

Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность

Контактная информация:

Саперова Екатерина Валерьевна, заочный аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «УГМУ» Минздрава России

Адрес: 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3, e-mail: vev12345@gmail.com

Статья поступила: 14.02.2017 г., принята к печати: 26.04.2017 г.

Врожденные пороки сердца (ВПС) — одни из наиболее распространенных пороков развития у детей — остаются ведущей причиной смерти в младшей возрастной популяции. В обзоре приведена мировая статистика распространенности и смертности при ВПС, а также рассмотрены причины вариабельности эпидемиологических данных. Обсуждается ассоциация ВПС с пороками других органов и систем. Показана роль различных факторов риска в формировании ВПС у плода.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, эпидемиология, распространенность, смертность, факторы риска.

(Для цитирования: Саперова Е. В., Вахлова И. В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность, факторы риска, смертность. *Вопросы современной педиатрии*. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713)

ВВЕДЕНИЕ

Первое определение врожденных пороков сердца (ВПС) было дано еще в 1971 г. Согласно S.C. Mitchell, «ВПС является структурной аномалией сердца или внутригрудных отделов магистральных сосудов, что фактически или потенциально приводит к функциональным нарушениям» [1]. Это понятие имеет ряд недостатков. Во-первых, оно не учитывает время возникновения порока. Во-вторых, ряд аномалий внутригрудных отделов сосудов не относится к ВПС (например, персистирующая верхняя полая вена), хотя имеет значение при проведении оперативного вмешательства [2]. В-третьих, к ВПС не относятся такие заболевания, как кардиомиопатии и аномалии проводящей системы сердца (феномен Вольфа–Паркинсона–Уайта, синдром удлиненного интервала QT), являющиеся «структурной аномалией» и «приводящие к функциональным нарушениям» [2]. Кроме того, к термину ВПС относятся врожденные пороки не только внутригрудных отделов магистральных сосудов (например, коарктация брюшной

части аорты). В настоящее время в понятие ВПС вкладывается более широкий смысл, а именно ВПС можно определить как анатомическую деформацию сердца или крупных сосудов, развивающуюся внутриутробно, вне зависимости от того, когда она была обнаружена [3]. В настоящее время, ВПС занимают лидирующие позиции по распространенности в сравнении с другими пороками развития у детей и остаются ведущей причиной их смерти [4–6]. Более того, прогнозируется дальнейший рост распространенности ВПС. Отчасти это может быть обусловлено совершенствованием диагностических методик, связанных с увеличением квалификации специалистов ультразвуковой диагностики и улучшением визуализирующих техник [7, 8]. Так, например, в докладе Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association, АНА) отмечается, что в США в 2017 г. ожидается появление как минимум 40 000 детей с ВПС, что составляет 1% новорожденных. Из них около 25% живорожденных, или 2,4/1000, потребуют инвазивных методов лечения в течение первого

Ekaterina V. Saperova, Irina V. Vahlova

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russian Federation

Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality

Congenital heart diseases (CHD) — one of the most common malformations in children — remains the leading cause of death in the younger age group. The review presents the world statistics of incidence and mortality due to CHD; the reasons for variability of epidemiological data are considered. The association of CHD with defects of other organs and systems is discussed. The role of various risk factors in formation of CHD in fetus is showed.

Key words: congenital heart diseases, epidemiology, incidence, mortality, risk factors.

(For citation: Saperova Ekaterina V., Vahlova Irina V. Congenital Heart Diseases in Children: Incidence, Risk Factors, Mortality. *Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics*. 2017; 16 (2): 126–133. doi: 10.15690/vsp.v16i2.1713)

года жизни [7]. Увеличению доли детей с ВПС способствуют и современные методики оперативного лечения, которые обеспечивают выживание детей практически со всеми дефектами [7] и, как следствие, быстрый рост популяции подростков и взрослых с оперированными ВПС [6, 7, 9].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ВПС У ДЕТЕЙ

По разным данным, показатели распространенности ВПС у детей значительно варьируют и составляют от 4 до 50 случаев на 1000 живорожденных [9, 10]. Такая вариабельность объясняется разницей в критериях их оценки. Так, распространенность патологии увеличивается при учете детей с малыми ВПС (например, с двусторчатым аортальным клапаном, малым открытым артериальным протоком, ОАП). Частота ВПС средней тяжести и тяжелых форм среди детей США составляет около 6 случаев на 1000 живорожденных, увеличивается до 19/1000 при включении детей с двусторчатым аортальным клапаном и до 75/1000 при учете точечных мышечных дефектов межжелудочковой перегородки (ДМЖП) [9].

За последнее столетие в мире наблюдался рост распространенности ВПС с 0,6 в 1930–1934 гг. до 9,1 случаев на 1000 живорожденных после 1995 г. [11]. В течение последних 15 лет отмечается некоторая стабилизация значений этого показателя, и в мире ежегодно рождается около 1,5 млн детей с ВПС [12]. По данным Европейского регистра врожденных пороков развития (European Registration of Congenital Abnormalities and Twins, EUROCAT), в период 2010–2014 гг. распространенность всех ВПС составляла 8,1, в т.ч. тяжелых проявлений — 2,2 на 1000 новорожденных [8]. Распространенность тяжелых ВПС с течением времени также увеличивалась, что, вероятно, связано с улучшением методов диагностики ВПС и предотвращением случаев антенатальной и младенческой смертности. Так, A.J. Marelli и соавт. в 2007 г. опубликовали результаты большого исследования, охватывающего период 1985–2000 гг., и продемонстрировавшего увеличение доли тяжелых ВПС в детской популяции на 22% [13]. Очевидно, аналогичная тенденция наблюдается и в настоящее время [14].

Были обнаружены значительные географические различия распространенности ВПС среди живорожденных в мире, при этом самая высокая наблюдается в странах Азии и составляет 9,3/1000 [11]. В Китае распространенность ВПС, по данным на 2009 г., составляла 8,2/1000 человек, из них среди живорожденных — 6,7, а среди мертворожденных — до 168,8 [15]. Наиболее частыми ВПС были дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) (34%), ОАП (24%), ДМЖП (11%) [15]. В Индии в 2014 г. частота встречаемости ВПС была 19/1000 новорожденных, в т.ч. ДМЖП (33%), ДМПП (19%), тетрада Фалло (16%) [16]. В Саудовской Аравии (по данным 1993–2003 гг.) распространенность ВПС находилась в диапазоне от 2,1 до 10,7/1000 человек, наиболее часто отмечались ДМЖП (30–40%), ДМПП (9–18%) и стеноз клапана легочной артерии (6–12%). В целом частота тяжелых ВПС составляла приблизительно 5,4/1000 живорожденных в год [17]. В Европе распространенность ВПС на 2011 г. составляла 6,9/1000 живорожденных, а в странах Северной Америки — 8,2/1000 живорожденных [11]. Наиболее распространенными ВПС у детей являлись ДМЖП, ДМПП, пороки клапана легочной артерии и ОАП [7]. По данным

отечественных авторов (от 2008 г.), ВПС обнаруживаются у 7–17 на 1000 новорожденных детей [18].

Существует большое количество регистров по учету случаев заболеваемости врожденными аномалиями развития, в т.ч. ВПС. Примером является регистр врожденных аномалий Великобритании (British and Irish Network of Congenital Anomaly Researchers, BINOCAR) [19], Канадская сеть надзора за врожденными аномалиями (Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network, CCASN) [20], Австралийская система мониторинга врожденных аномалий (Australian Congenital Anomalies Monitoring System, ACAMS) [21]. В настоящее время существует две международные системы мониторинга регистров: международная организация по наблюдению и исследованию врожденных дефектов (The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (ICBDSR or Clearinghouse) и EUROCAT [22]. В состав ICBDSR входят 47 региональных регистров из 36 страны Европы, Азии, Америки и Африки [23]. EUROCAT объединяет 35 региональных регистров из 21 страны Европы [22]. Для примера приведены данные регистра EUROCAT, демонстрирующие частоту встречаемости ВПС во всех странах Евросоюза за период 2010–2014 гг. (табл.) [8].

ЧАСТОТА ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ВПС

Частота множественных аномалий развития у детей с ВПС изучалась в ряде исследований. Так, согласно данным A. Miller и соавт., в 71% случаев ВПС были изолированы, в 13,5% имелись множественные врожденные пороки развития, в 13% выявлена ассоциация ВПС с генетическими синдромами. Наиболее часто при множественных врожденных аномалиях встречались ДМПП (18,5%) и конотрункальные дефекты (16%). Наиболее распространенными экстракардиальными нарушениями при множественных врожденных пороках развития были аномалии опорно-двигательного аппарата (до 35%), желудочно-кишечного тракта (25%) и мочеполовой системы (23%). Среди ВПС, связанных с генетическими синдромами, чаще встречался атриовентрикулярный канал (67%) [24]. Интерес представляет исследование, опубликованное в 2013 г. A. Nrusca и соавт., которое продемонстрировало, что почти 40% детей имели комбинированные ВПС (сочетание 2 и более различных ВПС у одного ребенка) [25]. Множественные врожденные пороки развития имели 30% детей: у 8% регистрировалась ассоциация ВПС с аномалией костно-мышечной системы, у 8% — с черепно-лицевым диморфизмом, у 5% — с аномалиями желудочно-кишечного тракта, у 4% — с аномалиями мочевыводящей системы, у 3% — с гемангиомами и патологией глаз, у 2% — с пороками легких [25]. Наиболее частая ассоциация ВПС с пороками других органов и систем наблюдалась в случаях атриовентрикулярного канала, коарктации аорты, функционально единого желудочка, стеноза легочной артерии, а также при синдроме гипоплазии правых камер сердца, двойном отхождении сосудов от правого желудочка, транспозиции магистральных сосудов [26, 27].

По данным ряда исследований, в 8–15% случаев ВПС связаны с генетическими синдромами [28, 29]. Например, в период 1994–2005 гг. в США было проведено большое многоцентровое исследование, целью которого было определить частоту встречаемости хромосомных аномалий среди живого и мертворожденных с ВПС. Было показано, что хромосомную аномалию

Таблица. Распространенность врожденных пороков сердца (на 10 тыс. человек)**Table.** Incidence of congenital heart diseases (per 10 thousand people)

Аномалия	Ж, абс.	Ж + ВГ + ПБ, абс.	Ж + ВГ + ПБ, на 10 000	При исключении генетических аномалий	
				Ж + ВГ + ПБ, абс.	Ж + ВГ + ПБ, на 10 000
ВПС	15 147	16790	80,98	14 483	69,85
Тяжелые ВПС	3638	4587	22,12	3682	17,76
ДМЖП	7563	8023	38,70	7131	34,39
ДМПП	3616	3693	17,81	3097	14,94
ОАП	891	891	4,30	804	3,88
АВК	643	873	4,21	377	1,82
Стеноз ЛА	777	803	3,87	725	3,50
КА	709	754	3,64	681	3,28
ТФ	543	646	3,12	536	2,59
ТМС	544	628	3,03	601	2,90
СГЛС	261	510	2,46	453	2,18
Стеноз, атрезия АК	280	323	1,56	291	1,40
Аномалия МК	258	290	1,40	257	1,24
ДОС от ПЖ	188	258	1,24	222	1,07
Атрезия ЛА	139	178	0,86	160	0,77
ФЕЖ	87	162	0,78	142	0,68
ОАС	106	155	0,75	117	0,56
ТАДЛВ	133	139	0,67	131	0,63
СГПС	65	118	0,57	107	0,52
Атрезия, стеноз ТК	76	116	0,56	112	0,54
Аномалия Эбштейна	81	91	0,44	87	0,42
Атрезия Ао	64	80	0,39	61	0,29

Примечание. Ж — живорожденные, ВГ — внутриутробная гибель плода / преждевременные роды (до 20 нед беременности), ПБ — прерывание беременности (по поводу диагностики ВПС у плода); ВПС — врожденный порок сердца, ДМЖП/ДМПП — дефект межжелудочковой/межпредсердной перегородки, ОАП — открытый артериальный проток, АВК — атриовентрикулярный канал, ЛА — легочная артерия, КА — коарктация аорты, ТФ — тетрада Фалло, ТМС — транспозиция магистральных сосудов, СГЛС/СГПС — синдром гипоплазии левых/правых камер сердца, АК/МК — аортальный/митральный клапан, ДОС от ПЖ — двойное отхождение сосудов от правого желудочка, ФЕЖ — функционально единый желудочек, ОАС — открытый артериальный ствол, ТАДЛВ — тотальный аномальный дренаж легочных вен, Ао — аорта.

Note. Ж — live-born, ВГ — intrauterine fetal death / premature birth (up to 20 weeks of gestation), ПБ — termination of pregnancy (due to CHD diagnosis in the fetus); ВПС — congenital heart defect, ДМЖП/ДМПП — ventricular / atrial septal defect, ОАП — patent ductus arteriosus, АВК — atrioventricular canal, ЛА — pulmonary artery, КА — aorta coarctation, ТФ — tetralogy of Fallot, ТМС — transposition of the great arteries, СГЛС/СГПС — left / right heart chamber hypoplasia syndrome, АК/МК — aortic / mitral valve, ДОС от ПЖ — double outlet right ventricle, ФЕЖ — functionally single ventricle, ОАС — open arterial trunk, ТАДЛВ — total anomalous pulmonary venous connection, Ао — aorta.

имели 12% детей с ВПС. Среди ВПС, приведших к мертворождению, чаще всего обнаруживали перерыв дуги аорты (69%), атриовентрикулярный канал (67%), двойное отхождение сосудов от правого желудочка (33%). Наиболее распространенными хромосомными аномалиями были трисомия 21-й хромосомы (53%), трисомия 18-й хромосомы (13%), удлинение длинного плеча 21-й хромосомы (12%) и трисомия 13-й хромосомы (6%) [28]. Таким образом, наиболее частой генетической аномалией, ассоциированной с ВПС, является синдром Дауна. В XX веке в США было проведено большое многоцентровое ретроспективное исследование с оценкой распространенности ВПС у детей с синдромом Дауна. При обследовании 1469 таких детей ВПС были выявлены в 44% случаев. Структура ВПС была представлена следующими пороками: атриовентрикулярным каналом (39%), вторичными ДМПП (42%), ДМЖП (43%) и тетрадой Фалло

(6%) [5]. Аналогичные данные были получены и в 2016 г.: 50% всех детей с синдромом Дауна имели ВПС. Структура ВПС также была представлена атриовентрикулярным каналом (50%), ДМЖП (26,6%), ДМПП (10%), ОАП (6,6%), тетрадой Фалло (6,6%) [29].

ФАКТОРЫ РИСКА ВПС

Исследования показывают роль следующих факторов риска формирования ВПС.

Дефицит фолиевой кислоты

В настоящее время доказано негативное влияние дефицита фолиевой кислоты в первом триместре беременности на формирование сердца [30]. Результаты исследований последних лет подтверждают, что прием фолиевой кислоты во время беременности снижает риск ВПС на 28–39% [30–32]. Была продемонстрирована

взаимосвязь дефицита фолиевой кислоты с увеличением риска формирования определенных типов ВПС, а именно ДМЖП и конотрункальных дефектов [30].

Заболевания беременной женщины

Некорригированная фенилкетонурия у женщин ассоциируется с шестикратным увеличением риска формирования ВПС у плода [4]. Наиболее часто у детей, рожденных женщинами с фенилкетонурией, определяются тетрада Фалло, ДМЖП, ОАП, морфологически единый желудочек сердца. При соблюдении диеты матерью до беременности и приеме необходимых лекарственных препаратов во время беременности данный риск редуцируется [4, 33].

Прегестационный и гестационный сахарный диабет у матери увеличивает риск развития транспозиции магистральных сосудов, атриовентрикулярного канала, ДМЖП, синдрома гипоплазии правых/левых камер сердца, ОАП. Ассоциация сахарного диабета и ВПС возможна при гипергликемии до 7 нед гестации [4, 34]. По результатам исследований последних лет эти данные полностью подтверждаются [35]. При этом установлено, что тип сахарного диабета значения не имеет [35].

Любые инфекционные заболевания, протекающие с подъемом температуры в первом триместре беременности, увеличивают риск формирования ВПС в 2–3 раза [4]. Среди ВПС у детей, рожденных от матерей, перенесших острый инфекционный процесс во время беременности, в большей степени распространены пороки клапана легочной артерии, синдромы с обструкцией правых или левых камер сердца, пороки развития трикуспидального клапана, коарктация аорты, ДМЖП [36]. Инфекции мочевыводящих путей у беременной женщины чаще были связаны с ВПС, приводящими к обструкции правых камер сердца; и, наоборот, респираторные инфекции в большинстве случаев протекали без формирования ВПС [37]. В ряде случаев доказано влияние конкретных инфекционных агентов на увеличение риска формирования ВПС. Так, перенесенная краснуха на ранних сроках беременности ассоциируется у ребенка с аномалиями легочной артерии, ДМЖП [4].

Рядом авторов продемонстрировано, что ожирение у матери (индекс массы тела $> 30 \text{ кг/м}^2$) увеличивает риск появления конотрункальных дефектов у плода в 1,3 раза, ДМПП — в 1,2 раза, ДМЖП — в 1,4 раза [38].

Доказана прогностически неблагоприятная роль эпилепсии у матери в рождении детей с ВПС. Однако трудность заключается в дифференциальной диагностике изолированного влияния эпилептических припадков на формирование ВПС и тератогенного действия противосудорожной терапии, которая нарушает функцию фолатного цикла [4].

Лекарственные средства

Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) была разработана классификация лекарственных средств по безопасности их использования во время беременности [39]. Согласно этой классификации было выделено 5 категорий риска для плода.

1. Категория А обозначает, что по результатам исследований не выявлено риска формирования аномалий развития у плода при приеме женщиной во время беременности препаратов, относящихся к данной группе.

2. Категория В: в исследованиях, проведенных на животных, не выявлено повышенного риска аномалий развития у плода; исследований с участием беременных женщин не проводилось.
3. Категория С: исследования, проведенные на животных, показали негативное влияние данных препаратов на плод.
4. Категория D: существуют доказательства вреда данной группы препаратов на плод человека.
5. Категория Х: исследования, проведенные на животных, и зарегистрированные случаи приема данной группы препаратов беременными женщинами подтверждают возникновение у плода аномалий развития; риски при приеме данной категории препаратов беременными женщинами несопоставимы с возможной пользой.

Разрешенными к использованию во время беременности считаются препараты, относящиеся к категории А (при условии четкого указания в инструкции к препарату, поскольку проведенные исследования не могут полностью исключить возможность причинения вреда). Препараты категории В и С можно использовать во время беременности только в случае крайней необходимости. При приеме во время беременности препаратов категории D женщина должна быть проинформирована о потенциальной опасности для плода. Препараты, относящиеся к категории Х, противопоказаны во время беременности [40].

Известным тератогенным эффектом обладает талидомид — препарат, полученный при производстве антибиотиков из пептидов, обладающий седативными свойствами, применявшийся в 50-х годах XIX в. Талидомидовая эмбриопатия включает в себя ВПС от простых ДМПП и ДМЖП до сложных комбинированных конотрункальных пороков (FDA, категория Х) [4].

Применение *ретиноидов* (производных витамина А, применяемых при лечении кожных заболеваний) во время беременности может привести к формированию ВПС, а также к врожденным порокам развития других органов и систем (аномалии головного мозга, микрогнатия, аномалии лицевого отдела черепа, глаз, тимуса) (FDA, категория Х). Доказано не только наличие тератогенного эффекта при применении данной группы препаратов во время беременности, но также возможность развития данных эффектов при прекращении терапии за 45 мес до зачатия (для этретината) [41]. Тератогенный эффект при применении локальных форм ретиноидов в настоящее время не доказан [4]. В исследованиях ряда авторов выявлено девятикратное увеличение риска развития ВПС при приеме матерью во время беременности витамина А в дозе больше 10 000 МЕ/сут [42] (FDA, категория Х при дозах от 18 000 до 25 000 МЕ/сут).

В исследованиях 90-х годов выявлена ассоциация ВПС с применением кломифена (*антиэстрогена*), используемого в протоколах экстракорпорального оплодотворения (FDA, категория Х): наблюдалось четырехкратное увеличение риска развития коарктации аорты и трехкратное увеличение риска развития тетрады Фалло [4].

Противоэпилептическая терапия. В настоящее время вопрос о безопасности приема антиконвульсантов остается открытым. Однако выявлены характерные аномалии, связанные с приемом некоторых противосудорожных препаратов. Так, например, при приеме фенитоина возможно развитие фетального гидантоинового синдро-

ма, включающего аномалии костной, нервной системы и формирование ВПС (FDA, категория D) [4].

Барбитураты и бензодиазепины. Не отмечено увеличения риска формирования ВПС у детей, матери которых в первом триместре беременности применяли диазепам (FDA, категория D). Однако отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости ВПС при приеме во время беременности амобарбитала (FDA, категория D) [4].

По данным когортного исследования, опубликованного в 2006 г. американскими учеными, было выявлено почти четырехкратное увеличение риска развития врожденных пороков развития, в том числе ВПС, при применении препаратов ангиотензинпревращающего фермента, используемых для лечения артериальной гипертензии у женщин в первом триместре беременности (FDA, категория D) [43].

Противогрибковые препараты. В большом когортном исследовании, проведенном в 2013 г., было выявлено, что прием флуконазола (FDA, категория C) во время беременности ассоциируется с трехкратным увеличением риска формирования у плода тетрады Фалло [44].

Прием **сульфаниламидных противомикробных препаратов** в первом триместре беременности увеличивало риск ВПС почти в 5 раз (FDA, категория C) [45]. Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании и характеризовались двукратным увеличением риска ВПС [46]. Данные риски снижались при дополнительном назначении матерям фолиевой кислоты [4].

Зарегистрировано увеличение вероятности развития ВПС при приеме матерью **сульфасалазина** (FDA, категория B) или других **ингибиторов дигидрофолатредуктазы** (например, **метотрексата**), используемых при лечении ряда ревматических заболеваний, во время первого триместра беременности (отношение шансов, ОШ, 3,4). Риски нивелировались при дополнительном приеме фолиевой кислоты [4].

В исследовании A. Ericson и B.A. Kallen было обнаружено, что применение **нестероидных противовоспалительных препаратов** на ранних сроках беременности приводило почти к двукратному увеличению вероятности формирования ВПС у плода [47]. Исследование P.D. Wilson и соавт. выявило увеличение риска формирования ВПС у детей, матери которых во время беременности получали **ибупрофен** (FDA, категория B) [48]. Так, при приеме беременной женщиной **ибупрофена** увеличивался риск развития транспозиции магистральных сосудов в 2,5 раза, ДМЖП в 1,9 раза, атриовентрикулярного канала в 2,4 раза, вероятность двустворчатого аортального клапана в 4,1 раза [48]. Однако, согласно результатам исследований последних лет, данные ассоциации не были подтверждены [49].

В исследовании C. Ferencz и соавт. было проанализировано влияние приема **метронидазола** (FDA, категория B) беременной женщиной на риск возникновения ВПС у плода. По результатам исследования было выявлено, что прием метронидазола беременной женщиной увеличивает риск формирования аномалии выводных отделов желудочков в 6 раз [50].

Алкоголь

Согласно результатам метаанализа, опубликованного в 2015 г., выявлена ассоциация пренатального приема алкоголя с увеличением вероятности конотрункальных дефектов в 1,24 раза и риска транспозиции магистральных сосудов в 1,64 раза [51].

Наркотики

По данным K.D. Meyer (2010), воздействие кокаина на плод не вызывает формирования грубых пороков развития, но повышает риск сердечно-сосудистых катастроф в зрелом возрасте у потомства в несколько раз [52]. Результаты более ранних исследований демонстрируют, что употребление матерью кокаина во время беременности увеличивает вероятность развития ВПС у плода в 11 раз [53], гетеротаксии — в 4 раза [54], мембранозных ДМЖП — в 2,5 раза [50].

Выявлено двукратное увеличение риска развития мембранозных ДМЖП при употреблении матерью во время беременности марихуаны (FDA, категория C). Риск формирования ВПС увеличивался и в случае курения марихуаны отцом [55]. В другом исследовании была выявлена связь формирования аномалии Эбштейна у ребенка при использовании марихуаны матерью во время беременности [50].

Курение

В исследовании C.J. Alverson и соавт. была выявлена ассоциация между курением матери в первом триместре беременности и увеличением риска ДМПП в 1,4 раза, аномалиями выводного отдела правого желудочка в 1,3 раза, стенозом легочной артерии в 1,4 раза, ОАС в 1,9 раза и транспозицией магистральных сосудов в 1,8 раза [56].

Воздействия окружающей среды

Органические растворители. C. Ferencz и соавт. обнаружили связь между воздействием органических красителей на женщину во время беременности и увеличением риска развития у плода синдрома гипоплазии левых камер сердца, коарктации аорты, стеноза легочной артерии, транспозиции магистральных сосудов, тетрады Фалло, тотального аномального дренажа легочных вен, септальных дефектов и аномалии Эбштейна [4, 50, 57].

Пестициды. В исследовании C. Ferencz и соавт. сообщалось о повышении риска развития ВПС при занятости беременных женщин в сельском хозяйстве. В частности, при поступлении в организм женщины пестицидов во время беременности увеличивался риск развития у плода транспозиции магистральных сосудов, тотального аномального дренажа легочных вен и ДМЖП [4, 50, 57].

Ионизирующая радиация. По результатам исследований не было выявлено ассоциации между воздействием ионизирующей радиации и формированием ВПС, в т.ч. при анализе данных об аварии на Чернобыльской атомной электростанции [4, 58].

Социально-демографические характеристики

Возраст матери. Многими исследователями показана прямая связь между возрастом матери и частотой развития ВПС. Так, A. Miller и соавт. обнаружили увеличение риска развития тяжелых ВПС в связи с материнским возрастом старше 35 лет. Для конотрункальных дефектов отношение рисков составило 1,3, для транспозиции магистральных сосудов — 1,7, для коарктации аорты — 1,54, для ДМЖП — 1,20, для ДМПП — 1,36 [59].

Акушерский анамнез. В исследовании C. Ferencz и соавт. была выявлена взаимосвязь отягощенного акушерского анамнеза с определенными ВПС. Так, отягощенность акушерского анамнеза по случаям мертворождения у беременной женщины увеличивало у плода вероятность атриовентрикулярного канала в 5 раз; нали-

чие в акушерском анамнезе выкидышей на ранних сроках беременности увеличивало риск тетрады Фалло в 1,5 раза, аномалии Эбштейна — в 3 раза, преждевременные роды в анамнезе увеличивали вероятность формирования ДМПП в 2 раза [4, 50].

Стресс во время беременности. Выявлено, что сообщения о потере работы, разводе, смерти близкого родственника или друга связано с повышением риска формирования конотрункальных пороков сердца в 2 раза [60].

Возраст отца. Исследование, проведенное X.J. Su и соавт., продемонстрировало, что возраст отца старше 45 лет был связан с увеличением риска формирования ОАП в 1,7 раза [61]. Похожие корреляции были обнаружены и в исследовании С.К. Ewing и соавт. для ДМЖП, ОАП и тетрады Фалло [62].

Наследственность. По результатам большого многоцентрового исследования более чем с 1,7 млн участников (из них более 18 тыс. с ВПС) было выявлено, что в среднем только у 2,2% детей с ВПС имела отягощенность по ВПС у родственников первой линии родства. Однако наблюдалась выраженная вариабельность отношения рисков для разных ВПС: так, например, отягощенная наследственность по ВПС увеличивала риск формирования ДМПП более чем втрое, обструкции выходного отдела правого желудочка — почти в 50 раз, а риск гетеротаксии — почти в 80 раз [63].

Инбридинг. В популяции с высокой степенью инбридинга близкородственность может усилить значение основных генетических факторов риска [10]. При этом повышается распространенность таких ВПС, как ДМПП, ДМЖП, открытый атриовентрикулярный канал, стеноз и атрезия легочной артерии. Не было выявлено связи с тетрадой Фалло, синдромом гипоплазии правых камер сердца, стенозом аортального клапана, коарктацией аорты, ОАП [64].

Многоплодная беременность. По результатам большого исследования, проведенного А.М. Herskind и соавт., риск ВПС при многоплодной беременности увеличивается на 63% в сравнении с одноплодной. В частности, наблюдается трехкратное увеличение риска развития открытого артериального протока и коарктации аорты [65].

ПРОГНОЗ

По данным национального регистра учета смертности в США, врожденные аномалии развития являются первой по частоте причиной летальных исходов у детей, а ВПС составляют 24% всех случаев смерти детей от врожденных пороков развития [66]. Результаты большого многоцентрового исследования (1979–2005 гг.), опубликованные в 2013 г., свидетельствовали, что однолетняя выживаемость детей с критическими ВПС составляла 75%, с некротическими — 97%. Заслуживает внимания тот факт, что выживаемость новорожденных с критическими ВПС увеличилась с 67% в период 1979–1993 гг. до 83% в 1994–2005 гг. [67].

Большое внимание уделяется послеоперационной летальности, связанной как с течением самого порока (после паллиативных операций), так и с тяжестью операционной травмы и возможными осложнениями оперативного вмешательства. Согласно исследованию Н. Lindberg и соавт., ранняя послеоперационная летальность (30 сут послеоперационного периода) в период с 1991 по 2010 г. снизилась с 10 до 1% [68]. Результаты другого многоцентрового исследования (2011–2014 гг.) демонстрируют, что совокупный показатель летальности

после проведения оперативной коррекции по поводу ВПС среди пациентов всех возрастов составил 3,3%, среди новорожденных — 9,2%, у детей в возрасте от 1 мес до 1 года — 2,9%, у детей 1–18 лет — 1,1%, у взрослых (старше 18 лет) — 1,9% [69].

В работе Р. Khairu и соавт. сравнение показателей смертности детей с тяжелыми ВПС, перенесших оперативное вмешательство в раннем возрасте в 1987–1988 и 2004–2005 гг., показало, что общая смертность снизилась на 31% и составила 0,69 на 100 тыс. населения к 2002–2005 гг. [70]. Причем наибольшее снижение показателей смертности наблюдалось в группе новорожденных детей и к периоду 2004–2005 гг. составляло 0,23 на 100 тыс. населения. Средний возраст смерти пациентов увеличился с 2 до 23 лет [70]. Похожие результаты были получены и в других исследованиях. Так, по результатам многоцентрового исследования, проведенного в США в период с 1999 по 2006 г. и опубликованного в 2010 г., за счет совершенствования методов диагностики и тактики оказания помощи детям с ВПС смертность снизилась в целом на 24%. При этом за время наблюдения младенческая смертность снизилась с 45,56 на 100 тыс. живорожденных в 1999 г. до 37,69 на 100 тыс. живорожденных в 2006 г., смертность в группе детей в возрасте 1–4 лет — с 1,45 в 1999 г. до 1,15 на 100 тыс. детей этого возраста в 2006 г., в когорте 5–17-летних — с 0,47 в 1999 г. до 0,3 на 100 тыс. детей этого возраста в 2006 г. [71].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ВПС по распространенности у детей, в сравнении с другими врожденными пороками развития, сохраняют лидирующие позиции не только на территории России, но и в мире в целом. Большинство факторов риска, влияющих на формирование ВПС у плода, являются управляемыми, о чем говорят многочисленные исследования. Это подчеркивает важность программ в области общественного здравоохранения, направленных на предотвращение дальнейшего роста распространенности ВПС в популяции. В настоящее время благодаря прогрессу, который был достигнут за счет совершенствования диагностических и оперативных методик, наблюдается снижение показателей смертности данной группы пациентов. Одновременно с этим повышается выживаемость детей и взрослых с оперированными ВПС, что определяет необходимость проведения исследований с целью поиска факторов, влияющих на продолжительность и качество жизни этих пациентов.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

Е.В. Санерова <http://orcid.org/0000-0002-0813-0868>

И.В. Вахлова <http://orcid.org/0000-0002-5274-4699>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mitchell SC, Korones SB, Berendes HW. Congenital heart disease in 56,109 births. Incidence and natural history. *Circulation*. 1971;43:323–332. doi: 10.1161/01.CIR.43.3.323.
- Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900. doi: 10.1016/S0735-1097(02)01886-7.
- Rao PS. Diagnosis and management of cyanotic congenital heart disease: part I. *Indian J Pediatr*. 2009;76(1):57–70. doi: 10.1007/s12098-009-0030-4.
- Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007;115(23):2995–3014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183216.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics — 2007 update. *Circulation*. 2007;115(5):e69–e171. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.179918. Erratum in *Circulation*. 2007 Feb 6;115(5):e172. *Circulation*. 2010 Jul 6;122(1):e9. Kissela, Bret [corrected to Kissela, Brett].
- Krasuski RA, Bashore TM. Congenital heart disease epidemiology in the United States: blindly feeling for the charging elephant. *Circulation*. 2016;134(2):110–113. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023370.
- Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):e38–360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.
- eurocat-network.eu [Internet]. Cases and prevalence (per 10,000 births) for all full member registries from 2010 to 2014 [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>.
- Hoffman JJ, Kaplan S, Liberthson RR. Prevalence of congenital heart disease. *Am Heart J*. 2004;147(3):425–439. doi: 10.1016/j.ahj.2003.05.003.
- Becker S, Al Halees Z. First-cousin matings and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Community Genet*. 1999;2(2–3):69–73. doi: 10.1159/000016189.
- van der Linde D, Konings EE, Slager MA, et al. Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(21):2241–2247. doi: 10.1016/j.jacc.2011.08.025.
- Кардиология детского возраста / Под ред. Царегородцева А.Д., Белозерова Ю.М., Брегель Л.В. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014. — 784 с. [*Kardiologiya detskogo vozrasta*. Ed by Tsaregorodtsev A.D., Belozerov Yu.M., Bregel' L.V. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 784 p. (In Russ.)]
- Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation*. 2007;115(2):163–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
- Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / Под ред. Бокерия Л.А. — М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева; 2014. — 342 с. [*Klinicheskie rekomendatsii po vedeniyu detei s vrozhdennymi porokami serdtsa*. Ed by Bokeriya L.A. Moscow: NCCSH im. A.N. Bakuleva; 2014. 342 p. (In Russ.)]
- Yang XY, Li XF, Lu XD, Liu YL. Incidence of congenital heart disease in Beijing, China. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(10):1128–1132.
- Bhardwaj R, Rai SK, Yadav AK, et al. Epidemiology of congenital heart disease in India. *Congenit Heart Dis*. 2015;10(5):437–446. doi: 10.1111/chd.12220.
- Alenezi AM, Albawardi NM, Ali A, et al. The epidemiology of congenital heart diseases in Saudi Arabia: a systematic review. *J Pub Health Epidemiol*. 2015;7(7):232–240. doi: 10.5897/JPHE2015.0723.
- Мутафьян О.А. Детская кардиология. Руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. — 504 с. [*Mutaf'yan OA. Detskaya kardiologiya. Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. 504 p. (In Russ.)]
- bionocar.org [Internet]. British and Irish Network of Congenital Anomaly Researchers [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.bionocar.org/>.
- phac-aspc.gc.ca [Internet]. Canadian Congenital Anomalies Surveillance Network [cited 2017 Apr 19]. Available from: <http://www.phac-aspc.gc.ca/ccasn-rcsac/index-eng.php>.
- unsw.edu.au [Internet]. Australian Congenital Anomalies Monitoring System [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://npesu.unsw.edu.au>.
- Минайчева Л.И. Генетико-эпидемиологическое исследование врожденных пороков развития в сибирских популяциях: мониторинг, медико-генетическое консультирование, диспансеризация: Дис. ... докт. мед. наук. — Томск; 2014. [Minaicheva LI. *Genetiko-epidemiologicheskoe issledovanie vrozhdennykh porokov razvitiya v sibirskikh populyatsiyakh: monitoring, mediko-geneticheskoe konsul'tirovanie, dispanse-rizatsiya*. [dissertation] Tomsk; 2014. (In Russ.)] Доступно по: http://www.medgenetics.ru/UserFile/File/Doc/Diss_sovet/Minaycheva/Disser-Minaycheva.pdf. Ссылка активна на 19.04.2017.
- icbdsr.org [Internet]. The International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research [cited 2017 Apr 19]. Available from: <https://www.icbdsr.org>.
- Miller A, Riehle-Colarusso T, Alverson CJ, et al. Congenital heart defects and major structural noncardiac anomalies, Atlanta, Georgia, 1968 to 2005. *J Pediatr*. 2011;159(1):70–78. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.12.051.
- Hrusca A, Cainap S, Rachisan AL, et al. Congenital heart defects and associated comorbidities — 5 years of experience. *HVM Bioflux*. 2013;5(2):62–65.
- Guser S, Ince T, Kale G, et al. Noncardiac malformations in congenital heart disease: a retrospective analysis of 305 pediatric autopsies. *Turk J Pediatr*. 2005;47(2):159–166.
- Meberg A, Hals J, Thaulow E. Congenital heart defects — chromosomal anomalies, syndromes and extracardiac malformations. *Acta Paediatr*. 2007;96(8):1142–1145. doi: 10.1111/j.1651-2227.2007.00381.x.
- Hartman RJ, Rasmussen SA, Botto LD, et al. The contribution of chromosomal abnormalities to congenital heart defects: a population-based study. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(8):1147–1157. doi: 10.1007/s00246-011-0034-5.
- Asim A, Agarwal S, Panigrahi I. Frequency of congenital heart defects in indian children with down syndrome. *Austin J Genet Genomic Res*. 2016;3(1):1–3.
- Czeizel AE, Dudas I, Vereczkey A, Banhidy F. Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*. 2013;5(11):4760–4775. doi: 10.3390/nu5114760.
- Feng Y, Wang S, Chen R, et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci Rep*. 2015;5:8506. doi: 10.1038/srep08506.
- Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2006;28(8):680–689. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32227-7.
- Rouse B, Azen C. Effect of high maternal blood phenylalanine on offspring congenital anomalies and developmental outcome at ages 4 and 6 years: the importance of strict dietary control preconception and throughout pregnancy. *J Pediatr*. 2004;144(2):235–239. doi: 10.1016/j.jpeds.2003.10.062.
- Correa A, Botto L, Liu Y, et al. Do multivitamin supplements attenuate the risk for diabetes-associated birth defects? *Pediatrics*. 2003;111(5 pt 2):1146–1151.
- Oyen N, Diaz LJ, Leirgul E, et al. Prepregnancy diabetes and offspring risk of congenital heart disease: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2016;133(23):2243–2253. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017465.

36. Botto LD, Lynberg MC, Erickson JD. Congenital heart defects, maternal febrile illness, and multivitamin use: a population-based study. *Epidemiology*. 2001;12(5):485–490. doi: 10.1097/00001648-200109000-00004.
37. Botto L, Panichello JD, Browne ML, et al. Congenital heart defects after maternal fever. *Am J Obstetrics Gynecology*. 2014;210(4):359.e1–359.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2013.10.880.
38. Brite J, Laughon SK, Troendle J, Mills J. Maternal overweight and obesity and risk of congenital heart defects in offspring. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(6):878–882. doi: 10.1038/ijo.2013.244.
39. fda.gov [Internet]. The pregnancy and lactation labeling rule. [cited 2017 Apr 22]. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/aboutfda/workingatfda/fellowshipinternshipgraduatefacultyprograms/pharmacystudentexperientialprogramcder/ucm495961.pdf>.
40. Law R, Bozzo P, Koren G, Einarson A. FDA pregnancy risk categories and the CPS: do they help or are they a hindrance? *Can Fam Physician*. 2010;56(3):239–241.
41. Geiger JM, Baudin M, Saurat JH. Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology*. 1994;189(2):109–116. doi: 10.1159/000246811.
42. Botto LD, Loffredo C, Scanlon KS, et al. Vitamin A and cardiac outflow tract defects. *Epidemiology*. 2001;12(5):491–496. doi: 10.1097/00001648-200109000-00005.
43. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006;354(23):2443–2451. doi: 10.1056/NEJMoa055202.
44. Molgaard-Nielsen D, Pasternak B, Hviid A. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2013;369(9):830–839. doi: 10.1056/NEJMoa1301066.
45. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2000;343(22):1608–1614. doi: 10.1056/NEJM200011303432204.
46. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. The teratogenic risk of trimethoprim-sulfonamides: a population based case-control study. *Reprod Toxicol*. 2001;15(6):637–646. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00178-2.
47. Ericson A, Kallen BA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2001;15(4):371–375. doi: 10.1016/s0890-6238(01)00137-x.
48. Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol*. 1998;148(5):414–423. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009666.
49. Van Gelder MHJ, Roeleveld N, Nordeng H. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of selected birth defects: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2011;6(7):e22174. doi: 10.1371/journal.pone.0022174.
50. Ferencz C, Correa-Villasenor A, Loffredo CA, Wilson PD. *Genetic and environmental risk factors of major cardiovascular malformations: the Baltimore-Washington Infant Study: 1981–1989*. Armonk, NY: Futura Publishing Co Inc.; 1998. 463 p.
51. Yang J, Qiu H, Qu P, et al. Prenatal alcohol exposure and congenital heart defects: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0130681. doi: 10.1371/journal.pone.0130681.
52. Meyer KD, Zhang L. Short- and long-term adverse effects of cocaine abuse during pregnancy on the heart development. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2009;3(1):7–16. doi: 10.1177/1753944708099877.
53. Shaw GM, Malcoe LH, Lammer EJ, Swan SH. Maternal use of cocaine during pregnancy and congenital cardiac anomalies. *J Pediatr*. 1991;118(1):167–168. doi: 10.1016/s0022-3476(05)81888-8.
54. Kuehl KS, Loffredo C. Risk factors for heart disease associated with abnormal sidedness. *Teratology*. 2002;66(5):242–248. doi: 10.1002/tera.10099.
55. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:59–64. doi: 10.1002/bdra.10145.
56. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *J Pediatr*. 2011;127(3):e647–e653. doi: 10.1542/peds.2010–1399.
57. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, et al. Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol*. 2003;157(6):475–484. doi: 10.1093/aje/kwg013.
58. Dolk H, Nichols R. Evaluation of the impact of Chernobyl on the prevalence of congenital anomalies in 16 regions of Europe: EUROCAT Working Group. *Int J Epidemiol*. 1999;28(5):941–948. doi: 10.1093/ije/28.5.941.
59. Miller A, Riehle-Colarusso T, Siffel C, et al. Maternal age and prevalence of isolated congenital heart defects in an urban area of the United States. *Am J Med Genet A*. 2011;155A(9):2137–2145. doi: 10.1002/ajmg.a.34130.
60. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal life event stress and congenital anomalies. *Epidemiology*. 2000;11(1):30–35. doi: 10.1097/00001648-200001000-00008.
61. Su XJ, Yuan W, Huang GY, et al. Paternal age and offspring congenital heart defects: a national cohort study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121030. doi: 10.1371/journal.pone.0121030.
62. Ewing CK, Loffredo CA, Beaty TH. Paternal risk factors for isolated membranous ventricular septal defects. *Am J Med Genet*. 1997;71(1):42–46. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(19970711)71:1<42::aid-ajmg8>3.3.co;2-a.
63. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, et al. Recurrence of congenital heart defects in families. *Circulation*. 2009;120(4):295–301. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.857987.
64. Becker SM, Al Halees Z, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet*. 2001;99(1):8–13. doi: 10.1002/1096-8628(20010215)99:1<8::aid-ajmg1116>3.0.co;2-u.
65. Herskind AM, Almind Pedersen D, Christensen K. Increased prevalence of congenital heart defects in monozygotic and dizygotic twins. *Circulation*. 2013;128(11):1182–1188. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002453.
66. cdc.gov [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Mortality multiple cause micro-data files, 2013: public-use data file and documentation: NHLBI tabulations [cited 2017 Apr 19]. Available from: http://www.cdc.gov/nchs/data_access/Vitalstatsonline.htm#Mortality_Multiple.
67. Oster ME, Lee KA, Honein MA, et al. Temporal trends in survival among infants with critical congenital heart defects. *Pediatrics*. 2013;131(5):e1502–1508. doi: 10.1542/peds.2012–3435.
68. Lindberg HL. Pediatric cardiac surgery and safety, in the past and in the future. *Prog Pediatr Cardiol*. 2012;33(1):11–13. doi: 10.1016/j.pppedcard.2011.12.002.
69. sts.org [Internet]. The Society of Thoracic Surgeons (STS) national database: Congenital Heart Surgery Database participants [cited 2017 Mar 29]. Available from: http://www.sts.org/sites/default/files/documents/congenitalMap_2.pdf.
70. Khairy P, Ionescu-Ittu R, Mackie AS. Changing mortality in congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(14):1149–1157. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.085.
71. Gilboa SM, Salemi JL, Nemphard WN, et al. Mortality resulting from congenital heart disease among children and adults in the United States, 1999 to 2006. *Circulation*. 2010;122(22):2254–2263. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.947002.