общата АВ-клапи, размер на междуклапния дефект, преразпределение на кръвотока, има опасност пациентът да се подложи неправилно на двукамерна корекция, което води след себе си фатални последици.

Обсъждане на резултатите. Нашите данни по отношение на клиничния изход и ранната периперативна смъртност са сходни с тези в достъпната световна литература (95). И други автори съобщават за неколкостранно по-висока смъртност при дебалансираните форми на ПАВСД, отколкото при балансираните. Owens и сътр. проследили 44 пациенти с ПАВСД за период от 5 години, като само 51% от тях са преживяли (103). 88% са подложени на ИКЦ, като преживяемостта им е значително по-ниска ($p < 0.03$), отколкото при децата с хипопластично ляво сърце и циркулацията на Фонтан.

ПО ЗАДАЧА 3

3.1. Измерване на предварително зададени ехокардиографски параметри при ретроспективната група.

Обобщените резултати от проведените ехокардиографски измервания при ретроспективната група са представени на Таблица 4.

Таблица 4. Основни извадъчни показатели на ехокардиографските измервания при пациентите с ПбАВСД и с ПдАВС.

	ПбАВСД					ПдАВСД				
Параметър	n	min	max	mean	SD	n	min	max	mean	SD
LV/RV long axis	36	0,82	1,46	1,02	0,12	8	0,65	1,23	0,90	0,22
LV/RV diastole	36	0,58	1,81	1,06	0,29	8	0,54	1,62	0,99	0,42
z-score LV	36	-6,50	2,14	-3,13	2,16	8	-9,90	-1,80	-5,17	3,07
z-score RV	36	-1,89	4,17	1,16	1,10	8	-1,10	1,69	0,66	1,05
z-score LAVV	36	-3,11	1,27	-0,61	1,09	8	-5,15	-0,98	-3,91	1,75
z-score RAVV	36	-2,10	1,00	-0,50	0,90	8	-2,07	0,14	-1,29	0,84
LAVV/RAVV	36	0,55	1,36	0,94	0,18	8	0,54	0,72	0,61	0,07
RV/LV inflow	36	86,0	155,0	116,9	17,3	8	44,0	81,0	67,0	15,2
AVs-angle	36	3,00	36,0	19,2	11,2	8	10,0	55,0	22,6	10,4
AVVI	26	0,53	0,90	0,72	0,21	7	0,30	0,55	0,45	0,13
mAVVI	26	0,27	0,47	0,38	0,09	7	0,25	0,36	0,30	0,06
inVSD	36	0,14	0,36	0,24	0,07	8	0,23	0,90	0,67	0,27

1. Съотношение между дългите оси на лява камера и дясна камера (LV/RV long axis) - Този показател отразява развитието на трабекуларната част на камерите и нормално е близък до 1, т.е. при балансирана форма на АВСД дългите оси на двете камери са съпоставими. Средната му стойност при ПБАВСД е 1.02 (0.82-1.46, SD 0.12), при ПдАВСД средната му стойност е 0.9 (0.54-1.62, SD 0.22).

2. Съотношение между диастолните размери на лява камера и дясна камера (RV/LV diastole) - Този показател също отразява развитието на трабекуларната част на камерите. Поради ляво-десния шънт на предсърдно ниво, дори и при балансираната форма на АВСД е налице диастолно обременяване на дясна камера и би могло да се предположи, че ДК е с по-голяма размер от ЛК и че съотношението между диастолните размери на лява и дясна камера би било < 1 . Средната стойност на този показател при ПБАВСД са 1.06 (от 0.58 до 1.81, SD 0.29), при ПдАВСД средната му стойност е 0.99 (от 0.65 до 1.23, SD 0.42).

3. Диаметри на лявата и на дясната половина на АВ-клапата (z-score LAVV и z-score RAVV) – те показват размерите на входните части на камерите. Поради ляво-десния шънт на предсърдно ниво би могло да се предположи, че RAVV е по-голяма от LAVV, за разлика от анатомично нормалното сърце, при което обикновено е обратното. Средната стойност на z-score LAVV при ПБАВСД е -0.61 (-3.11 до -1.27, SD 1.09), при ПдАВСД е -3.91 (-0.98 до -5.15, SD 1.75). Средната стойност на z-score RAVV при ПБАВСД е -0.5 (-2.1 до 1, SD 0.9), при ПдАВСД е -1.29 (-2.07 до 0.14, SD 0.84).

4. Ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК (RV/LV inflow angle) – този ъгъл е тъп при балансираните форми и остър при дебалансираните. Колкото по-малка е стойността му, т.е. колкото е по-остър, толкова по-тежко изразен е дисбалансът. Налице е корелация между този ъгъл и размера на междукामерния дефект – колкото

по-голям е междукамерният дефект, толкова по-остър е ъгълът на входящия кръвоток, т.е. толкова по-голям е дисбалансът. Средната му стойност при ПБАБСД е 116.9° (от 86° до 155° , SD 17.3°), а при ПдАБСД средната стойност на ъгъла е 67° (от 44° до 81° , SD 15°).

5. АВ-септален ъгъл (AVs-angle) - при нормални условия, когато междупредсърдният и междукамерният септум са разположени по една линия, този ъгъл се приближава до 0 градуса. При дезаксация (malalignment) между двата септума, обаче, стойността на АВ-ъгъла нараства и може да се стигне до преразпределение на кръвотока, така че кръвотокът от двете предсърдия да се пренасочва към една от камерите, а контралатералната камера да остане хипоперфузирана, т.е. развива се физиологичен дисбаланс. Средната му стойност при ПБАБСД е 19.2° (от 3° до 36° , SD 11.2°), а при ПдАБСД средната стойност на ъгъла е 22.6° (от 10° до 55° , SD 22.6°).

6. AVVI – този показател отразява съотношението между входните части на двете камери. Колкото по-близки по стойност са те, толкова повече стойността на AVVI се доближава до 1 и дефектът е балансиран. Колкото по-малка от 1 е стойността му, толкова по-тежък е дисбалансът. Средната стойност на AVVI при ПБАБСД е 0.72 (от 0.53 до 0.9, SD 0.21), а при ПдАБСД тя е 0.45 (от 0.3 до 0.55, SD 0.13).

7. mAVVI - mAVVI също отразява баланса на входните части на камерите. При стойности на mAVVI между 0.4 и 0.6 се касае за балансирана форма на АБСД, при стойности <0.2 има тежка хипоплазия на лява камера, изключваща двукамерна корекция. Стойностите на mAVVI между 0.2 и 0.4, обаче, попадат в „сива зона“, която не може да бъде категорична в полза на или против двукамерна корекция и изисква използването и на други параметри с цел определяне на най-удачната хирургична стратегия. Въпреки че този показател има предимството, че за разлика от AVVI, при който параметрите в числителя и в знаменателя са променливи, при mAVVI те са постоянни, но получените ре-

зултати трябва да се интерпретират с повишена предпазливост, тъй като стойностите се различават в зависимост от типа на дебалансиран АВСД с доминираща лява камера или с доминираща дясна камера – при първия случай mAVVI ще бъде >0.6 , а при втория - <0.4 . Нашите измервания показаха средна стойност на mAVVI при ПбАВСД е 0.38 (от 0.27 до 0.47, SD 0.09), а при ПдАВСД тя е 0.3 (от 0.25 до 0.36, SD 0.06).

8. Индексиран междукамерен дефект – за определяне на формата на АВСД inVSD е използван от Lugones и сътр.в комбинация с mAVVI. При стойности на mAVVI между 0.2 и 0.39 и при inVSD 0.2 и 0.35 дефектът се определя като балансиран и може да се предприеме радикална корекция. Когато inVSD е $>0.5-0.55$, то тогава е препоръчителна ИКЦ. Стойностите на inVSD между 0.35 и 0.5-0.55 се определят като „сива зона“. Средната стойност на този показател при ПбАВСД е 0.24 (от 0.14 до 0.36, SD 0.07), а при ПдАВСД тя е 0.67 (от 0.23 до 0.9, SD 0.27).

9. Входящ кръвоток през лявата АВ-клапа (LAVV inflow) – Индексът на левокамерния входящ кръвоток е разработен от Szwaast и сътр., които установяват, че колкото по-голяма е стойността на този показател, толкова по-добра е преживяемостта след 2КК. Не се посочват, обаче, конкретни стойности. Нашите резултати са сходни, като показват позитивна корелация между между по-високите стойности на този показател и баланса на АВСД. Този показател е определен полуколичествено, като при нито един от случаите с ПбАВСД не е 0 и при нито един от случаите с ПдАВСД не е 2.

Както е видно от Таблица 4, е налице значително припокриване между стойностите на отделните показатели между групите с ПбАВСД и ПдАВСД. Резултатите от измерванията на отделните показатели са съпоставими между пациентите с ПбАВСД и ПдАВСД. Единствено за ъгъла на входящия кръвоток (RV/LV inflow angle) получените резултати се различават между двете групи.

3.2. Статистически анализ на измерванията при ретроспективната група.

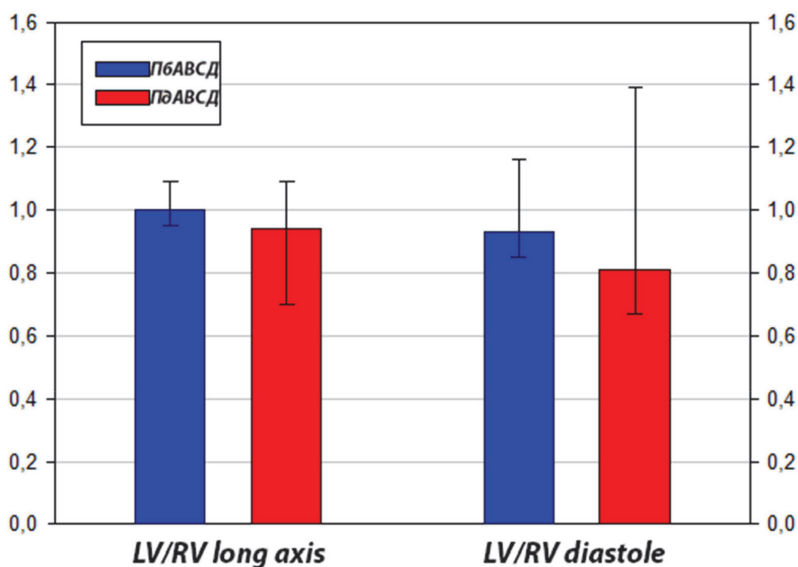
Първи етап на статистическия анализ при ретроспективната група. На първия етап от анализа се използва t-тестът на Student или непараметричният U-тест на Mann-Whitney за определяне на наличието или не на статистическа значимост на различията в стойностите на отделните ехокардиографски измервания при пациентите с дебалансиран и балансиран ПАВСД. Получените резултати са представени на Таблица 5.

Таблица 5. Резултати от първия етап на статистическия анализ на различията в стойностите на отделните показатели между групите с ПбАВСД и ПдАВСД с теста на Student (t) или теста на Mann-Whitney (U) и p-стойността. В удебелен шрифт са отбелязани показателите със значими различия между двете групи.

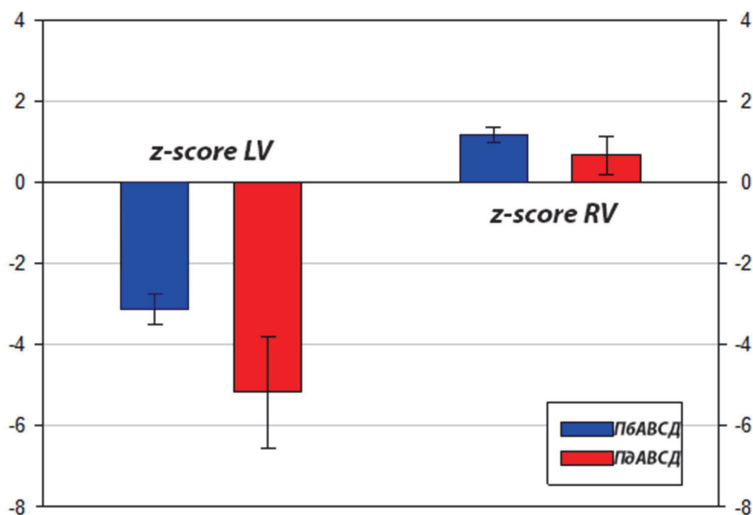
Параметър	Разлика	Тест статистика		p-стойност
LV/RV long axis	0,06	U	45,0	0,142
LV/RV diastole	0,12	U	62,5	0,507
Z-score LV	2,04	t	1,85	0,073
Z-score RV	0,49	t	0,93	0,357
Z-score LAVV	3,30	t	5,80	<0,001
Z-score RAVV	0,78	t	1,82	0,077
LAVV/RAVV	0,33	t	4,03	<0,001
RV/LV inflow angle	49,9	t	6,08	<0,001
AVs-angle	3,37	t	0,63	0,532
AVVI	0,27	t	1,91	0,115
mAVVI	0,08	t	1,28	0,256
inVSD	0,52	U	6,50	0,015

1. Съотношение между дългите оси на лява камера и дясна камера (LV/RV long axis) - стойностите на LV/RV long axis се припокриват между двете групи пациенти. Mann-Whitney тестът не показва значими различия в получените резултати при пациентите с балансиран и с дебалансиран АВСД ($p=0.507$) (Фиг.17).

2. Съотношение между диастолните размери на лява камера и дясна камера (RV/LV diastole) - Mann-Whitney тестът установи незначими различия в съотношението между диастолните размери на лява и дясна камера между групите с ПБАВСД и с ПдАВСД ($p=0.507$). (Фиг.17). Т-тестът показва, че разликите в z-score на лява камера показват тенденция за статистическа значимост, но не достигат критичната стойност от 0.05 ($p=0.073$) (Фиг.18). Различията по отношение на z-score на дясна камера са несигнификантни ($p=0.357$).



Фиг. 17. Сравнение между групите пациенти с ПБАВСД и ПдАВСД по LV/RV long axis и LV/RV diastole. Разликите между двете групи не достигат статистическа значимост.

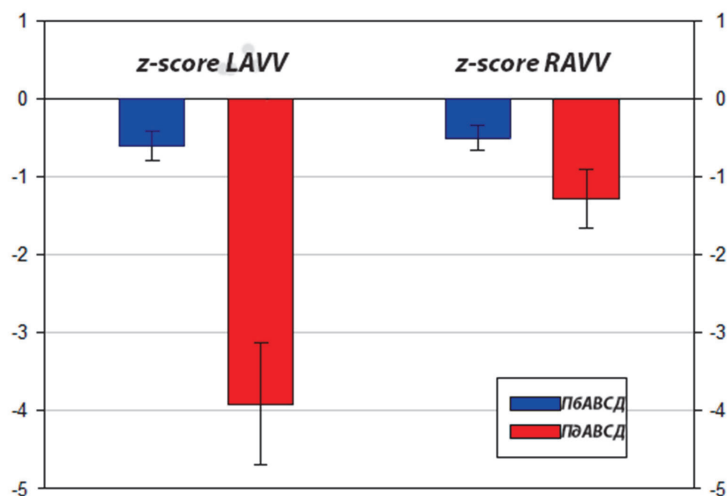


Фиг. 18. Сравнение между групите пациенти с ПБАВСД и ПДАВСД по z-score LV и Z-score RV. Различията по отношение на z-score LV показват тенденция за статистическа значимост, но без да достигат критичната стойност от 0.05 ($p=0.073$).

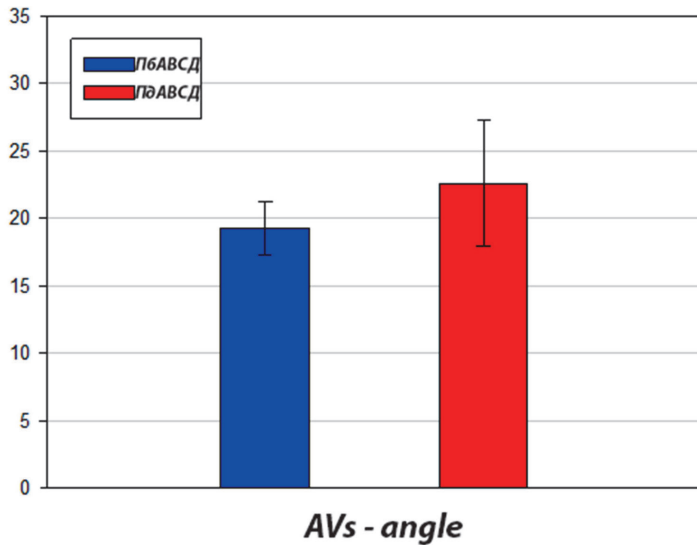
3. Стандартизирани диаметри на лявата и на дясната половина на АВ-клапата (z-score LAVV и z-score RAVV) - t-тестът показва сигнификантни различия между пациентите с ПБАВСД и с ПДАВСД по отношение на показателя z-score LAVV – $p<0.001$ (Фиг.19). По отношение на z-score RAVV p-стойността е близо до критичната стойност ($p=0.077$). Чрез t-теста бяха установени значими различия за съотношението LAVV/RAVV между групите с ПБАВСД и с ПДАВСД ($p<0.001$) (Фиг.21).

4. Ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК (RV/LV inflow angle) - t-тестът показва, че ъгълът на входящия кръвоток се различава значимо между групите с ПБАВСД и ПДАВСД ($p<0.001$) (Фиг.22).

5. АВ-септален ъгъл (AVs-angle) - Разликите в стойностите на АВ-септалния ъгъл между пациентите с балансиран и дебалансиран АВСД не са значими ($p=0.532$) (Фиг.20).



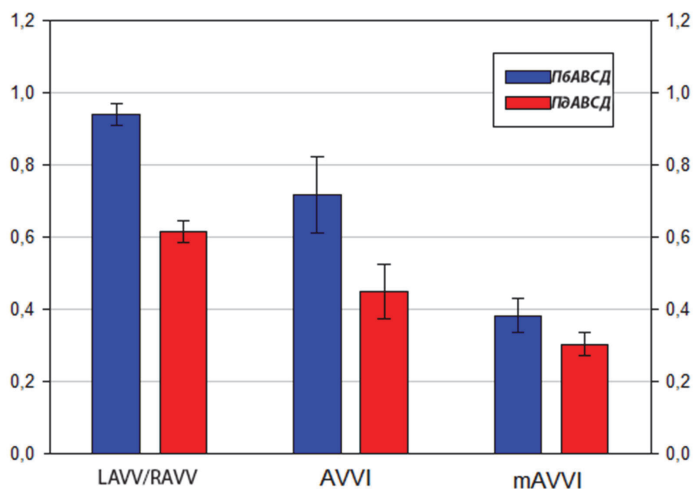
Фиг. 19. Сравнение между групите пациенти с ПбАВСД и ПдАВСД по z -score LAVV и Z -score RAVV. Разликите по отношение на z -score на LAVV са значими.



Фиг. 20. Сравнение между групите пациенти с ПбАВСД и ПдАВСД по AVs-angle.

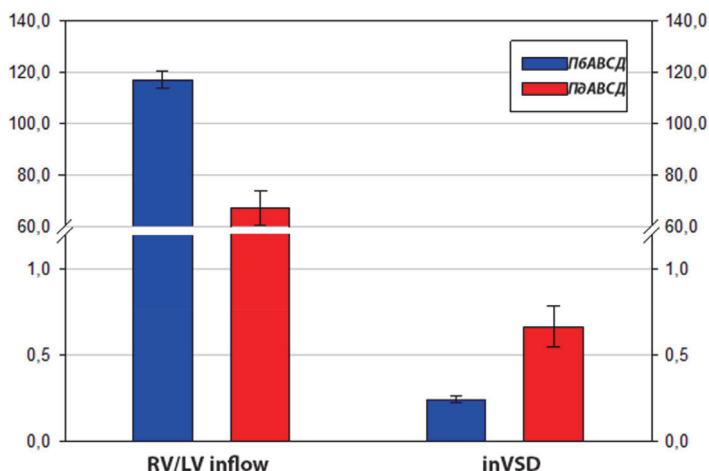
6. AVVI - t-тестът показва незначими различия между двете групи по отношение на AVVI ($p=0.4699$). Това би могло да се обясни от една страна с малкия брой измервания при ретроспективната група, а от друга – с различните нива на дисбаланс. Т.е. при някои пациенти входните части на камерите са добре развити, но въпреки това дефектът е дебалансиран поради недостатъчно добре развита трабекуларна част на една от камерите или поради физиологичен дисбаланс с преразпределение на кръвотока (Фиг.21).

7. mAVVI - t-тестът показва незначими различия в стойностите на mAVVI между групите с балансиран и дебалансиран АВСД ($p=0,256$), като обяснението на този факт е аналогично на това за AVVI (Фиг.21).



Фиг. 21. Сравнение между групите пациенти с ПбАВСД и ПдАВСД по LAVV/RAVV, AVVI и mAVVI

8. inVSD - тестът на Mann-Whitney показва значими разлики в стойностите на този показател между групите с балансиран и с дебалансиран АВСД ($p=0.015$) (Фиг.22).



Фиг. 22. Сравнение между групите пациенти с ПбАВСД и ПдАВСД по RV/LV inflow и inVSD.

9. Входящ кръвоток през лявата половина на АВ-клапа (LAVV inflow) – тестът на Mann-Whitney показва значими различия между двете групи по отношение на този показател ($p=0.001$).

На Таблица 6 е представено разпределението по честоти на показателите z-score LV, z-score RV, z-score LAVV, z-score RAVV.

Таблица 6. Разпределение на честотите в брой и процент пациенти с двукамерна корекция според Z-score на ехографските измерения на лявата и дясна камера, на лявата и дясната АВ-клапа в класовете: по-малки от -3, между -3 и 3, по-големи от +3

ПбАВСД	z-score < -3		> -3 z-score < +3		z-score > +3	
	n	%	n	%	n	%
z-score LV	18	58,1%	13	41,9%	0	0%
z-score RV	0	0%	29	93,5%	2	6,5%
z-score LAVV	1	3,1%	31	96,9%	0	0%
z-score RAVV	0	0%	32	100%	0	0%

От таблицата е видно, че при >93.5% от пациентите стойностите на z-score RV, z-score LAVV, z-score RAVV попадат в диапазона между -3 и +3. Изключение прави само показателят z-score LV, който в почти 60% от случаите е <-3. Това би могло да се обясни с факта, че поради ляво-десния шънт на предсърдно ниво има дилатация на десните кухини и лява камера е хипоперфузирана и по-малка от дясна камера, дори и при балансираните форми, т.е. налице е относителна хипоплазия на лява камера.

На Таблица 7 е представено разпределението по честоти на тези показатели при пациентите с дебалансирана форма на АВСД.

Таблица 7. Разпределение на честотите в брой и процент пациенти с еднокамерна циркулация според Z-score на ехографските измерения на лявата и дясна камера, митралната и трикуспидалната клапа в класовете: по-малки от -3 и между -3 и 3

ПдАВСД	z-score < -3		> -3 z-score < +3	
	n	%	n	%
z-score LV	4	80%	1	20%
z-score RV	0	0%	5	100%
z-score LAVV	4	80%	1	20%
z-score RAVV	0	0%	5	100%

За разлика от пациентите с ПбАВСД, при тези с дебалансираната форма на дефекта няма нито един случай на z-score >+3 за който и да е от показателите. В 80% от случаите z-score на левите структури (LV и LAVV) е <-3, т.е. стойностите са със силно изразено отклонение от нормата. Този резултат се дължи на формите с дясна доминантност и с хипопластична лява камера. При всички случаи z-score на десните структури (RV и RAVV) е >-3, но <+3.

При по-голямата част от ретроспективната група ехокардиографските измервания бяха непълни, което води до потенциално недооценяване на наличието на баланс/дисбаланс на различни нива. Стандартно се измерват:

- Диаметри на лявата и дясната АВ-клапа
- Диастолни размери на ДК и ЛК
- Дълги оси на ДК и ЛК

При нито един случай не са измерени:

- Ъгъл на входящия кръвоток
- Атриовентрикуларен септален ъгъл
- Индексиран МКД
- Индекс на входящия кръвоток в лява камера

Само при 4/64 пациенти (6.25%) беше определен AVVI от изследвателя, провеждащ ехокардиографското изследване. Използвайки съхранените в базата данни ехокардиографски образи и видеоклипове, успяхме да получим една голяма част от измерванията offline.

Обобщени, данните от първия етап на статистически анализ показаха, че значими различия между групите с балансиран и дебалансиран АВСД има по отношение на:

- Z-score LAVV
- Съотношението LAVV/RAVV
- Индекс на входящия кръвоток
- inVSD

За да постигнем целта си да изработим лесно приложим протокол и алгоритъм за оценка на баланса при АВСД, продължихме по-нататък със статистическия анализ на данните.

Втори етап на статистическия анализ. На втория етап се проведе корелационен анализ на Pearson с цел определяне на зависимостта между отделните ехокардиографски измервания и диагнозата при пациентите от ретроспективната група. В статистическият анализ са включени само пациенти, при които е възможно получаване на всички измервания. Това са 44 от

проследените 64 пациенти от ретроспективната група. Когато липсва дори и един показател, не е възможно провеждането на статистически анализ и съответният пациент отпада. Тъй като измерванията при ретроспективната група бяха провеждани върху съхранени ехокардиографски образи, не се отдаде определяне на всички ехокардиографски параметри, когато съответната проекция не е регистрирана. Поради тази причина анализът се проведе при 44 пациенти (68.8% от цялата ретроспективна група) с валидни ехокардиографски измервания (Табл.8). От пациентите от ретроспективната група с пълни измервания неоперирани са 2 деца, като и при двете е настъпил летален изход преди операцията. При едно от тях е извършена аутопсия, като е потвърдено, че ПАВСД е балансиран.

Таблица 8. Пациенти (брой и процент) от ретроспективната група с налични ехокардиографски измервания

	Брой	Процент
Валидни	44	68.8%
Исключени поради липса на поне едно измерване	20	31.3%
Общо	64	100%

Резултатите от корелационния анализ са представени на Таблица 9.

Таблица 9. Резултати от корелационния анализ на Pearson. Показателите със статистически значима корелация с диагнозата са отбелязани в удебелен шрифт.

Параметър	n	Pearson correlation	Sig (2-tailed)
LV/RV long	44	0.063	0.686
LV/RV diastole	44	0.250	0.102
z-score LV	44	-0.186	0.228
z-score RV	44	-0.335	0.026
z-score LAVV	44	-0.498	0.001
z-score RAVV	44	-0.395	0.001
LAVV/RAVV	44	-0.175	0.256
RV/LV inflow angle	44	-0.703	0.000
AVs-angle	44	-0.065	0.676
AVVI	33	-0.622	0.074
mAVVI	33	-0.533	0.140
inVSD	37	0.722	0.000

За z-score на RV беше установена умерено силна корелация с диагнозата – коефициент -0.335, която е сигнификантна ($p=0.026$). Z-score на LAVV също показва умерено изразена корелация с формата на дефекта – коефициент -0.498, която е статистически значима ($p=0.001$). Сходни са резултатите и за z-score на RAVV – коефициент на корелация -0.395, p -стойност 0.008. Тъгълът на входящия кръвоток показва много силно изразена корелация с диагнозата – коефициент -0.703, $p=0.000$. За показателя inVSD се установи силно изразена корелация с диагнозата – коефициент 0.722, $p=0.000$.

Обобщени, резултатите от корелационния анализ показаха статистически значима корелация с диагнозата за следните ехокардиографски показатели:

- z-score RV
- z-score LAVV

- z-score RAVV
- RV/LV inflow angle
- inVSD

Получените данни показват, че не съществува един-единствен ехокардиографски параметър, който да позволява достоверно определяне на наличието или не на баланс при АБСД. Всяко едно от измерванията отразява различен аспект на баланса и само когато се използват комбинирани, е възможно правилно да се класифицира дефектът като балансиран или дебалансиран.

С цел изработване на дискриминационен модел се приложи дискриминантен анализ на Fisher. За независими (дискриминационни) променливи бяха зададени следните показатели: LV/RV long axis, LV/RV diastole, z-score LV, z-score RV, z-score LAVV, z-score RAVV, LAVV/RAAV, RV/LV inflow angle, AVs-angle, измерени съответно при пациентите с ПбАБСД и с ПдАБСД. Чрез тест за равенство на средните стойности в групите - критерий Wilk's Lambda, беше установено за кои от параметрите средните стойности на дискриминантната функция се различават значимо между изследваните групи (Табл.10).

Таблица 10. Ехокардиографски параметри със значими различия между групите с ПбАБСД и ПдАБСД (критерий Wilk's Lambda)

Параметър	Wilk's Lambda	F	Sig.
RV/LV inflow angle	0.506	40.923	0.000
z-score LAVV	0.428	27.446	0.000
LV/RV diastole	0.355	24.189	0.000

Построяването на дискриминантния модел се състои в изчисляване и анализ на коефициентите на дискриминантната функция. Качеството на модела се измерва чрез стойността на каноничния коефициент на корелация (Canonical correlation) между изчислените стойности на дискриминантната функция и реална-

та принадлежност на случаите към отделните групи. Изчислените коефициенти на дискриминантната функция (Таблица 11) се използват за построяване на дискриминантен модел.

Таблица 11. Коефициенти на на класификационните функции за съответните ехокардиографските измервания при ПбАВСД и ПдАВСД

Параметър	Диагноза	
	1 - ПбАВСД	2 - ПдАВСД
LV/RV diastole	1,732	5,541
z-score LAVV	0,303	0,197
RV/LV inflow angle	9,658	0,325
Constant	-28.507	12.680

Линеарната дискриминантна функция за ПбАВСД е следната:

LV/RV diastole x 1.732+ z-score LAVVx 0.303+ RV/LV inflow angle x 9.658 + (-28.507)

Линеарната дискриминантна функция за ПдАВСД е следната:

LV/RV diastole x5.541+ z-score LAVVx0.197+ RV/LV inflow angle x 0.325+ (-12.680)

Когато съотношението между изчислената стойност за диагноза 1 (ПбАВСД) и диагноза 2 (ПдАВСД) е >1, пациентът принадлежи към група 1 (**балансиран АВСД**), и обратно – когато стойността е <1, детето се отнася към група 2 (**дебалансиран АВСД**).

Този модел беше приложен при участниците от ретроспективната група, като дискриминантната функция за ПбАВСД и за ПдАВСД беше изчислена за всеки един случай, в резултат на което ПАВСД беше класифициран като балансиран или дебалансиран.

Резултатите от приложението на модела при ретроспективната група пациенти, които са с потвърдена диагноза от интраоперативната находка, показва, че правилно се класифицират 95.5% от случаите.

ПО ЗАДАЧА 4

4.1. Ехокардиографски измервания при проспективната група

При пациентите от проспективната група бяха измерени всички ехокардиографски параметри по предварително зададения протокол. Резултатите от получените измервания са представени на Таблица 12.

Таблица 12. Резултати от ехокардиографските измервания при проспективната група

	ПБАВСД					ПдАВСД				
Параметър	n	min	max	mean	SD	n	min	max	mean	SD
LV/RV long axis	31	0,81	1,25	0,97	0,11	5	0,62	1,14	0,88	0,26
LV/RV diastole	31	0,56	2,38	1,27	0,36	5	0,57	3,05	1,54	1,33
z-score LV	31	-5	1,5	-1,81	1,8	5	-8,47	2,99	-2,44	5,8
z-score RV	31	-1,56	2,27	0,77	0,8	5	-0,78	1,69	0,82	1,39
z-score LAVV	31	0,56	1,35	0,96	1,1	5	-3,18	-0,79	-1,78	1,3
z-score RAVV	31	0,47	0,86	0,67	0,8	5	-2,3	0,58	-0,64	0,4
LAVV/RAVV	31	0,83	1,06	0,95	0,1	5	0,65	1,15	0,91	0,2
RV/LV inflow	31	80	160	120	21	5	76	80	78	2
AVs-angle	31	4,0	36,0	15,9	8	5	13,0	54,0	30,0	21
AVVI	31	0,61	0,94	0,78	0,15	5	0,4	0,93	0,67	0,19
mAVVI	31	0,38	0,52	0,45	0,06	5	0,23	0,51	0,37	0,07
inVSD	31	0,22	0,37	0,2	0,17	5	0,4	0,65	0,53	0,08

От прегледа на измерванията при проспективната група прави впечатление, че стойностите на LV/RV long axis при балансираните форми са малко по-големи, като няма нито един пациент с ПБАВСД със стойност <0.81 , както и нито един пациент с ПдАВСД не е със стойност >1.14 . Не могат, обаче, да се идентифицират гранични стойности на измерванията поради припо-

криване на резултатите. Стойностите на АВ-септалния ъгъл при пациентите с дебалансиран АВСД са по-големи, отколкото при тези с балансираната форма на дефекта. Това насочва към по-изразена дезаксация на септумите и неравномерно разпределение на кръвотока при ПдАВСД.

Стойностите на AVVI са значително по-високи при балансираните форми на АВСД, като няма нито един случай на ПбАВСД с AVVI<0.4. При дебалансираните форми стойностите отново варират в широк диапазон поради наличието на пациенти с добре балансирани входни части на камерите, но с дисбаланс на други нива. Налице е известно припокриване в стойностите на mAVVI този показател между двете групи пациенти, но минималните му нива са по-ниски при дебалансираната форма.

Прави впечатление, че при ПдАВСД inVSD е по-голям – при нито един пациент с балансирана форма на АВСД показателят не е >0.37, докато минималната му стойност при дебалансираните варианти е 0.4. По отношение на входящия кръвоток през лявата АВ-клапа (LAVV inflow), отново резултатите ни показаха позитивна корелация между по-високите стойности на този показател и баланса на АВСД. Този показател е определен полуколичествено, като при нито един от случаите с ПбАВСД не е 0 и при нито един от случаите с ПдАВСД не е 2. С цел увеличаване на броя на пациентите и подобряване на статистическата значимост на проведените анализи, на следващия етап се обединиха измерванията на пациентите от проспективната и от ретроспективната група и се проведе комбиниран анализ на данните. В него се включиха ехокардиографските измервания на общо 80 пациенти – 67 от тях с балансирана форма на АВСД и 13 – с дебалансирана форма.

4.2. Комбиниран статистически анализ на ехокардиографските измервания при проспективната и при ретроспективната група.

Резултатите от определянето на предварително зададените ехокардиографски параметри са следните:

1. Съотношение между дългите оси на лява камера и дясна камера (LV/RV long axis) - средната му стойност е 1 (от 0.8 до 1.5, SD 0.11) при ПбАВСД, при ПдАВСД средната му стойност е също средно 1 (от 0.6 до 1.9, SD 0.32). (Табл.13).

Таблица 13. Съотношение между дългите оси на ЛК и ДК при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
LV/RV long axis	67	0.8	1.5	1	0,11	13	0.6	1.9	1	0,32

Комбинираните резултати от измерванията при проспективната и при ретроспективната група показват значително припокриване на стойностите между двете форми на дефекта – ако LV/RV long axis е <0.8, то дефектът е по-скоро дебалансиран, но при стойности >0.8 може да бъде както балансиран, така и дебалансиран. Резултатите от статистическия анализ не показват сигнификантни разлики в този показател между групите с балансиран и с дебалансиран АВСД (p=0.816) (Таблица 14).

Таблица 14. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на LV/RV long axis

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
LV/ RV long axis	0,238	12,568	0,816	0,02121	0,08906	-0,17187	0,21428

2. Съотношение между диастолните размери на лява камера и дясна камера (RV/LV diastole) – този показател е средно 1.2 (от 0.5 до 3.4, SD0.34) при ПбАВСД и също средно 1.2 (от 0.5 до 3.1, SD 0.83) при ПдАВСД. (Табл.15).

Таблица 15. Диастолни размери на лява и дясна камера (z-score) и съотношение между тях при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
LV/RV diastole	67	0.5	2.4	1.2	0,34	13	0.5	3.1	1.2	0,83
z-score LV	67	-7	2.4	-2.4	2,28	13	-9.9	3	-4.4	3,53
z-score RV	67	-2.6	4.2	0.9	1,09	13	-2.9	1.8	0.5	1,4

При разглеждане на данните на проспективната и на ретроспективната група установихме широк диапазон от стойности на Z-скора за диастолния размер на ЛК при ПбАВСД - от -7 до 2.4 (таблица 15), което показва, че е възможно постигане на 2КК и при пациенти с много малки предоперативни размери на ЛК, т.е. че преди операцията лява камера е хипоперфузирана, а следоперативно, след премахване на шънтовете, тя има потенциал за

повишаване на обема си и за поддържане на системната циркулация. Z-скорвете на ЛК при ПдАВСД варират в много широк диапазон - от -9.9 до 3. Същото се отнася и за размерите на ДК.

Не бяха установени статистически значими различия в стойностите на LV/RV diastole между пациентите с ПбАВСД и ПдАВСД ($p=0.838$) (Табл.16). Същото се отнася и за z-score RV ($p=0.331$), докато z-score LV показва тенденция за разлика между групите с балансиран и с дебалансиран АВСД, но без да достига статистическа значимост ($p=0.07$).

Таблица 16. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на z-score на диастолните размери на ЛК и ДК и на съотношението между тях (LV/RV diastole)

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
LV/RV diastole	-0,222	12,778	0,828	-0,05195	0,23405	-0,55847	0,45457
Z-score LV	1,952	14,012	0,071	1,98683	1,01785	-0,19605	4,16971
Z-score RV	0,979	78	0,331	0,33853	0,34582	-0,34995	1,02701

3. Диаметри на лявата и на дясната половина на АВ-клапата (z-score LAVV и z-score RAVV). Данните от нашите измервания при проспективната и ретроспективната група показаха припокриване на стойностите между балансираните и дебалансираните форми: средна стойност на z-score на LAVV -0.7 (от -3.8 до 2, SD 1.17) при ПбАВСД и средно -1.6 (от -5.2 до 2.2, SD 2.61) при ПдАВСД; z-score на RAVV средно -0.6 (от -2.3 до 1, SD 0.87) при ПбАВСД и средно -0.7 (от -2.7 до 0.9, SD 1.15) при ПдАВСД; съотношение LAVV/RAVV средно 0.9 (от 0.6 до 1.4, SD 0.17) за ПбАВСД и също средно 0.9 (от 0.5 до 1.8, SD 0.32) за ПдАВСД. (Табл.17).

Таблица 17. Размери на лява и дясната половина на АВ-клапата (z-score) и съотношение между тях при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
z-score LAVV	68	-3.8	2	-0.7	1,17	13	-5.2	2.2	-1.6	2,61
z-score RAVV	68	-2.3	1	-0.6	0,87	13	-2.7	0.9	-0.7	1,15
LAVV/RAVV	67	0.6	1.4	0.9	0,17	13	0.5	1.8	0.9	0,32

Статистическият анализ не установи сигнификантни различия между групите с ПбАВСД и с ПдАВСД по отношение на z-score LAVV ($p=0.274$), z-score RAVV ($p=0.692$), нито за съотношението LAVV/RAVV ($p=0.185$) (Табл.18).

Таблица 18. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на размерите на лява и дясната половина на АВ-клапата (z-score) и съотношение между тях.

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
Z-score LAVV	1,143	12,941	0,274	0,84431	0,73871	-0,75231	2,44093
Z-score RAVV	0,404	14,729	0,692	0,13563	0,33610	-0,58190	0,85317
LAVV/RAVV	1,337	78	0,185	0,08054	0,06023	-0,03937	0,20045

4. Ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК (RV/LV inflow angle). При проведените измервания при пациентите от двете групи установихме стойности на ъгъла на входящия кръвоток средно 117° (70° до 160°, SD 20°) за ПбАВСД и средно 74° (от 44° до 117°, SD 19°) за ПдАВСД. При нито един пациент с RV/LV inflow angle <70° дефектът не беше балансиран, а при нито един случай със стойност > 117° не беше дебалансиран (Табл.19).

Таблица 19. Стойности на ъгъла на входящия кръвоток при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
RV/LV inflow angle	67	70°	160°	117°	20°	13	44°	117°	74°	19°

Статистическият анализ показва значими различия в стойностите на RV/LV inflow angle между групите с балансиран и с дебалансиран АВСД (p=0.000) (Табл.20).

Таблица 20. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на RV/LV inflow angle

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
RV/LV inflow angle	7,101	78	0,000	43,157	6,078	31,057	55,257

5. АВ-септален ъгъл (AVs-angle) - при анализ на проведените измервания при ретроспективната и проспективната група стойностите на АВ-септалния ъгъл бяха средно 16° (от 0° до 40°, SD 16°) при ПбАВСД и средно 24° (от 10° до 54°, SD 22°) при ПдАВСД (Табл.21).

Таблица 21. Стойности на АВ-септалния ъгъл при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
AVs-angle	67	0°	40°	16°	16°	13	10°	54°	24°	22°

Не бяха установени статистически значими различия в стойностите на този показател между групите с балансиран и с дебалансиран АВСД ($p=0.450$) (Табл.22).

Таблица 22. Резултати от статистическия анализ на различията между ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на AVs-angle

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
AVs-angle	-0.772	18.203	0.450	-15.930	20.632	-59.241	27.381

6. AVVI – при цялата кохорта средните стойностите на AVVI при ПбАВСД бяха 0.8 (от 0.54 до 1, SD 0.14), а при ПдАВСД – 0.7 (от 0.3 до 0.93, SD 0.19) (Табл.23). Установяването на по-големи стойности на показателя при ПдАВСД се дължи на факта, че при двама от пациентите входните части на камерите бяха добре балансирани, но дисбалансът се обуславяше от много голям междукामерен дефект с остър ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК и с хипоперфузия на лява камера.

Таблица 23. Стойности на AVVI при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
AVVI	57	0.4	1	0.8	0,14	12	0.3	0.9	0.7	0,19

Статистическият анализ показва значими различия в стойностите на този показател между групите с ПбАВСД и с ПдАВСД ($p=0.000$) (Табл.24).

Таблица 24. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на AVVI

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
AVVI	4,054	67	0,000	0,19351	0,04774	0,09823	0,28879

7. mAVVI - При комбинираната кохорта пациенти стойностите на mAVVI при ПбАВСД бяха средно 0.4 (от 0.2 до 0.9, SD 0.08), а при ПдАВСД – средно 0.4 (от 0.3 до 0.5, SD 0.08) (Табл.25).

Таблица 25. Стойности на mAVVI при ПбАВСД и при ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
mAVVI	57	0.2	0.6	0.4	0.08	12	0.3	0.5	0.4	0.08

Статистическият анализ установи значими разлики в стойностите на mAVVI между пациентите с ПбАВСД и с ПдАВСД ($p=0.008$) (Табл.26).

Таблица 26. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на mAVVI

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
mAVVI	2,756	67	0,008	0,07289	0,02645	0,02010	0,12568

8. Индексирен междукामерен дефект – обобщените данни за двете групи показваха средни стойности на inVSD 0.2 (от 0.5 до 0.1, SD 0.14) при ПбАВСД и 0.5 (от 0.2 до 0.9, SD 0.25) при ПдАВСД (Табл.27). Максималният размер на inVSD при ПбАВСД беше 0.5, т.е. при нито един пациент с балансирана форма на дефекта стойността на inVSD не е >0.5, докато при дебалансираната форма стойностите на този показател варират в много широк диапазон.

Таблица 27. Стойности на inVSD при ПбАВСД и ПдАВСД

	ПбАВСД					ПдАВСД				
	Брой	Min	Max	Mean	SD	Брой	Min	Max	Mean	SD
inVSD	60	0.5	0.1	0.2	0.14	13	0.2	0.9	0.5	0.25

Бяха установени статистически значими различия в стойностите на inVSD между групите с ПбАВСД и ПдАВСД (Табл.28).

Таблица 28. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на inVSD

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
inVSD	-4.577	13.706	0,000	-0.32208	0.07037	-0.47331	-0.17084

9. Входящ кръвоток през лявата АВ-клапа (LAVV inflow) –

Индексът на левокамерния входящ кръвоток е разработен от Szwaast и сътр., които установяват, че колкото по-голяма е стойността на този показател, толкова по-добра е преживяемостта след 2КК. Не се посочват, обаче, конкретни стойности. Нашите резултати са сходни, като показват позитивна корелация между между по-високите стойности на този показател и баланса на АВСД. Този показател е определен полуколичествено, като при нито един от случаите с ПбАВСД не е 0 и при нито един от случаите с ПдАВСД не е 2.

Статистическият анализ показва сигнификантни различия в този показател между пациентите с ПбАВСД и с ПдАВСД ($p=0.000$) (Таблица 29).

Таблица 29. Резултати от статистическия анализ на различията между групите с ПбАВСД и ПдАВСД по отношение на LAVV inflow

	T	Df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			(p-value)			Lower	Upper
LAVV inflow	6.370	14.661	0,000	1.227	0.193	0.816	1.638

Чрез t-критерия на Student бяха идентифицирани следните ехокардиографски параметри, които статистически значимо се различават между балансирания и дебалансирания ПАВСД:

- LV/RV inflow angle
- AVVI
- mAVVI
- inVSD
- LAVV inflow

Различията между пациентите с балансиран и с дебалансиран АВСД по отношение на показателя Z-score LV се доближават до критичната стойност от 0.05, но без да я достигат ($p=0.07$).

4.3. Изработване на алгоритъм за разграничаване на балансираните от дебалансираните форми на ПАВСД

На следващия етап се проведе линеен дискриминантен анализ на Фишер, като вече разработената формула за определяне на формата на дефекта при проспективната група беше адаптирана:

$$\text{Score} = \underline{11.585} \times \text{LV/RV Long axis}) + \underline{0.121} \times \text{RV/LV inflow angle} + \underline{10.441} \times \text{AVVI} + \underline{5.581} \times \text{LAVV inflow} - \underline{34.66}$$

При резултат < -1.273 пациентът попада в групата с ПдАВСД, при резултат > -1.273 - в групата с ПбАВСД, ако резултатът е **равен на -1.273** , то **диагнозата не може да се определи**.

В модела не са включени два от показателите със статистически значими различия между двете групи – inVSD и mAVVI. От една страна, това се дължи на стремежа моделът да е лесно приложим и броят на използваните ехокардиографски измервания да е възможно най-малък, а от друга – на припокриването на информацията, която носят показателите. Индексираният междукामерен дефект и ъгълът на входящия кръвоток на ДК/ЛК са взаимно свързани, като колкото по-голям е inVSD, толкова по-остър е RV/LV inflow angle, т.е. и двата параметъра отразяват един и същ аспект от анатомията на ПАВСД. Разликата между mAVVI и AVVI се състои само в начина на изчисляване, докато измерванията, въз основа на които се извършва калкулацията, са едни и същи. AVVI има предимство пред mAVVI, защото стойността му не зависи от формата на ПдАВСД – с дясна или с лява доминатност, тъй като винаги по-малката клапа площ се дели на по-голямата. Стойностите на mAVVI обаче варират в зависимост от типа на ПдАВСД, защото площта на лявата АВ-клапа се дели на площта на общата АВ-клапа, т.е. при дясна доминатност mAVVI ще е по-малък, а при лява ще е по-голям. Тъй като анализирахме данните на пациенти с ПдАВСД както с дясна, така и с лява доминантност, избрахме да използваме AVVI. Един от включените в модела

параметри (LV/RV long axis) не показва статистически значими различия между групите с балансиран и дебалансиран АВСД, но приложен в модела, допринася за повишаване на предиктивната му стойност.

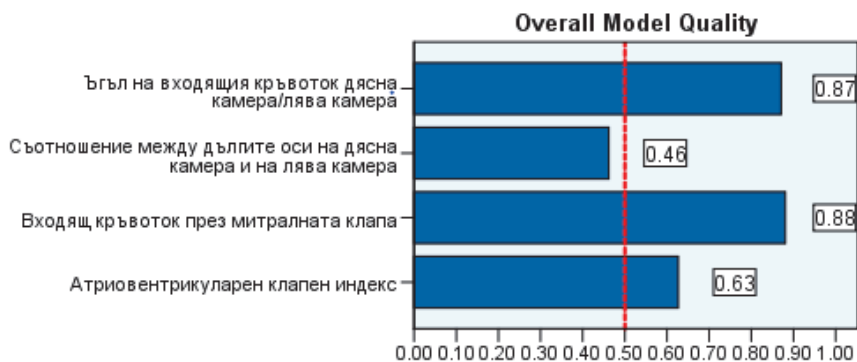
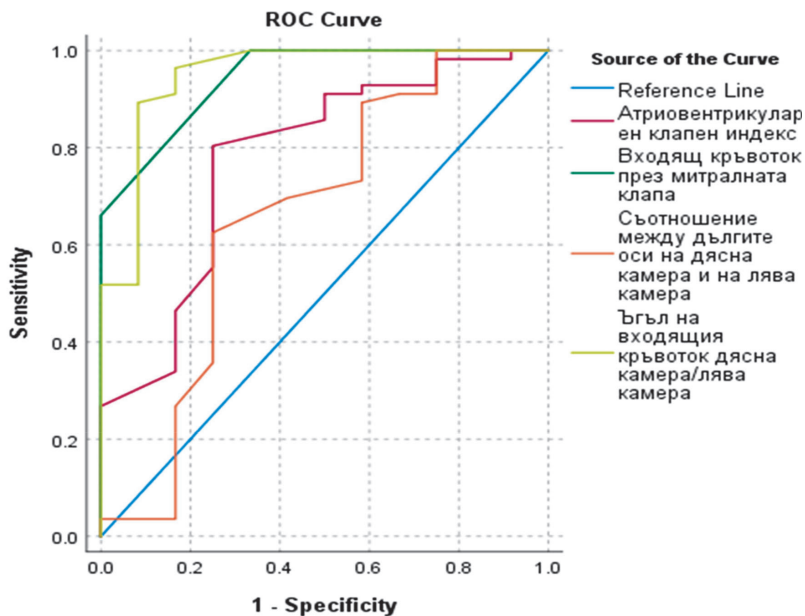
Въз основа на тази формула беше разработена скор-система за определяне на формата на ПАВСД, която е достъпна на следния линк:

https://docs.google.com/spreadsheets/d/1NsjlOAlAbgsyzb8VwLvC-RGXMbTuilbixdqVQ6k__J8/edit?usp=sharing

Таблица 30. Пример за изчисляване на скор за определяне на формата на ПАВСД – балансиран или дебалансиран. След въвеждане на стойностите на четирите ехокардиографски параметъра системата дава най-вероятната диагноза.

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	1.05	-2.45685	11.585	Unbalanced AVSD
RV/LV inflow angle	88		0.121	
AVVI	0.9		10.441	
LAVV inflow	0		5.581	

На Фиг.23 са представени резултатите от ROC curve анализа, които потвърждават чувствителността и специфичността на използваните в модела параметри за разграничаване на балансираните от дебалансираните форми на АВСД.



Фиг.23. Резултати от ROC curve анализа, показващи чувствителността и специфичността на четирите ехокардиографски показатели, които са оценени като значими. Overall Model Quality – качество на модела. Стойност >0.5 е индикатор за добро качество на модела.

ПО ЗАДАЧА 5. ОЦЕНКА НА ПРИЛОЖЕНИЕТО НА ИЗРАБОТЕНИЯ АЛГОРИТЪМ

С цел оценка на разработената скор-система, на първия етап анализирахме поотделно три случая, при които са били налице затруднения при определянето на формата на дефекта.

Първият пациент (пациент 1) е едно от децата от ретроспективната група с настъпил летален изход поради неправилно предприета двукамерна корекция. При него дефектът първоначално е бил преценен като балансиран поради приемливите размери на камерите. На базата на първия предиктивен модел получихме следните резултати:

Линеарната дискриминантна функция за ПБАВСД 10.59, за ПдАВСД тя е 6.37, т.е. резултатът за първата диагноза е по-голяма от този за втората, в резултат на което дефектът се класифицира като балансиран. Определянето на формата на ПАВСД, използвайки новата скор-система, даде резултат ПдАВСД.

Таблица 31. Определяне на формата на ПАВСД при пациент 1

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	1.1	-3.8897	11.585	Unbalanced AVSD
RV/LV inflow angle	80		0.121	
AVVI	0.8		10.441	
LAVV inflow	0		5.581	

Второто дете (пациент 2) е също пациент от ретроспективната група. То е с диагноза ПдАВСД, верифицирана интраоперативно, при което линеарната дискриминантна функция за ПБАВСД е 10.39, за ПдАВСД е 6.37, т.е. дефектът е определен като балансиран. Вторият модел с преизчисляване на скората показва следните резултати:

Таблица 32. Определяне на формата на ПАВСД при пациент 2

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	1	-4.27006	11.585	Unbalanced AVSD
RV/LV inflow angle	80		0.121	
AVVI	0.34		10.441	
LAVV inflow	1		5.581	

Третият случай (пациент 3) е на дете от проспективната група, при което е настъпил летален изход поради погрешно насочване за двукамерна корекция. При него и двата предиктивни модела определят дефекта като дебалансиран. Линеарната дискриминантна функция за ПБАВСД 6.79, за ПДАВСД е 32.15. Такъв резултат се получава и от втория модел:

Таблица 33. Определяне на формата на ПАВСД при пациент 3

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	1.09	-4.05045	11.585	Unbalanced AVSD
RV/LV inflow angle	71		0.121	
AVVI	0.9		10.441	
LAVV inflow	0		5.581	

И при трите случая определянето на формата на дефекта въз основа на разработените предиктивни модели е извършено след приключване на събирането на данните, след като децата вече са били оперирани. Вторият модел е с подобрена чувствителност и специфичност, като основната разлика от първия е добавянето в скор-системата на входящия кръвоток през лявата половина на общата АВ-клапа. Този показател отразява хемодинамиката и преразпределението на кръ-

вотока и се очертава като важен предиктор за успеваемостта на 2КК.

На втория етап, с цел да открием слабостите на новата скор-система, анализирахме данните на двамата пациенти, при които е налице разминаване между предприетата хирургична стратегия и определената чрез предиктивния модел форма на дефекта. При първия пациент (пациент 4) ПБАВСД се е съчетавал с високостепенна клапна пулмонална стеноза и тотално аномално вливане на белодробните вени. При него дефектът е преценен като балансиран. На първия етап, на 3-месечна възраст е извършено анастомозиране на колектора на белодробните вени към ляво предсърдие и е поставена системно-пулмонална анастомоза за подобряване на белодробния кръвоток. Интраоперативно не са установени признаци на дебаланс, според оператора двете камери са били добре развити, като сърдечният връх се е оформял от лява камера. Детето е починало на 3-ия следоперативен ден с картина на тежка сърдечна недостатъчност.

Линеарната дискриминантна функция за ПБАВСД 14.3, за ПдАВСД тя е 15.5, т.е. резултатът за втората диагноза е по-голяма от този за първата, в резултат на което дефектът се класифицира като дебалансиран. Определянето на формата на ПАВСД, използвайки новата скор-система, също даде резултат ПдАВСД.

Таблица 34. Определяне на формата на ПАВСД при пациент 4

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	0.76	-3.27511	11.585	Unbalanced AVSD
RV/LV inflow angle	81		0.121	
AVVI	0.69		10.441	
LAVV inflow	1		5.581	

При този пациент ПАВСД се съчетава с още две допълнителни аномалии, които затрудняват оценката на баланса. Но в конкретния случай точната форма на дефекта – балансиран или дебалансиран, не се е отразила на хирургичната стратегия, тъй като са осъществени помощни операции, които на следващ етап биха могли да се последват както от 2КК, така и от 1КЦ. За съжаление, при детето е настъпил летален изход преди предприемане на по-нататъшни етапи на хирургична корекция, поради което не може да се твърди със сигурност дали то би толерираше радикална корекция на следващ етап.

Вторият случай (пациент 5) с погрешно определена форма на дефекта чрез скор-системата е на дете с комплексна анатомия – декстрокардия при situs solitus, ПАВСД с Л-маппозиция на големите артерии и пулмонална атрезия. При него дефектът е преценен като дебалансиран и е извършена помощна операция (системно-пулмонална анастомоза) на 7-дневна възраст поради критична хипоксемия като подготовка за 1КЦ.

Линеарната дискриминантна функция за ПБАВСД 7.58, за ПдАВСД тя е 3.52, т.е. резултатът за първата диагноза е по-голяма от този за втората, в резултат на което дефектът се класифицира като балансиран. Определянето на формата на ПАВСД, използвайки новата скор-система, също дава резултат ПБАВСД

Таблица 35. Определяне на формата на ПАВСД при пациент 5

	Value	Weighted Average	Weight	Diagnosis
LV/RV long axis	1.14	3.27003	11.585	Balanced AVSD
RV/LV inflow angle	78		0.121	
AVVI	0.93		10.441	
LAVV inflow	1		5.581	

Поради съизмеримите дълги оси на камерите и добре балансираните им входни части предиктивният модел определя дефекта като балансиран. Въпреки че при това дете не е правен опит за 2КК, комплексността на анатомията, в съчетание с много голям МКД, правят вероятността за постигане на двукамерна циркулация минимална. Това е причината то да се индицира за 1КЦ.

На базата на тези наблюдения, бихме могли да обобщим, че разработена скор-система позволява разграничаване между балансираните и дебалансираните форми на ПАВСД с голяма степен на достоверност. Предиктивният модел не е абсолютен и служи за ориентиране на детските кардиолози и кардиохирурзи при оценката на случаите с ПАВСД. Резултатът трябва да се разглежда не изолирано, а в комбинация с анатомичните детайли и асоциираните аномалии на сърдечната малформация. Последните, както и индивидуалните особености на конкретния пациент, имат важно значение при избора на оптималната хирургична стратегия.

V. ОБСЪЖДАНЕ

Получените от нас данни показват, че атриовентрикуларният септален дефект е комплексна сърдечна малформация, чиито анатомични характеристики могат да бъдат достоверно определени изцяло с ехокардиографско изследване. Налице е значително припокриване между размерите на отделните структури при балансираните и дебалансираните форми на ПАВСД. Поради тази причина не могат да се използват гранични стойности на измерванията за разграничаване между двете форми и не съществува единствен параметър, на базата на който да се даде заключение за наличието или липсата на баланс. Резултатите от оперативното лечение на тази ВСМ зависят от редица фактори, като дисплазия на АВ-клапата и съпътстващи аномалии, но предоставянето на хирурга на информация за баланса и за основните анатомични детайли позволява планиране на оперативна стратегия чрез използване на техники, позволяващи осъществяване на двукамерна корекция при граничните случаи (Van Son).

Използваните от нас ехокардиографски измервания са прилагани самостоятелно или в комбинация и от други изследователи. Съотношението между дългите оси на лява камера и дясна камера е използвано за първи път от Walter и сътр. Те установяват, че е възможно постигане на двукамерна корекция при ПдАВСД с малка лява камера при случаите с $LAR > 0.65$, докато при $LAR < 0.65$ е 2КК е асоциирана с повишен риск и е по-удачно приемането на 1КЦ. Ние установихме значително припокриване на стойностите на съотношението между дългите оси на двете камери при двете форми на ПАВСД - когато то е < 0.8 , то дефектът е по-скоро дебалансиран, но когато е > 0.8 , може да се касае както за ПбАВСД, така и за ПдАВСД.

При ПАВСД, дори и когато е балансиран, се установява диастолно обременяване на дясна камера поради ляво-десния шънт

на предсърдно ниво и е възможно лявата камера да изглежда привидно малка. Phoon и сътр. са разработили модел за оценка на предоперативния потенциален обем на ЛК при патологични състояния с компресия на ЛК. Те установяват, че при малформации с обемно обременяване на ДК „хипоплазията“ на ЛК се обуславя по-скоро от нейната хипоперфузия. След оперативната корекция, с нормализиране на преднатоварването, дори камери с много малки размери могат да придобият адекватен обем на камерната кухня. Нашите данни подкрепят тази теза. Минималната стойност на z-скора за диастолния размер на ЛК при ПБАВСД беше -7, т.е. дори и при пациенти с много малки предоперативни размери на ЛК е възможно постигането на 2КК.

Meza и сътр. установяват умерено силна корелация между съотношението между диастолните размери на камерите и други показатели, оценяващи баланса при ПАВСД. Нашите резултати също показват, че съотношението между диастолните размери на ЛК и на ДК не може да се използва самостоятелно за определяне на най-подходящата хирургична стратегия, тъй като е налице значително припокриване на стойностите му при балансираните и при дебалансираните форми на АВСД. Същото се отнася и за диаметрите на двете половини на общата АВ-клапа.

През 2013 година Обществото на конгениталните сърдечни хирурзи предложи нов показател за оценка на баланса при ПАВСД - ъгълът на входящия кръвоток на ДК/ЛК. Колкото по-голяма е стойността му, т.е. колкото е по-тъп ъгълът, толкова по-добро е разпределението на кръвотока към двете камери и толкова по-добре е балансиран дефектът. Получените от нас данни потвърждават тази зависимост, като установихме, че този ъгъл е по-остър при дебалансираните форми на дефекта, като при нито един пациент с RV/LV inflow angle $<70^\circ$ дефектът не беше балансиран, а при нито един случай със стойност $>117^\circ$ не беше дебалансиран.

Ahmad и сътр. предлагат АВ-спеталния ъгъл като параметър за определяне на баланса, като установяват, че стойностите му $>25^\circ$ дефинират дисбаланс между камерите, който изисква ИКЦ. Анализът на нашите данни показва, че стойностите на АВ-септалния ъгъл са по-малки при балансирания АВСД, отколкото при дебалансирания. При нито един пациент с ПбАВСД този ъгъл не е $>40^\circ$ и при нито един пациент с ПдАВСД той не е $<10^\circ$.

AVVI е разработен от Cohen и сътр. и отразява съотношението между входните части на двете камери. Колкото по-близки по стойност са те, толкова повече AVVI се доближава до 1 и дефектът е балансиран. Колкото по-малка от 1 е стойността му, толкова по-тежък е дисбалансът. Изследователите установяват, че при болните с ПбАВСД стойностите на AVVI варират между 0.67 и 1.19. При групата с ПдАВСД е установен широк спектър на дисбаланс на АВ-клапата, със стойности на AVVI от 0.07 до 0.65. При нито един пациент с балансиран АВСД AVVI не е бил <0.66 и при нито един пациент с дебалансиран АВСД AVVI не е бил >0.66 . При нашата кохорта стойностите на AVVI при ПбАВСД са между 0.54 и 1, а при ПдАВСД – между 0.3 и 0.93. Установяването на по-големи стойности на показателя при ПдАВСД се дължи на факта, че при двама от пациентите входните части на камерите бяха добре балансирани, но дисбалансът се обуславяше от много голям междукामерен дефект с остър ъгъл на входящия кръвоток ДК/ЛК и с хипоперфузия на лява камера.

mAVVI също отразява баланса на входните части на камерите. При стойности на mAVVI между 0.4 и 0.6 се касае за балансирана форма на АВСД, при стойности <0.2 има тежка хипоплазия на лява камера, изключваща двукамерна корекция. Стойностите на mAVVI между 0.2 и 0.4, обаче, попадат в „сива зона“, която не може да бъде категорична в полза на или против двукамерна корекция и изисква използването и на други параметри с цел определяне на най-удачната хирургична стратегия. Трябва да се има

предвид, че стойностите на mAVVI се различават в зависимост от типа на дебалансиран АВСД (с доминираща лява камера или с доминираща дясна камера) – при първия случай mAVVI ще бъде >0.6 , а при втория - <0.4 . При нашите пациенти наблюдавахме припокриване на стойностите на този показател между групите с ПБАВСД и ПДАВСД, тъй като имаше случаи с баланс на ниво клапи, но с дисбаланс на ниво камери и преразпределение на кръвотока.

Lugones и сътр. предлагат индексирания междукामерен дефект като показател за оценка на баланса при ПАВСД, който се използва в комбинация с mAVVI. При стойности на mAVVI между 0.2 и 0.39 и при inVSD 0.2 и 0.35 дефектът се определя като балансиран и е подходящ за двукамерна корекция. Когато inVSD е $>0.5-0.55$, то тогава е препоръчителна ИКЦ. Стойностите на inVSD между 0.35 и 0.5-0.55 се определят като „сива зона“. Нашите данни показаха максимален размер на inVSD при ПБАВСД от 0.5, т.е. при нито един пациент с балансирана форма на дефекта стойността на inVSD не е >0.5 , докато при дебалансираната форма стойностите на този показател варират в много широк диапазон.

Индексът на левокамерния входящ кръвоток е разработен от Szwast и сътр. които установяват, че колкото по-голяма е стойността на този показател, толкова по-добра е преживяемостта след 2КК. Нашите резултати са сходни, като показват позитивна корелация между между по-високите стойности на този показател и баланса при ПАВСД.

Всички тези данни от научната литература и от нашето собствено проучване показват, че не е възможно определяне на формата на АВСД – балансирана или дебалансирана, на базата само на едно ехокардиографско измерване. Комплексната анатомия и хемодинамика на тази сърдечна малформация налагат използването на комплекс от параметри, чрез които да се опре-

дели наличието на баланс/дисбаланс и особено способността на лява камера да поддържа системната циркулация при ПдАВСД с дясна доминантност.

Основният въпрос, на който трябва да отговори предоперативното ехокардиографско изследване, е дали при дадения пациент е възможно постигане на двукамерна корекция. Тук важно значение имат не само размерите на клапите и на камерите, но и преразпределението на кръвотока, което в част от случаите има водещо значение. Освен това, трябва да се вземат предвид и допълнителните анатомични особености при АВСД. Например, ако междукामерният дефект е много голям, то хемодинамиката е такава, че дясна камера в голяма степен подпомага лява камера при поддържане на системната циркулация. При осъществяване на двукамерна корекция със затваряне на междукамерния дефект и разделяне на двете камери с много голям патч се създава ситуация, при която лявата камера не е в състояние да поддържа системната циркулация.

От използваните от нас 9 отделни ехокардиографски измервания установихме, че 4 се различават сигнификантно между пациентите с балансираните и дебалансираните форми на АВСД. Потенциалният кумулативен ефект на отделните измервания беше определен чрез линеен дискриминационен анализ, който показва, че формата на дефекта – балансирана или дебалансирана, може да бъде предсказана с 97% точност на базата на съотношението между дългите оси на дясна и лява камера, атриовентрикуларния клапен индекс, ъгъла на входящия кръвоток на камерите и входящия кръвоток през митралната клапа. Разработихме скорова система, базирана на относителната тежест на всеки един от тези параметри при разграничаването на балансираните от дебалансираните форми на АВСД. За три от включените в модела показатели (AVVI, RV/LV inflow, LAVV inflow) бяха установени значими различия между пациентите с ПбАВСД и с ПдАВСД.

Съотношението между дългите оси на двете камери (LV/RV long axis) не се различава сигнификантно между двете групи, но когато се добави в модела, повишава предиктивната му стойност.

Важно предимство на нашия модел е, че позволява на базата на малък брой сравнително лесни за осъществяване ехокардиографски измервания да се определи формата на АВСД. В модела са включени параметри, отразяващи различни аспекти на баланса:

1. На ниво трабекуларната част на камерите – определяне на баланса чрез измерване на дългите оси на дясна и лява камера и определяне на съотношението между тях

2. На ниво входни части на камерите - чрез изчисляване на атриовентрикуларен клапен индекс – съотношението към по-малката по площ към по-голямата по площ половина на общата АВ-клапа

3. На ниво преразпределение на кръвотока - ъгъл на входящия кръвоток на камерите и входящ кръвоток през лявата половина на АВ-клапата

VI. ИЗВОДИ

1. АВСД е комплексна ВСМ, включваща широк спектър от аномалии, която изисква системен подход при ехокардиографската оценка.

2. Липсва стандартизиран протокол за ехокардиографската оценка, като параметрите, които се оценяват, зависят в голяма степен от опита и предпочитанията на изследователя.

3. Неправилното определяне на формата на дефекта и приемането на неподходяща хирургична стратегия са причина за летален изход.

4. Чрез детайлно ехокардиографско изследване по протокол се избягва субективният фактор и се свеждат до минимум несъответствията в диагнозата.

5. Приложението на комплекс от ехокардиографски измервания в алгоритъм е асоциирано с точно определяне на формата на дефекта в 97% от случаите.

VII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стандартизираният подход при изследването на пациентите, провеждането на задължителни измервания и интерпретирането им не поотделно, а в съвкупност, е незаменим елемент от предоперативната ехокардиографска диагноза на пълния атриовентрикуларен септален дефект. Много важно значение имат правилното определяне на формата на дефекта, на анатомичните му характеристики и на асоциираните аномалии, тъй като това е предпоставка за правилен избор на хирургична стратегия, а оттам – и за благоприятен изход за пациента.

VIII. САМООЦЕНКА НА ПРИНОСИТЕ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

A. ПРИНОСИ С ПОТВЪРДИТЕЛЕН ХАРАКТЕР

1. Това е първото систематизирано изследване на пациенти с ПАВСД в България.
2. Разгледани са подробно анатомичните, ехокардиографските характеристики на малформацията, изходът от хирургичното лечение.
3. Проведени са детайлни ехокардиографски измервания на редица параметри, като е осъществен задълбочен статистически анализ.

B. ПРИНОСИ С ОРИГИНАЛЕН ХАРАКТЕР

1. Разработеният алгоритъм, който е базиран на малък брой ехокардиографски измервания, е лесно осъществим в клиничната практика и възпроизводим, поради което би бил от голяма полза за детските кардиолози и кардиохирурзи при класифициране на АВСД като балансиран или дебалансиран, особено при граничните форми.
2. Разработеният предиктивен модел е основа за проспективно валидиране при по-голям брой пациенти.

IX. ПУБЛИКАЦИИ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. З. Василева, А. Кънева. Ехокардиографска диагноза на пълния атриовентрикуларен септален дефект. Списание МД България, Брой 6 (114), Година XVI, Декември 2019

2. З. Василева, А. Кънева. Ехокардиографска предоперативна оценка на дебалансирания атриовентрикуларен септален дефект. Българска кардиология 2020; 26(2): 46-58

3. З. Василева, А. Кънева. Ехокардиографски параметри за разграничаване на балансираните от дебалансираните форми на пълния атриовентрикуларен септален дефект. Българска кардиология 2022;28(1):84-101

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Бобев Д. Евгений Генев. Педиатрия. Издателство: Арсо 2000
2. Василева З., А. Кънева Критични вродени сърдечни малформации - анализ на пренаталната диагноза на хоспитализирани по спешност новородени за 5-годишен период. Медицински преглед, бр.6/20212.
3. Илиев Д. Вродени сърдечни малформации. Медицина и физкултура. 1994
4. Кънева А. Вродените сърдечни малформации през новото хилядолетие. Практическа педиатрия 2018:6-10
5. Кънева А. Хемодинамична оценка на вродени сърдечни малформации с ляво-десен шънт. Българска кардиология 2022:28:7-12
6. Ненова К. Ангиография при пациенти с вродени сърдечни малформации. Българска кардиология 2022:28:51-62
7. Левунлиева Е. Хемодинамика след операция тип Fontan при комплексни вродени сърдечни малформации. Българска кардиология 2022:28:24-33
8. Република България Национален статистически институт <https://nsi.bg/bg/content/2953>
9. Цонзарова М. Хемодинамика при вродени сърдечни малформации с ляво-десен шънт. Цонзарова М. (Ред.) Хемодинамика. София, Арбилис, 2014
10. Ahmad Z., Lim Z., Roman K. The angulation of the septal structures impacts ventricular imbalance in atrioventricular septal defects with a common atrioventricular junction. Cardiology in the Young 2016;26, 321-326 doi:10.1017/S1047951115000219
11. Al-Hay A., MacNeill S., Yacoub M. et al. Complete atrioventricular septal defect, Down syndrome, and surgical outcome: risk factors. Ann Thorac Surg 2003;75:412-421
12. Alexi-Meskishvili V., Ishino K., Dahnert I. et al. Correction

of complete atrioventricular septal defects with the double-patch technique and cleft closure. *Ann Thorac Surg.* 1996 Aug. 62(2):519-24

13. Alsoufi B., Al-Halees Z., Khouqeer F. et al. Results of left atrioventricular valve reoperations following previous repair of atrioventricular septal defects. *J Card Surg.* 2010 Jan-Feb. 25(1):74-8

14. Anderson R., Webb S. et al: Development of the heart: (2) Septation of the atriums and ventricles. *Heart* 2003, 89: 949-958

15. Anderson R. Atrioventricular septal defect. Congenital Heart Academy Webinar, October 2021

16. Apitz C., Kaulitz R., Ziemer G., Hofbeck M. Severe left ventricular hypoplasia in patients with unbalanced incomplete atrioventricular septal defect and pulmonary hypertension: feasibility of biventricular repair. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:70–73 DOI 10.1007/s00246-008-9253-9

17. Atz A., Hawkins J., Lu M. et al. Surgical management of complete atrioventricular septal defect: Associations with surgical technique, age, and trisomy 21. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011 Jun. 141(6):1371-9

18. Backer C., Mavroudis C., Alboliras E. et al. Repair of complete atrioventricular canal defects: results with the two- patch technique. *Ann Thorac Surg.* 1995 Sep. 60(3):530-7

19. Baffa J., Cohen M., Gremmels D. et al. Unbalanced atrioventricular septal defect: diagnosis, surgical decision-making, and associated outcomes. A multi-institutional study. Presented at: Second Joint Meeting of the Congenital Heart Surgeons' Society and the European Congenital Heart Surgeons' Association; September 12-13, 2008; Warsaw, Poland

20. Bando K, Turrentine MW, Sun K, et al. Surgical management of complete atrioventricular septal defect: a twenty year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1543-155

21. Boening A., Scheewe J., Heine K. et al. Long-term results after surgical correction of atrioventricular septal defects. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;22:167-73

22. Bove T., Strubbe I., Vandekerckhove K. Surgical repair of atrio-ventricular septal defects: incidence and mode of failure of the left atrioventricular valve. *Interactive CardioVascular and Thorac Surgery* 2018;27:42-47

23. Brown L. Cardiac extracellular matrix: A dynamic entity. *Am J Physiol heart Circ Physiol* 2005, 289: 973-974

24. Brown J., Ruzmetov M., Vijay P. et al. Operative results and outcomes in children with Shone's anomaly. *Ann Thorac Surg* 2005;79:1358 –1365

25. Burbano N., DiNardo J. Echocardiographic evaluation of common atrioventricular canal defects. *Congenital Cardiac Anesthesia Society*

26. Calkoen, Emmeline E. Title: Atrioventricular septal defect : advanced imaging from early development to longterm follow-up
Issue Date: 2016-03-24

27. Capouya ER, Laks H, Drinkwater DC Jr, et al. Management of the left atrioventricular valve in the repair of complete atrioventricular septal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Jul. 104(1):196-201

28. Cetta, L.L. Minich, W.D. Edwards, et al., Atrioventricular septal defect, in: H.D. Allen, D.J. Driscoll, R. Shaddy, T.F. Feltes (Eds.), *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents*, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia 2008, p. 648

29. Cetta, L.L. Minich, W.D. Edwards, et al., Atrioventricular septal defect, in: H.D. Allen, D.J. Driscoll, R. Shaddy, T.F. Feltes (Eds.), *Moss and Adams' heart disease in infants, children and adolescents*, Lippincott William and Wilkins, Philadelphia 2008, p. 648.

30. Chauhan S. Atrioventricular septal defects. *Ann Card Anaesth.* 2018 Jan-Mar. 21(1):1-3

31. Christensen N. et al. Atrioventricular septal defects among infants in Europe: a population-based study of prevalence, associated anomalies, and survival. *Cardiol. Young* 2013;23:560–567

32. Cochard L. The cardiovascular system. In: Larry. R Cochard.

Netter's Atlas of Human Embryology. ISBN: 0-914168-99-1, Icon Learning Systems LLC, Teterboro, USA 2002, pp 83-111

33. Cohen M., Jacobs M., Weinberg P. et al. Morphometric analysis of unbalanced common atrioventricular canal using two-dimensional echocardiography. JACC 1996; 28 (4):1017-23

34. Cohen M., Jegatheeswaran A, Baffa J., et al. Echocardiographic features defining right dominant unbalanced atrioventricular septal defect: a multi-institutional Congenital Heart Surgeons' Society study. Circ Cardiovasc Imaging. 2013;6(4): 508-513

35. Cohen M., Spray T. Surgical management of unbalanced atrioventricular canal. Pediatric Cardiac Surgery Annual 2005 of the Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2005;8:135-44

36. Corno A., Marino B., Catena G., Marcelletti C. Atrioventricular septal defects with severe left ventricular hypoplasia. Staged palliation. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96:249 –52

37. Craig B. Atrioventricular septal defect: from fetus to adult. Heart 2006 Dec; 92(12): 1879–1885

38. Crawford F., Stroud M. Surgical repair of complete atrioventricular septal defect. Ann Thorac Surg. 2001;72: 1621-1629

39. Crawford FA, Jr, Stroud MR. Surgical repair of complete atrioventricular septal defect. Ann Thorac Surg. 2001;72:1621–9

40. Crawford F., Stroud M. Surgical repair of complete atrioventricular septal defect. Ann Thorac Surg. 2001;72:1621-8

41. Daebritz S., Nollert G., Zurakowski D. et al. Results of Norwood stage I operation: comparison of hypoplastic left heart syndrome with other malformations. J Thorac Cardiovasc Surg. 2000;119:358-367

42. De Oliveira N., Sittiwangkul R., McCrindle B. et al. Biventricular repair in children with atrioventricular septal defect and a small right ventricle: anatomic and surgical considerations. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005;130:250-257

43. Dodge-Khatami A., Herger S., Rousson V. et al. Outcomes and reoperations after total correction of complete atrio-ventricular septal

defect. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;34(4):745–750. doi:10.1016/j.ejcts.2008.06.047

44. Draulans-Noe H., Wenink A., Quaegebeur J. Single paillary muscle (“parachute valve”) and double-orifice left ventricle in atrioventricular septal defect convergence of chordal attachment: surgical anatomy and results of surgery. *Pediatr Cardiol* 1990;11:29-35

45. Draulans-Noe H., Wenink A., Quaegebeur J. Single paillary muscle (“parachute valve”) and double-orifice left ventricle in atrioventricular septal defect convergence of chordal attachment: surgical anatomy and results of surgery. *Pediatr Cardiol* 1990;11:29-35

46. Eidem B., O’Leary P., Cetta F. *Echocardiography in pediatric and adult congenital heart disease* 2015

47. Esuirrosa-Caliani J., Alvarez-Guisado L., Munoz-Castellanos L. et al. Atrioventricular septal defect:quantitative anatomy of the right ventricle. *Pediatr Cardiol* 1991;12:206-13

48. Esuirrosa-Caliani J., Alvarez-Guisado L., Munoz-Castellanos L. et al. Atrioventricular septal defect:quantitative anatomy of the right ventricle. *Pediatr Cardiol* 1991;12:206-13

49. Fong L., Betts K., Bell D. et al. Complete atrioventricular septal defect repair in Australia: Results over 25 years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2020 Mar;159(3):1014-1025

50. Freedom M., Bini M., Rowe R. Endocardial cushion defect and significant hypoplasia of the left ventricle: a distinct clinical and pathological entity. *Eur J Cardiol*. 1978 Jun;7(4):263-81

51 38.132. Foker J., berry J., Harvey B. et al. Mitral and tricuspid valve repair and growth in unbalanced atrial ventricular canal defects John. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;143:S29-32

52. Geva T., Ayres N., Pignatelli R., Gajarski R. Echocardiographic Evaluation of Common Atrioventricular Canal Defects: A Study of 206 Consecutive Patients. *Echocardiography* 1996;13(4):387-400

53. Ginde S., Lam J., Hill G. et al. Long-term outcomes after surgical repair of complete atrioventricular septal defect. *J Thorac Cardiovasc*

Surg 2015;150:369-74

54. Grosse-Wortmann L., Yun T., Al-Radi O. et al. Borderline hypoplasia of the left ventricle in neonates: insights for decision-making from functional assessment with magnetic resonance imaging. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;136:1429-436

55. Gunther T., Mazzitelli D., Haehnel C. et al. Long-term results after repair of complete atrioventricular septal defects: analysis of risk factors. *Ann Thorac Surg.* 1998;65:754-9

56. Han R., Gurofsky R., Lee K. Outcome and growth potential of left heart structures after neonatal intervention for aortic valve stenosis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2406–2414

57. Hanley F., Fanton K., Jonas R. et al. Surgical repair of complete atrioventricular canal defects in infancy:20-year trend. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 387-397

58. Hanley FL, Fenton KN, Jonas RA, et al. Surgical repair of complete atrioventricular canal defects in infancy. Twenty-year trends. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Sep. 106(3):387-94

59. Harmandar B., Aydemir N., Karaci A. et al. Results for surgical correction of complete atrioventricular septal defect: associations with age, surgical era, and technique. *J Card Surg.* 2012 Nov. 27(6):745-53

60. Hoffmann J. Incidence of congenital heart disease. II Prenatal incidence. *Pediatr. Cardiol.* 1995, 16:155-1654

61. Hoffman J., Kaplan S., Liberthson R. Prevalence of congenital heart disease. *Am. Heart J* 2004;147:425–439. doi: 10.1016/j.ahj.2003.05.003

62. Hoohenkerk GJ, Bruggemans EF, Rijlaarsdam M, Schoof P, Koolbergen D, Hazekamp M. More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular canal defects. *Ann Thorac Surg.* 2010;90:1554–61

63. Hoohenkerk G., Bruggemans E., Rijlaarsdam M. et al. More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90:1554-61

64. Hoohenkerk G., Wenink A., Schoof P. et al. Results of surgical repair of atrioventricular septal defect with double-orifice left atrioventricular valve. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2009 (5): 1167-1171

65. Ijsselhofa R., Liua H., Gauvreaub K., del Nido P. et al. Mid-term outcomes in unbalanced complete atrioventricular septal defect: role of biventricular conversion from single-ventricle palliation. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2017; 52:565–572

66. Jacobs M., Rychik J., Murphy J. et al. Results of Norwood's operation for lesions other than hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;110:1555-1561

67. Jacobs J., Burke R., Quintessenza J., et al., Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: atrioventricular canal defect, *Ann. Thorac. Surg.* 2000;69:S36–S43

68. Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, Chai P, Tchervenkov C, Lacour-Gayet F, et al. Atrioventricular septal defects: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the Congenital Heart Surgery Database of the Society of Thoracic Surgeons. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2010;1:68–77

69. Jarmakarri J., George B., Wheller J. Ventricular volume characteristics in infants and children with endocardial cushion defects. *Circulation* 1978;58: 153-7

70. Jegatheeswaran A., Pizzaro C., Caldarone C. et al. Echocardiographic definition and surgical decision-making in unbalanced atrioventricular septal defect a Congenital Heart Surgeons' Society Multiinstitutional Study. *Circulation.* 2010;122:S209–S215

71. Jensen B, Spicer DE, Sheppard MN, Anderson RH. Development of the atrial septum in relation to postnatal anatomy and interatrial communications. *Heart.* 2017 Mar;103(6):456-462

72. J.P. Jacobs, M.L. Jacobs, C. Mavroudis, et al., Atrioventricular septal defects: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the congenital heart surgery database of the society of thoracic

surgeons, *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2010;1:68–7

73. Karl T. Atrioventricular septal defect with tetralogy of Fallot or double-outlet right ventricle: surgical considerations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1997 Jan. 9(1):26-34

74. Kaza E., Marx G., Kaza A. et al. Changes in left atrioventricular valve geometry after surgical repair of complete atrioventricular canal. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143:1117-24

75. Kim W., Lee T., Kim S. et al. Unbalanced atrioventricular septal defect with parachute valve. *Ann Thorac Surg.* 2000;70:1711-1712

76. Kohl T., Silverman N. Comparison of cleft and papillary muscle position in cleft mitral valve and atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 77:164–169

77. Kouchoukos N., Blackstone E., Doty D. et al: Atrioventricular septal defect. In: N.T. Kouchoukos, E. H. Blackstone, D. B. Doty et Al: *Cardiac surgery*. ISBN 0- 443-07526-3. Elsevier Science, Philadelphia, Pennsylvania USA 2003, pp 800–849

78. Kozak M., Kozak A., Marchi C. et al. Factors associated with moderate or severe left atrioventricular valve regurgitation within 30 days of repair of complete atrioventricular septal defect. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2015 Jul-Sep. 30 (3):304-10

79. Lamers W., Moorman A. Cardiac septation, a Late contribute of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. *Circulation Research* 2002, 91-93

80. Lamers W., Moorman A. Cardiac septation, a late contribute of the embryonic primary myocardium to heart morphogenesis. *Circulation Research* 2002, 91-93

81. Larry R. Cochard: The cardiovascular system. In: Larry. R Cochard. *Netter's Atlas of Human Embryology*. ISBN: 0-914168-99-1, Icon Learning Systems LLC, Teterboro, USA 2002, pp 83-111

82. Lee C., Danielson G., Schaff H. et al. Surgical treatment of double orifice mitral valve in atrioventricular canal defects. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:700-705

83. Leung M., McKay R., Smith A. et al. Critical aortic stenosis in early infancy. Anatomic and echocardiographic substrates of successful open valvotomy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101:526 –535

84. Lim H., Bacha E., Marx G. et al. Biventricular repair in patients with heterotaxy syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2009;137:371-377

85. Llanopaulos B., Fisher E., DuBrow I. et al. Ventricular volumes in common

atrioventricular canal. *Circulation* 1978;57:99

86. Loffredo C., Hirata J. et al. Atrioventricular septal defects: possible etiologic differences between complete and partial defects. *Teratology* 2001, 63: 87- 93

Or 87 -1

87. Lugones I., Biancolini M., Biancolini J. Feasibility of biventricular repair in right dominant unbalanced atrioventricular septal defect: a new echocardiographic metric to refine surgical decision-making. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017 Jul;8(4):460-467. doi: 10.1177/2150135117716420

88. Lugones I., Biancolini M., Lugone G. The matter of “unbalance” in right dominant atrioventricular septal defect. *Annals of Pediatric Cardiology* 2019; 12: 132-134

89. Lytzen R., Vejstrup N., Bjerre J. et al. Live-born major congenital heart disease in Denmark: incidence, detection rate, and termination of pregnancy rate from 1996 to 2013. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 829–837

90. McElhinney D., Reddy V., Silverman N. et al. Accessory and anomalous atrioventricular valvar tissue causing outflow tract obstruction: surgical implications of a heterogeneous and complex problem. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov 15. 32(6):1741-8

91. Mary ELLA M. Pierpont, Roger R. Markwald et al. Genetic aspects of atrioventricular septal defects. *Am. J. Med. Genet*. 2000, 97:289-296

92. Maslen C., Babcock D., Robinson S. et al: CRELD mutations

contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. *Am J Med Genet* 2006, Part A 140 A: 2501-2505

93. Mery C., Zea-Vera R., Chacon-protillo M. et al. Contemporary outcomes after repair of isolated and complex complete atrioventricular septal defect. *Ann Thorac Surg* 2018; 106:1429-1437

94. Meza J., Devlin P., Overman D. et al. The Congenital Heart Surgeon's Society Complete Atrioventricular Septal Defect Cohort: Baseline, Preintervention Echocardiographic Characteristics. *Semin Thoracic Surg* 2018 Feb 8. pii: S1043-0679(18)30011-X. doi: 10.1053/j.semtcvs.2018.02.004

95 78.14. Miller A., Siffel C. et al. Long-term survival of infants with Atrioventricular septal defects. *J. Pediatr* 2010, 156: 994-1000 78 - 96

96. Miller A, Siffel C, Lu C, Riehle-Colarusso T, Frias JL, Correa A. Long-term survival of infants with atrioventricular septal defects. *J Pediatr*. 2010 Jun. 156(6):994-1000

97. Moore K., Persaud T. *Before We are Born*. 5th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 1998.

98. Myers P., del Nido P., Marx G. et al. Improving left ventricular outflow tract obstruction repair in common atrioventricular canal defects. *Ann Thorac Surg*. 2012 Aug. 94(2):599-605

99. Najm H., Coles J., Endo M. et al. Complete atrioventricular septal defects: results of repair, risk factors and freedom from reoperation. *Circulation* 1997; 96:II311-II315

100. Ono M, Goerler H, Boethig D, Betram H, Westhoff-Bleck M, Haverich A, et al. Improved results after repair of complete atrioventricular septal defect. *J Card Surg*. 2009;24:732-7

101. Overman D., Dummer K., Moga F. Unbalanced atrioventricular septal defect: defining the limits of biventricular. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg* 2013;16(1):32-6. doi: 10.1053/j.pcsu.2013.01.009

102. Owens GE, Gomez-Fifer C, Gelehrter S, Owens ST. Outcomes for patients with unbalanced atrioventricular septal defects. *Pediatr*

Cardiol. 2009;30:431-435

103. Patel S., Burns T., Kochilas L. Early outcomes and prognostic factors for left atrioventricular valve reoperation after primary atrioventricular septal defect repair. *Pediatric Cardiology* 2012; 33(1):129-140

104. Phoon M., Silverman N. Conditions with right ventricular pressure and volume overload and a small left ventricle: “hypoplastic” left ventricle or simply a squashed ventricle. *JACC* Vol. 30, No. 6 November 15, 1997:1547–53

105. Piccoli G., Ho S., Wilkinson J. et al. Left sided obstructive lesions in atrioventricular septal defects: an anatomic study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83:453-460

106. Pierpont M., Markwald R. et al: Genetic Aspects of Atrioventricular Septal Defects. *Am. J. Med. Genet.* 2000, 97:289-296

107. Rao S. Single ventricle – a comprehensive review. *Children (Basel)* 2021;8:441

108. Rastelli G., Kirklin J. Titus, Anatomic observations on complete form of persistent common atrioventricular canal with special reference to atrioventricular valves, *Mayo Clin. Proc.* 1966;41:296–308

109. Reeder GS. Danielson G. Seward J. et al. Fixed subaortic stenosis in atrioventricular canal defect: a Doppler echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol.* 1992 Aug. 20(2):386-94

110. Reller M., Strickland M., Riehle-Colarusso T. et al. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998–2005. *J. Pediatr* 2008;153:807–813. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.059

111. Rhodes L., Colan S., Perry S. et al. Predictors of survival in neonates with critical aortic stenosis. *Circulation* 1991;84:2325–35

112. Rhodes J., Warner K., Fulton D. Fate of mitral regurgitation following repair of atrioventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1997;80:1194-1197

113. Row D., Desai B., Bezmalinovie Z. Two-dimensional echocardiography in double-orifice mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 1984; 4:429-433

114. Sadler T.: Cardiovascular system. In: T. W. Sadler Langman's medical Embryology. ISBN 0-7817-4310-9, Lippincott Williams & Wilkins 2004, pp 223-271

115. Sakamoto K., Galletti L., Touchot A. et al. Two-stage correction of transposition of great arteries with complete atrioventricular canal. *Ann Thorac Surg.* 1998 Jan. 65(1):250-2

116. Schoenwolf G, Bleyl S., Brauer P. et al: Development of the heart. In G. C. Schoenwolf, S.B. Bleyl. P.R Brauer et al: Larsens's Huan Embryology. ISBN 978-0-443-06811-9, Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia, PA, USA, 2009, pp 337-383

117. Schwartz M., Gauvreau K., Geva T. Predictors of outcome of biventricular repair in infants with multiple left heart obstructive lesions. *Circulation* 2001;104:682– 687

118. Sittiwangkul R., Ma R., McCrindle B. et al. Echocardiographic assessment of obstructive lesions in atrioventricular septal defects. *Journal of the American College of Cardiology* 2001; 38 doi:10.1016/S0735-1097(01)01332-8

119. Smallhorn J. Cross-sectional echocardiographic assessment of atrioventricular septal defect: basic morphology and preoperative risk factors. *Echocardiography* 2001; 18(5):415-432

120. St Louis J., Jodhka U., Jacobs J. et al. Contemporary outcomes of complete atrioventricular septal defect repair: analysis of the Society of Thoracic Surgeons Congenital Heart Surgery Database. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2526–2531. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.05.095

121. Stulak J., Burkhart H., Dearani J. et al. Reoperations after initial repair of complete atrioventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun. 87(6):1872-7

122. Suzuki T, Bove EL, Devaney EJ, Ishizaka T, Goldberg C, Hirsch J, et al. Results of definitive repair of complete atrioventricular septal defect in neonates and infants. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:596–602

123. Swast A., Marino B., Rychik J. et al. Usefulness of left ven-

tricular inflow index to predict successful biventricular repair in right-dominant unbalanced atrioventricular canal Anita. *Am J Cardiol* 2011;107:103-109

124. Syngelaki A., Hammami A., Bower S. et al. Diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities on routine ultrasound examination at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019 Oct;54(4):468-76.

125. Ten Harkel A., Cromme-Dijkhuis A., Heinerman B. et al. Development of left atrioventricular valve regurgitation after correction of atrioventricular septal defect. *Ann Thorac Surg.* 2005 Feb. 79(2):607-126

126. Tennsted C., Chaoui R. et al. Spectrum of congenital heart defects and extracardiac malformations associated with chromosomal abnormalities; results of a seven year necropsy study. *Heart* 1999, 82:34-39

127. Tennant S., Hammon J., Bender H. et al. Familial clustering of atrioventricular canal defects. *Am Heart J.* 1984 Jul. 108(1):175-7

128. Thies W.,Bargeron L., ,BiniR. et al.Spectrum of hearts withone underdeveloped and one dominant ventricle. *PediatrCardiol* 1986;7:129-39

129. ThiesW.,Bargeron L., ,BiniR. et al.Spectrum of hearts withone underdeveloped and one dominant ventricle.*PediatrCardiol* 1986;7:129-39

130. Triulzi M., Wilkins G., Gillam L. et al. Normal adult cross-sectional echocardiographic volumes: left ventricular volumes. *Echocardiography* 1985;2:153–69, 13

131. Trowitzsch E., Bano-Rodrigo A., Burger B. et al. Two-dimensional echocardiographic findings in double orifice mitral valve. *J Am Coll Cardiol* 6:383–387

132. Tweddel JS, Litwin SB, Berger S, Friedberg D, Thomas J, Frommelt P, et al. Twenty-year experience with repair of complete atrioventricular septal defects. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:419-24

133. Tworetzky W., McElhinney D., Brook M. Echocardiographic diagnosis alone for the complete repair of major congenital heart defects. *J Am Coll Cardiol* 33:228-233

134. Van Nisselrooij A., Teunissen A., Clur S. et al. Why are congenital heart defects being missed? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 55: 747–757

135. van Son J., Phoon C., Silverman N., Haas G. Predicting feasibility of biventricular repair of right-dominant unbalanced atrioventricular canal. *Ann Thorac Surg.* 1997 Jun;63(6):1657-63

136. Virani S. et al. Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e 139–e596

137. Vida V., Sanders S., Milanese O. et al. Biventricular repair of right-dominant complete atrioventricular canal defect. *Pediatr Cardiol* 2006 27:737–740 DOI 10.1007/s00246-004-0773-7

138. Wenink A., Zevallos J. Developmental aspects of atrioventricular septal defects. *Int J Cardiol.* 1988 Jan. 18(1):65-78

139. Wu Y., Kuang H., Wang G. Surgical Management for Complete Atrioventricular Septal Defects: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Cardiol.* 2020 Oct;41(7):1445-1457

140. Walter E., Ewert P, Hetzer R. et al. Biventricular repair in children with complete atrioventricular septal defect and a small left ventricle. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2008;33:40-47

141. Walter E. et al. Biventricular repair in children with complete atrioventricular septal defect and a small left ventricle. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 33 (2008) 40-47

142. Zoghbi W., Adams D., Bonow R. et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Journal of the American Society of Echocardiography* 2017;30:303-371