

И.Р.Агабабян

**ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У
ПОЖИЛЫХ**

Монография

Самарканд- 2025

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ**

"УТВЕРЖДЕНО"

**Председатель научно-технического совета при
министерстве здравоохранения**

_____ Ш.К. Атаджанов
" ____ " _____ 2025 год

АГАБАБЯН ИРИНА РУБЕНОВНА

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА У ПОЖИЛЫХ

(Монография)

Самарканд - 2025

Врожденные пороки сердца у пожилых

Монография / И.Р.Агабабян– Самарканд, 2025. - 142 с.

Рецензенты:

**Эргашева З.А. - Заведующая кафедрой внутренние
болезни АГМИ, к.м.н., доцент**

**Ташкенбаева Э.Н. – Заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 и
кардиологии, доктор медицинских наук, профессор**

Аннотация

Область изучения врожденных пороков сердца у взрослых стоит на пороге новой эры. Предшествовавший этому этапу путь был сосредоточен на оптимизации неонатальной и детской хирургии, понимании гемодинамики и использовании новых технологий, особенно в области визуализации сердца.

Данная монография призвана обобщить наше современное понимание врожденных пороков сердца у пожилых с сердечной недостаточностью. Она подробно фокусируется на многочисленных причинах возникновения СН и их патофизиологии. В следующих разделах обсуждаются многие потенциальные варианты лечения этих пациентов.

Эта монография, надеемся привлечет интерес кардиологов и врачей общей практики, докторантов и свободных соискателей, а также резидентов клинической ординатуры и магистратуры.

Содержание

1. Введение.....	
2. Глава I. Частота и распространенность сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца	
3. Глава II. Патофизиология и причины сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца у пожилых	
4. Глава III. Коморбидная патология у больных с врожденными пороками сердца.....	
5. Глава IV. Лечение больных с хронической сердечной недостаточностью с врожденными пороками сердца	
6. Литература	

Введение

За последние несколько десятилетий число взрослых людей с

врождёнными пороками сердца (ВПС) резко возросло. Многие из них сейчас находятся в среднем возрасте, а некоторые — в преклонном. Увеличение продолжительности жизни приводит к более частому обращению в медицинские учреждения как для планового, так и для эпизодического лечения. Лица, осуществляющие уход, должны быть готовы к диагностике, наблюдению и лечению пожилых людей с врождёнными пороками сердца (ВПС). Предсказуемое естественное развитие ишемической болезни сердца и последствия предыдущих вмешательств теперь необходимо лечить в условиях поздних осложнений, приобретённых заболеваний сердца, мультиорганных последствий процессов, протекающих в течение всей жизни, и неумолимого процесса старения. Несмотря на достижения в этой области, уровень смертности среди населения в возрасте от 20 до 70 лет может быть в 2–7 раз выше среди людей с ишемической болезнью сердца, чем среди их сверстников.¹

Большая часть информации, которую мы предоставляем, основана на научных исследованиях в сочетании с клиническим опытом, полученным в ходе длительного наблюдения.

ВПС у пожилых включает в себя широкий спектр проявлений. Есть люди, у которых диагноз впервые ставится во взрослом возрасте, а также те, у кого ранее было проведено паллиативное лечение и его последствия, новые осложнения спустя годы или десятилетия после хирургического лечения в детстве или остаточные повреждения с отсроченным проявлением.

Лечение пациентов среднего и пожилого возраста с остаточными нарушениями гемодинамики может усложниться, несмотря на успешное предыдущее хирургическое вмешательство, если у них развивается приобретенное заболевание сердца. Развитие приобретенного заболевания сердца может привести к таким симптомам, как непереносимость физических нагрузок со значительной потерей трудоспособности у пациентов, у которых ранее не было симптомов. Задача, которая часто стоит перед кардиологом, —

определить относительный вклад в симптомы приобретенного заболевания сердца и ИБС.

Помимо большого количества пациентов с ранее диагностированным ВПС, существует группа взрослых, у которых ВПС не было диагностировано в детстве. У этих взрослых могут проявляться симптомы, которые приводят к обнаружению порока. Однако некоторые пороки могут оставаться незамеченными до зрелого возраста и проявляться из-за сопутствующих приобретённых заболеваний сердца или случайно. Оперативное вмешательство или катетерная интервенционная терапия для таких пациентов могут быть более сложными, чем если бы проблема была устранена в детстве, и могут сочетаться с дополнительными процедурами, например, аортокоронарным шунтированием или коронарной ангиопластикой, если присутствует прогрессирующая ишемическая болезнь сердца. С другой стороны, новые чрескожные вмешательства могут избавить от необходимости хирургического вмешательства в случаях, когда в прошлом оно было бы необходимо

К сожалению, клиницист имеет мало возможностей, с точки зрения доказательной терапии, для решения этой новой задачи. Однако существует огромное количество возможностей разделить новое понимание ВВПС СН (сердечная недостаточность) с приобретенной СН. Пациенты с ВВПС демонстрируют уникальные модели экстремальной физиологии- будь то хроническая нагрузка объемом, аномальное внутрисосудистое давление или хронический цианоз. Тщательное изучение этих моделей принесет новое понимание в более широкие области лечения острой и хронической СН.

Глава I

Частота и распространенность сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца

1.1 Введение

Численность взрослого населения с врожденными пороками сердца (ВВПС) в развитых странах постоянно растет. Это свидетельство прошлых и нынешних достижений в области кардиохирургии и кардиологии. В настоящее время считается, что более 85-90% детей, рожденных с различными формами врожденных пороков сердца, переживут детство и достигнут зрелого возраста [1]. Даже сегодня число взрослых с врожденным пороком сердца превышает число детей с этим заболеванием в западных странах. Более того, было высказано предположение, что число пациентов будет еще больше увеличиваться примерно на 60% в десятилетие [2]. Это приводит к постоянному росту популяции ВВПС, подверженной риску развития осложнений, в том числе и СН. К сожалению, несмотря на весь прогресс, пациенты - в общем и целом—не излечиваются и продолжают страдать от пожизненных осложнений. Ведущими долгосрочными медицинскими проблемами являются аритмии, потребность во вмешательствах и повторных операциях, легочная гипертензия, внекардиальные осложнения и особенно СН. В этой главе основное внимание уделяется эпидемиологии СН у пациентов с ВВПС, выделяя подгруппы пациентов с особым риском развития СН и пытаясь спрогнозировать будущие проблемы.

1.2 Определение сердечной недостаточности, распространенность и заболеваемость

Поскольку СН представляет собой конечную стадию состояния практически всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, неудивительно, что она также является основным осложнением у пациентов с ВВПС. Однако точное определение распространенности / заболеваемости зависит от точного используемого определения СН. В последнее было предложено множество

определений СН.

Чтобы не повторяться сотни раз, мы решили предпочесть отдать определению, предложенному Пулом-Уилсоном (1985). Соответственно, СН определяется как “клинический синдром, вызванный аномалией сердца и распознаваемый по характерным признакам гемодинамических, почечных, нервных и гормональных реакций” [3]. Это определение объясняет тот факт, что СН может быть мультифакториальным и не обязательно связанным с низким сердечным выбросом или подавленной систолической функцией желудочков в изоляции.

Распространенность СН описывает количество пациентов с этим заболеванием в любой данный момент времени или на протяжении всей жизни. Оценки частоты заболевания в определенный момент времени обычно легко получить, поскольку для описания доли испытуемых с этим заболеванием на момент получения данных достаточно провести поперечные исследования. Оценка пожизненной распространенности СН является более сложной задачей, поскольку полный временной обзор истории болезни пациента обычно недоступен. В ситуации, связанной с ВВПС, разумно предположить, что документальное подтверждение диагноза СН в конце жизни или при смерти может служить полезными данными для СН в течение всей жизни. Это связано с тем, что риск неуклонно возрастает в течение всей жизни у пациентов и СН представляет собой хронически прогрессирующее заболевание, которое обычно не излечивается различными вмешательствами (хотя симптомы могут уменьшаться) [4].

1.3 Масштаб проблемы

Общая распространенность СН в европейских странах (ассоциируется с Европейским обществом кардиологов—общая численность населения около 900 млн.) оценивается в 15 млн. случаев [5]. Что касается Соединенных Штатов, то предполагается, что примерно шесть миллионов человек

страдают от СН [6]. При приобретенных пороках сердца распространенность этого состояния резко возрастает с возрастом. В целом ожидается, что 6-8% лиц старше 80 лет будут иметь СН [7]. Недавнее сообщение свидетельствует о том, что распространенность СН среди пожилых людей снижается, в то время как у большего числа молодых людей развивается это заболевание [8]. Этот сдвиг в возрасте начала заболевания, скорее всего, связан с увеличением числа пациентов с сердечнососудистыми факторами риска (такими как сахарный диабет, ожирение), а также врожденными пороками сердца в современную эпоху. Интересно отметить, что число пациентов с инсультом СН в возрасте до 50 лет увеличилось с 3% в 1995 году до 6% в 2012 году [8]. В отличие от приобретенного порока сердца, число "больных" с ним значительно меньше, но оно быстро растет как по количеству, так и по сложности, и с возрастом.

По определению, почти все пациенты ВВПС имеют, лежащую в основе, сердечную патологию. Признаки и симптомы СН также распространены в этой популяции. Пиран и соавторы, например, сообщили, что пожизненная распространенность признаков и симптомов СН составляет 22% у пациентов с полной транспозицией магистральных артерий (ТМА), 32% у пациентов с врожденной коррекцией ТМА и до 40% у пациентов с функционально одножелудочковым сердцем после паллиативного лечения по Фонтену.

Нейрогормональные нарушения и иммунно-воспалительные изменения, характерные для СН, также часто наблюдаются у пациентов с ВВПС [10, 11]. Многие пациенты ВВПС, вполне вписываются в общепринятые критерии для СН. Неудивительно, что СН все чаще признается в качестве одного из приоритетных направлений здравоохранения – вопрос геронтологии пациенты ВВПС. Число публикаций, исследующих СН, за последние несколько десятилетий увеличилось в геометрической прогрессии (см. рис. 1.1, с переходом от педиатрической к взрослой СН), а терминальная стадия СН быстро становится ведущей причиной смертности в этой уязвимой популяции [12].

Исследования, оценивающие причины смертности в ВВПС, дают важную информацию о распространенности СН. Поскольку обычно регистрируется только основная или непосредственная причина смерти, эти данные, вероятно, недооценивают истинное бремя нагрузки в этой популяции. Однако эти данные дают полезные минимальные оценки ожидаемой распространенности СН. Основываясь на большом общенациональном финском наборе данных из 6024 пациентов, которые пережили корригирующую начальную операцию по поводу врожденного порока сердца и находились под наблюдением до 45 лет после операции, Ниеминен и его соавторы сообщили, что 39,9% поздних смертей у пациентов ВВПС были связаны с СН. Как отмечалось выше, даже это, вероятно, недооценивало истинную распространенность данного состояния, поскольку некоторые пациенты, умершие вследствие внезапной сердечной смерти или периоперационно, могли фактически иметь СН в качестве дополнительного основного состояния [13]. СН была ведущей причиной смерти у пациентов с транспозицией магистральных артерий, одножелудочковых сердец, артериальных протоков, а также дефектов межпредсердной и желудочковой перегородок. Аналогичным образом, Очслин и соавт. было обследовано 2609 ВВПС пациентов, обследованных в специализированной клинике. Из них 199 пациентов умерли в среднем в возрасте 37 лет. СН составила 21% смертей в этом исследовании [14]. В этом исследовании СН была ведущим механизмом смерти у пациентов с дефектом межпредсердной перегородки и полной транспозицией магистральных артерий. По данным голландского регистра CONCOR, 26% пациентов умерли из-за хронизации процесса в среднем в возрасте 51 года.

Основными предикторами смертности, связанной с СН, были аритмии в анамнезе, эндокардит, инфаркт миокарда, а также системная и легочная гипертензия. СН была выявлена как особая проблема у пациентов с одножелудочковым сердцем, системным правым желудочком, тетрадой Фалло и дефектом межпредсердной перегородки [15]. Недавнее

исследование, основанное на немецком национальном регистре врожденных пороков сердца, подтвердило предыдущие результаты, а также предоставило временную информацию о смертности, связанной с СНу ВВПС. За исследуемый период с 2001 по 2015 год распространенность смертей, связанных с СН, возросла с 23 до 30%. Это увеличение, вероятно, связано со старением населения в сочетании с возрастающей сложностью заболеваний. СН был идентифицирован как основная причина смертности у пациентов с синдромом Эйзенменгера, одножелудочковым сердцем, системным правым желудочком и аномалией Эбштейна [16].

Исследование, основанное на популяции пациентов, находящихся под наблюдением в Королевской больнице Бромптона (Лондон), включало 6969 взрослых пациентов (средний возраст 30 лет), находившихся под наблюдением в период с 1991 по 2013 год. Причины смерти были установлены из официальных свидетельств о смерти. Неудивительно, что ведущими причинами смерти были хроническая СН, внезапная сердечная смерть и внекардиальная смертность, в то время как периоперационная смертность была низкой. Смертность со временем увеличивалась, и особенно смертность, связанная с СН, резко возрастала по мере старения пациентов. Наиболее высокие показатели смертности были отмечены у пациентов со сложными врожденными пороками сердца, физиологией Фонтена и синдромом Эйзенменгера.

Распространенность СН увеличивалась с возрастом во всех изученных диагностических подгруппах, что свидетельствует о высокой частоте появления новых СН в этой популяции [17]. Самый высокий риск развития СН был связан с диагнозом одностворчатого сердца, транспозицией магистральных артерий и тетрадой Фалло.

Данные о госпитализации, связанной с СН, поступили как из Нидерландов, так и из Соединенных Штатов. Хотя это может дать некоторое представление о приблизительной частоте заболевания. Этот тип данных искажен тем фактом, что не все пациенты впервые госпитализируются в связи с СН и не

все эпизоды требуют стационарной терапии [18, 19]. Зомер и соавт. сообщает, что частота первой госпитализации с СН составляет 1,2 на 1000 пациенто - лет. Факторами риска для госпитализаций с СН были диагноз одножелудочкового сердца (отношение шансов 11), транспозиция магистральных артерий (отношение шансов 5), дефект межжелудочковой перегородки (отношение шансов 3) и тетрадой Фалло (отношение шансов 2). В дополнение к основному сердечному диагнозу наличие множественных дефектов, предшествующая операция и имплантация кардиостимулятора в детском возрасте были связаны с более высоким риском развития СН. Кроме того, госпитализация с СН было значительно связано с худшим исходом в этой популяции.

1.4 Выводы и перспективы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что СН часто встречается при ВВПС с распространенностью жизни не менее 30% у большинства пациентов со сложными базовыми диагнозами, представляет собой одну из двух ведущих причин смерти в этой популяции и продолжает увеличиваться по мере того, как пациенты стареют. По мере того как все больше пациентов со сложными сердечными заболеваниями доживают до более старшего возраста и наблюдается общее увеличение "популяции", она, вероятно, станет эпидемической в этой популяции. С эпидемиологической точки зрения необходимы постоянные усилия для более четкого разграничения заболеваемости СН в различных возрастных группах и по всему спектру ВВПС. Кроме того, существующие—отчасти исторические—данные могут не в полной мере отражать текущие потребности пациентов, особенно тех, кто прошел хирургическую коррекцию ранее в жизни или в нынешнюю эпоху с лучшей защитой миокарда и улучшенным хирургическим опытом. Кроме того, появление интервенционных методов может позволить провести раннюю гемодинамическую коррекцию, избегая некоторых из сообщаемых долгосрочных осложнений, включая СН. Как следствие, необходимы

совместные усилия по сбору данных о "заболеваемости и распространенности среди современных" пациентов. Это может быть сделано на основе национальных или международных реестров или на основе больших наборов административных данных. Чтобы избежать катастрофического роста заболеваемости и смертности в этой популяции, необходимо срочно улучшить идентификацию пациентов из группы риска, раннее выявление и, как мы надеемся, появление новых терапевтических возможностей лечения больных с ВВПС.

Глава II

Патофизиология и причины сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца у пожилых

2.1 Введение

Ранняя диагностика и совершенствование кардиохирургии и интервенционной кардиологии привели к беспрецедентной выживаемости пациентов с врожденными пороками сердца (ВПС), даже с самыми сложными поражениями. Несмотря на замечательные успехи в лечении, многие вмешательства носят скорее паллиативный, чем лечебный характер, и у пациентов часто развиваются сердечные осложнения, включая сердечную недостаточность (СН) [1].

СН - сложный клинический синдром, возникающий в результате различных первичных и вторичных причин и общих путей прогрессирования заболевания, коррелирующий со значительной смертностью, заболеваемостью и стоимостью [2]. Примерно треть пациентов с ВПС имеют заболевание, которое классифицируется как тяжелое (включающее одножелудочковые сердца, гетеротаксические, конотранкулярные дефекты, дефекты предсердно-желудочковой (ПЖ) перегородки, полный аномальный пульмональный венозный возврат, обструкцию выходного тракта левого желудочка (ВТЛЖ) или обструкцию выводного тракта правого желудочка (ПОПЖ) и требует вмешательства в течение первого года жизни [3]. Распространенность СН у взрослых с ВПС может превышать 20% этой специфической популяции и является одной из ведущих причин смерти [3].

Существует множество причин высокой распространенности СН у взрослых с врожденными пороками сердца, включая генетическую предрасположенность, которая может быть причиной дисфункции миокарда как таковой, цианоз, предшествующие хирургические разрезы и рубцы, неадекватную защиту миокарда во время искусственного кровообращения,

перегрузку давлением и объемом, аритмии как следствие вышеуказанных проблем и, конечно же, приобретенные пороки сердца.

2.2 Патофизиология сердечной недостаточности

Прогрессирующее ухудшение функции миокарда приводит к неспособности сердца удовлетворять потребности организма в кислороде и других ключевых субстратах и является, по существу, несоответствием спроса и предложения. Энергетическое голодание предлагается в качестве объединяющего механизма, лежащего в основе сердечной сократительной недостаточности. Это часто является результатом нисходящей спирали событий, в которой снижение доступности кислорода и субстрата запускает адаптивные механизмы, включая нейроэндокринное избыточное движение, активацию сигнальных путей, ремоделирование внеклеточного матрикса и изменения в механической нагрузке, среди прочего. Хотя эти адаптивные механизмы стабилизируют сократительную функцию в краткосрочной перспективе, в долгосрочной перспективе они могут привести к дальнейшему снижению сократительной функции и ухудшению порочного круга спроса, опережающего предложение.

Дисфункция как ЛЖ, так и ПЖ приводит к дальнейшему к сердечной недостаточности. Изменения на молекулярном уровне, которые отмечают переход от напряженного, но компенсированного состояния, например, стабильная гипертрофия, к явной сердечной недостаточности, определяемой значительным снижением сердечного выброса, повышением давления наполнения ПЖ или ЛЖ и усилением фиброза, до сих пор полностью не изучены [4, 5].

2.2.1 Дисфункция левого желудочка

Большая часть терминологии, используемой для описания СН, является общепринятой и основана на измерении фракции выброса ЛЖ (ФВ). СН

включает в себя широкий спектр пациентов, от тех, кто с нормальной ФВЛЖ [обычно рассматривается как $\geq 50\%$; СН с сохраненной ФВ (СНсФВ)] до тех, кто с пониженной ФВЛЖ [обычно рассматривается как $< 40\%$; СН с пониженной ФВ (СНпФВ)]. Пациенты с ФВЛЖ в диапазоне 40-49% представляют собой “серую зону”, которая с 2016 года определяется как сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса СН умФВ [6].

Пациенты с СН с ФВ обычно не имеют расширенного ЛЖ, но вместо этого часто имеют увеличение толщины стенки ЛЖ и/или увеличение размера левого предсердия (ЛП) как признак повышенного давления наполнения. Большинство из них имеют дополнительные “доказательства” нарушения наполнения ЛЖ или всасывающей способности, также классифицируемые как диастолическая дисфункция, которая обычно считается вероятной причиной СН у этих пациентов (отсюда и термин “диастолическая СН”). Однако большинство пациентов с СН пФВ (ранее называвшейся “систолической СН”) также имеют диастолическую дисфункцию, и тонкие нарушения систолической функции были показаны у пациентов с СНсФВ, поэтому предпочтение отдается утверждению сохраненной или уменьшенной ФВЛЖ по сравнению с сохраненной или уменьшенной “систолической функцией” [6,7].

Адаптивные механизмы, которые могут быть адекватны для поддержания общей сократительной деятельности сердца на относительно нормальном уровне, становятся дезадаптивными при попытке поддерживать адекватную сердечную деятельность. Первичным ответом миокарда на хронически повышенный стресс стенки является гипертрофия миоцитов, гибель клеток вследствие апоптоза и регенерация. Этот процесс в конечном итоге приводит к ремоделированию желудочков, обычно эксцентрического типа, и снижению сердечного выброса, вызывая каскад нейрогормональных и сосудистых механизмов реагирования.

Активация натрийуретических пептидов и симпатoadренергической

системы, эндотелина и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) может быть вызвана любой ишемией, аномально большим сердцем от неадекватной перегрузки давлением или перегрузкой объемом.

Снижение стимуляции каротидных барорецепторов и почечной перфузии активизирует симпатическую нервную систему и РААС. Активация симпатической нервной системы приведет к увеличению частоты сердечных сокращений и инотропии, что приведет к интоксикации миокарда. Активация РААС приводит к вазоконстрикции, увеличению постнагрузки (ангиотензин II) и гемодинамическим изменениям, увеличению преднагрузки (альдостерон). Все эти механизмы вызывают неблагоприятное ремоделирование и ухудшают функцию левого желудочка, вызывая симптомы сердечной недостаточности.

Вполне вероятно, что неблагоприятное ремоделирование - процесс, при котором первоначальное повреждение или стрессор желудочка приводит к прогрессирующим и предсказуемым структурным изменениям желудочка, таким как дилатация или гипертрофия, - является еще одним результатом неблагоприятной нагрузки и структурных условий, приводящих к субклеточным сигналам и клеточным изменениям. Независимо от исходного инсульта, ремоделирование, безусловно, происходит и само по себе может привести к прогрессирующей желудочковой недостаточности и ухудшению состояния

Похоже, что все типы ВПС связаны с нейрогормональной активацией. У пациентов с ВПС отмечается выраженная активация натрийуретической, эндотелиновой, симпато - адренергической и ренин-альдостероновой систем. Величина нейрогормональной активности эквивалентна той, что обнаруживается в СН, вызванной другими причинами, с хорошей согласованностью между классом NYHA в двух популяциях. Корреляции, обнаруженные между нейрогормонами и клиническими переменными, показывают, что относительно простые и рутинные неинвазивные исследования сердца (рентгенография грудной клетки, измерение объема

предсердий с помощью эхокардиографии и тестирование сердечно-легочной нагрузки) могут помочь определить, какие пациенты с врожденными пороками сердца, вероятно, имеют значительную нейрогормональную активацию и подвержены риску развития СН [8].

2.2.2 Дисфункция правого желудочка

Дисфункция ПЖ является одной из ведущих причин СН в ВПС, так как большая группа пациентов может иметь либо системное поражение ПЖ, либо важное гемодинамическое поражение в субпульмональном ПЖ. ФВПЖ менее 45% считается ненормальной [9]. Снижение сердечной деятельности возникает из-за дисфункциональных кардиомиоцитов, и относительная гипоксия миокарда может быть одним из факторов, ответственных за документированный фиброз, который развивается в гипертрофированном ПЖ. Изменения в составе и переориентации коллагена, а также чрезмерная дегградация внеклеточного матрикса (ВКМ), характеризующие фиброзный процесс, являются общими реакциями на тканевую гипоксию, возникающую в результате ишемии и недостаточности микроциркуляции[5].

Исследования долгосрочной выживаемости показывают, что пациенты с физиологией одного желудочка с системной прогрессией ПЖ до сердечной недостаточности раньше и чаще подвержены СН, чем пациенты с системной ЛЖ. Пациенты с врожденной корригированной транспозицией магистральных артерий (вкТМА), где ПЖ функционирует как системный желудочек, имеют повышенный риск развития ПЖ - недостаточности с возрастом, даже при отсутствии регургитации атриовентрикулярного клапана или других поражений. Аналогичным образом, системный ПЖ находится в группе риска у пациентов, перенесших операцию переключения предсердий для d-транспозиции магистральных артерий (ТМА). Эти системные ПЖ развивают гипертрофию, как правило, в очень раннем возрасте, и поэтому повышенное напряжение стенок само по себе не может

быть единственным фактором, предрасполагающим, чтобы эти желудочки перестали функционировать.

Существует мало данных о ремоделировании ПЖ в ответ на гемодинамические стрессоры и путях, ведущих к нарушению ПЖ. Кроме того, существует минимальное количество данных по объемно-нагруженному ЛЖ и еще меньше данных по объемно-нагруженному ЛЖ. Это является критическим вопросом для пациентов с ВПС, где ПЖ находится в уникальном риске, например, у пациентов с правосторонними обструктивными поражениями (такими как тетрада Фалло, легочная атрезия), у пациентов с системными правыми желудочками (вкТМА, гипопластический синдром левого сердца, ТМА после переключения предсердий), а также у пациентов с легочной гипертензией (ЛГТ).

В прошлом считалось, что различия в глобальной структуре и условиях нагрузки представляют собой основные различия между правым и левым желудочками. Теперь мы признаем, что эти различия начинаются на ранних стадиях развития, прежде чем становятся важными различия после нагрузки (правый и левый желудочки плода связаны с системным кровообращением и оба функционируют при высоком давлении) [10]. Эта дивергенция начинается с первичного и вторичного полей сердца, приводя к дифференцировке кардиомиоцитов левого или правого желудочка в раннем развитии, и продолжается с камерно-специфическими различиями в клеточной сигнализации и обработке Ca^{2+} , все это предполагает, что фундаментальные различия между двумя желудочками также существуют на клеточном уровне.

2.2.2.1 Метаболическая адаптация к перегрузке давлением

ПЖ и ЛЖ различаются по своей рабочей нагрузке и, следовательно, по своим энергетическим потребностям. Исходя только из постнагрузки желудочков, нагрузка на ЛЖ в пять раз больше, чем на ПЖ, что обусловлено более высоким системным сосудистым сопротивлением по сравнению с легочным сосудистым руслом с низким сопротивлением. Из-за снижения

нагрузки на ПЖ в состоянии покоя, как потребление кислорода, так и метаболический стресс (скорость генерации аденозинтрифосфата (АТФ)/максимальная скорость генерации АТФ) ниже, чем в ЛЖ. Стресс после нагрузки индуцирует изменения в метаболическом профиле обоих желудочков. Как в миокарде ПЖ, так и в миокарде ЛЖ свободные жирные кислоты используются для биосинтеза и выработки энергии в нормальном состоянии натощак. Однако с началом гипертрофии миокард переходит к большей зависимости от глюкозы для своего источника энергии через повышенное поглощение глюкозы и гликолиз, так как на выработку АТФ расходуется меньше кислорода по сравнению с метаболизмом жирных кислот. Хотя этот сдвиг полезен во время острого стресса, хроническая зависимость от гликолиза для производства энергии недостаточна для удовлетворения потребностей миокарда и поддержания нормальной функции, что приводит к энергетическому голоданию и способствует развитию сердечной недостаточности.

При прогрессировании в дезадаптивном гипертрофированном ПЖ происходит повышение митохондриальных активных форм кислорода (АФК), которые ингибируют индуцируемый гипоксией фактор- α (HIF1 α) и активируют пути, оба из которых способствуют снижению регуляции пируватдегидрогеназной киназы (ПДК) и снижению поглощения глюкозы [5]. В целом, повышенный уровень АФК может привести к клеточным, молекулярным и структурным изменениям, вызывающим дальнейшее ремоделирование, приводящее к нарушению работы и в конечном итоге к фиброзу.

2.2.2.2 Метаболический ответ на хроническую перегрузку объемом

На ранних стадиях перегрузки объема ПЖ наблюдается диастолическая дисфункция и сохраненная систолическая функция, в этот момент происходит снижение регуляции нескольких метаболических регуляторов пути, важных для выработки АТФ. Существует также снижение уровня генов, кодирующих транспорт питательных веществ через клеточную

мембрану, таких как АТФ-связывающие транспортеры [11]. На более поздних стадиях перегрузки ПЖ объемом наблюдается ухудшение диастолической дисфункции и начало фиброза, но, как и в клинической ситуации, систолическая функция на этой стадии в значительной степени сохраняется. Происходит сдвиг от β -окисления с понижением регуляции связывающего жирные кислоты белка и повышением регуляции киназы аденозинмонофосфата (АМФ) и повышением гликогенолиза с повышением регуляции гена $GSK3\beta$ и гликогенфосфорилазы. Эти адаптации аналогичны тем, которые описываются при перегрузке объема ЛЖ, однако для определения наличия более тонких различий потребуются дополнительные исследования

2.2.2.3 Ишемия

ПЖ имеет более низкое потребление кислорода в состоянии покоя и, следовательно, более низкий коронарный кровоток в состоянии покоя, чем ЛЖ. В нормальном ПЖ большая часть коронарного потока происходит в систолу, в отличие от нормального ЛЖ, где коронарный поток в основном находится в диастоле. При постнагрузочном стрессе ПЖ некоторые описывали повышенный поток правой коронарной артерии и повышенную экстракцию кислорода, чтобы поддержать повышенную потребность гипертрофированного ПЖ в кислороде, в то время как другие сообщали о повышенном потоке правой коронарной артерии, но нарушенном извлечении кислорода [12,13].

При стрессе ПЖ более восприимчив к ишемии. Эта восприимчивость ПЖ к ишемии усугубляется нарушением ангиогенного ответа на перегрузку давлением по сравнению с ЛЖ. Таким образом, снижение коронарной перфузии, усугубленное недостаточностью ангиогенной регуляции в условиях гипертрофии, может усугубить ишемию ПЖ, возможно, один из триггеров метаболического сдвига от митохондриального окислительного фосфорилирования к гликолизу, описанному ранее [4].

2.2.2.4 Нейрогормональная активация

Хотя регуляция сигнала β -адренергических рецепторов, по-видимому, сходна при недостаточности ПЖ и ЛЖ, клинический ответ обоих желудочков на β -адреноблокаторы совершенно различен. При нормальной ПЖ, стимуляция β -адренергических рецепторов индуцирует такие же положительные инотропные реакции, как и в норме ЛЖ. При недостаточности ПЖ, вторичной по отношению к ЛГТ или бандажированию легочной артерии(БЛА), наблюдается снижение регуляции β_1 , α_1 и DA1 рецепторов, снижение уровня циклического АМФ и повышение активности G-белок-связанной рецепторной киназы-2 (GRK2), что приводит к нарушению инотропного ответа. Эта пониженная регуляция адренергической сигнализации выше при ЛГТ-индуцированной гипертрофии ПЖ, чем при БЛА-индуцированной гипертрофии ПЖ [4].

Активация РААС, происходящая в условиях низкого сердечного выброса ЛЖ и / или низкого системного сосудистого сопротивления, вызывает вазоконстрикцию и повышенную почечную тубулярную реабсорбцию натрия периферически, а также оказывает прямое влияние на фиброз кардиомиоцитов. РААС не была полностью оценена при отказе ПЖ. Вопрос о том, стимулируется ли РААС при недостаточности ПЖ в условиях ВПС, остается открытым и особенно важным при рассмотрении роли иАПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II в развитии правожелудочковой недостаточности у пациентов с системным ПЖ. [14].

2.2.3 Механическая и функциональная взаимозависимость между ПЖ и ЛЖ

Ранее обычно было принято рассматривать функцию ЛЖ и функцию ПЖ как отдельные субстраты и этот подход являлся ошибочным. Желудочки имеют общие механизмы повреждения и анатомически разделяют волокна,

которые окружают оба желудочка. Они тесно соединены через общую перегородку и разделяют перикардальное пространство. Следовательно, функция двух желудочков неразрывно связана как в структурно нормальном, так и в аномальном сердце [10].

Изменения давления ПЖ, возникающие в результате изменения объема ЛЖ и коронарной окклюзии, коррелируют со степенью выпячивания перегородки в полость ПЖ во время систолы, что позволяет предположить, что перегородка играет важную роль в опосредовании межжелудочковых взаимодействий. Из экспериментов было подсчитано, что >50% нормальной механической работы может быть вызвано сжатием и что свободная стенка играет ключевую роль в функции [15]. Аналогично, изоволюметрическое сжатие приводит к одновременному увеличению ударного объема и развитому давлению для постоянного объема.

В норме электрическая активация ЛЖ и электрическая активация ПЖ находятся во временном отношении достаточно близко, так что трудно отделить пиковый dp/dt спайк одного желудочка от другого. Когда активация ЛЖ достаточно отделена от активации ПЖ желудочковой экстрасистолией или блокадой левой ножки пучка (БЛНП), вклад сокращения ЛЖ в ПЖ dp/dt становится очевидным [16]. ПЖ также глубоко влияет на производительность ЛЖ. Изменения объема ПЖ приводят к существенным изменениям независимых от нагрузки мер функции ЛЖ и сдвигу в соотношении давление-объем. Эти эффекты могут быть клинически релевантны, когда ПЖ является объемной разгрузкой при установке кавального легочного шунта [17].

При ЛАГ, помимо снижения сердечного выброса, возникающего непосредственно в результате недостаточности ПЖ, левостороннее смещение межжелудочковой перегородки препятствует наполнению ЛЖ. Это вторичное геометрическое изменение ЛЖ линейно связано с сердечным выбросом, тогда как конечный диастолический объем сам по себе не связан с сердечным выбросом [18]. Аналогично, у пациентов с тетралогией Фалло и стенозом кондуита длительное смещение перегородки, вызванное постнагрузкой ПЖ и

длительным сокращением ПЖ, приводит к уменьшению наполнения ЛЖ, поскольку перегородка выпячивается в ЛЖ в диастолу. Облегчение стеноза кондуита устраняет искривление перегородки, сокращает сокращение ПЖ, синхронизирует ЛЖ и сжатие и расслабление ПЖ, улучшает наполнение ЛЖ и улучшает физическую работоспособность[19].

Гипертензия ПЖ, дилатация и смещение межжелудочковой перегородки также создаёт несинхронное движение ПЖ и несинхронное сокращение ПЖ-ЛЖ. Межжелудочковая диссинхрония и внутрижелудочковая задержка могут влиять как на механику миокарда, так и на наполнение/выход желудочков[10].

2.2.4 Диастолическая дисфункция

Диастолическая дисфункция характерна для многих видов врожденных пороков сердца, начиная с младенчества и заканчивая старением сердца. Повышенная жесткость желудочков и изменение микроскопической структуры миокарда являются неизбежными составляющими старения. Это, вкупе с изменениями жесткости сосудов, может привести к повышенной уязвимости некоторых групп к развитию симптоматической СН даже тогда, когда фракция выброса остается в пределах нормы. Традиционная оценка систолической функции сердца не позволит выявить этих пациентов. Считается, что повышенная жесткость миокарда обусловлена изменением содержания коллагена в эндотелии кардиомиоцитов и усилением фиброза. Существуют и другие изменения, включая снижение фосфорилирования саркомерных белков и изменения титина, которые могут иметь важное значение на клеточном уровне [20].

Повреждения от перегрузки давлением, такие как стеноз аорты и системная гипертензия, вызывают снижение комплаентности ЛЖ из-за гипертрофии. Перегрузка объема приводит к увеличению комплаентности вплоть до момента, когда возникает гипертрофия или фиброз.

Смешанная перегрузка давлением и объемом может сочетаться, чтобы повлиять на соответствие ПЖ, например, при восстановленной ФВ с

некоторым стенозом легочного клапана или его несостоятельностью.

ТМА приводит к особой ситуации, в которой ПЖ сталкивается с повышенной остаточной нагрузкой, а ЛЖ - с гораздо более низким давлением, чем обычно, что может привести к снижению комплаентности [20]. В ряде исследований диастолическая функция системной [21] или постинсультной репарации [22], измеренная либо с помощью эхокардиографии [21], либо МРТ [22], коррелировала с потреблением MVO₂ [21, 22] и мозгового натрийуретического пептида [22].

У пациентов с быстрой дилатацией рестриктивная физиология ПЖ может быть часто отмечена при первичной МРТ-оценке [23]. Рестриктивная физиология ПЖ была независимым фактором риска для быстрого увеличения ПЖ в когорте пациентов с тетрадой Фалло.

При ВПС, хирургически рубцы также могут способствовать развитию диастолической и систолической дисфункции миокарда

2.3 Причины сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца

Взрослые пациенты с ВПС испытывают дисфункцию миокарда, которая вызвана аномальными условиями нагрузки, фиброзом, цианозом и гипоперфузией. Генетика также может играть ключевую роль в дисфункции клеток миокарда. Аритмии и приобретенные болезни сердца также способствуют развитию СН. Кроме того, часто возникает дополнительное проблемы плохой сохранности миокарда во время (несколько раз) операции сердечно - легочного шунтирования.

2.3.1 Гемодинамические последствия врожденных пороков сердца

Перегрузка объема и давления ЛЖ и ПЖ может вызвать дисфункцию миокарда и СН через ранее проанализированные механизмы. Тип поражения

является полезным стратификатором риска. СН у пациентов с ВПС обычно связывают с сопутствующей перегрузкой давлением или объемом. Таким образом, пациенты с определенными типами ВПС будут

постоянно испытывать СН без хирургической коррекции, в то время как пациенты с хирургической коррекцией могут иметь, или не иметь СН в течение своей жизни.

Таблица 2.1 Основные причины и механизмы развития сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца

Причины	Механизмы
Генетические	Структура саркомера
Гемодинамические последствия, связанные с ВПС	Перегрузка давления и / или давления-объема системного и / или субпульмонального желудочка, сниженный сердечный выброс
Фиброз	Гипертрофия, повышенное давление наполнения, хирургические рубцы
Цианоз	Гипоксия
Нарушение функции миокарда перфузия-ишемия	Врожденные аномалии коронарных артерий, послеоперационные аномалии коронарных артерий, несоответствие спроса и предложения кислорода
Аритмия	Тахикардия-индуцированная кардиомиопатия, диссинхрония
Приобретенная СН	Сахарный диабет ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия

Системно-легочные шунты, созданные хирургическим путем, также могут вызвать перегрузку объема ЛЖ и со временем ЛАГ, если шунт является значительным (Таблица 2.1).

2.3.2 Миокардиальный фиброз

Нормальная архитектура мышцы сердца отличается между ЛЖ и ПЖ. У ЛЖ есть более толстый компактный слой с его миоцитами, расположенными в различной ориентации по его глубине, в то время как более апикальные части человека ПЖ преимущественно трабекулированы, имея только тонкий внешний компактный слой. ПЖ имеет сложную геометрическую форму. Он обернут вокруг ЛЖ, что позволяет ему сокращаться в систолу, а также извлекать выгоду из взаимозависимости желудочек-желудочек от сокращения ЛЖ из-за его совместного использования общих волокон, перегородки и перикардального пространства. Субэндокардиальные волокна ПЖ делятся с субэндокардиальным слоем ЛЖ через межжелудочковую перегородку. Аналогично, субэпикардиальные волокна ПЖ разделяются с субэпикардиальным слоем [29].

Считается, что мио-архитектура нормальной стенки ПЖ не содержит среднего слоя окружных волокон, кроме того, что находится в ПОПЖ. Однако в больном ПЖ [тетралогия Фалло (ТФ)] был выявлен средний окружной слой. Эти изменения в мио-архитектуре были обнаружены не только у взрослых пациентов после репарации, но и у младенцев до операции [30, 31].

Внеклеточное пространство миокарда - это интерстициальная ткань, содержащая фиброзо-коллагенозный материал, эндомизий. Эндомизий действует как сетка, которая координирует проводимость импульсов и передачу сил и обеспечивает поддерживающую структуру. В непосредственной близости к миоцитам сердца находится периферия, которая представляет собой более толстую соединительную ткань, передающую силы сдвига [29].

Одним из нисходящих эффектов активации нейрогормонов и РААС является изменение оборота коллагена миофибробластами, приводящее к обнаружению фиброза миокарда. Фиброз миокарда может быть последним общим патофизиологическим путем, который связывает широкий спектр врожденных пороков сердца. Большое значение имеет выявление его

различных форм и понимание его прогностической значимости для более целенаправленного подхода к лечению. В широком смысле можно выделить две формы фиброзных процессов, которые могут возникать: замещающий фиброз и интерстициальный фиброз.

Замещающий фиброз необратим и возникает после инсульта миоцитов, обычно на фоне ишемии. Этот очаговый тип фиброза может быть обнаружен обычно с помощью Эхо-визуализации, предполагающей наличие соседнего нормального миокарда. Интерстициальный фиброз вторичен к увеличенному отложению коллагена внутри эндотелия кардиомиоцитов, как ответ на аномальные условия нагрузки на миокард, такие которые обычно происходят в миокарде пациентов ВПС. Аномальное накопление и/или изменение качества соединительной ткани увеличивает жесткость миокарда и снижает комплаентность желудочка [1,29].

Существует интерес к присутствию и влиянию фиброза миокарда при ВПС, обнаруживаемого замедленным усилением после инъекции гадолиния во время магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ), феномена, называемого поздним усилением гадолиния (ПУГ). Гадолиний повышает интенсивность сигнала внеклеточного материала в миокарде в конце инъекции, что коррелирует с фиброзом. Этот метод был использован для демонстрации макроскопических областей фиброза в нескольких различных подгруппах ВПС, включая ТФ (53%), системный ПЖ (61%), синдром Эйзенменгера (73%) и паллиацию фонтена (26%) [1]. Интерстициальный фиброз может быть обнаружен с помощью T1-картирования и внеклеточных измерений и остается незамеченным при LGE-визуализации, поскольку он более диффузен и распространен по всему миокарду, предотвращая идентификацию по сравнению с соседним "нормальным" миокардом. Пациенты, изученные с помощью методов количественной оценки диффузного фиброза с использованием T1-картирования для измерения внеклеточной объемной доли, маркера фиброза, продемонстрировали значительно больше фиброза, чем здоровые контрольные субъекты, и больше,

чем количество, обнаруженного ПУГ. Повышенный диффузный фиброз коррелировал с увеличением желудочков и снижением систолической функции желудочков [32]. Фиброз может быть одной из причин систолической и / или диастолической дисфункции в ВПС, что приводит к клинической сердечной недостаточности.

2.3.3 Цианоз

Ишемия миокарда у пациентов с цианозом может не оказывать заметного влияния на функцию желудочков в краткосрочной перспективе, но может поставить под угрозу или запрограммировать миокард на более серьезную дисфункцию в более позднем возрасте. Что касается коронарного кровообращения, то экстрамуральные коронарные артерии при сложном «синем» врожденном пороке сердца первоначально расширяются в ответ на эндотелиальный оксид азота и простагландины, которые увеличиваются из-за повышенного напряжения и сдвига, связанного с повышенной вязкостью эритроцитарного перфузата. Аневризматическая дилатация (коронарная эктазия) возникает в результате несоответствия кровотока и дефектами при ВПС. Базальный коронарный кровоток существенно увеличивается в расширенных экстракраниальных коронарных артериях, но резерв кровотока и гиперемический поток остаются нормальными, поскольку коронарная микроциркуляция ремоделируется сосудистым эндотелиальным фактором роста (васкулогенез) и оксидом азота (ангиогенез). Считается, что расширенные экстрамуральные коронарные артерии не имеют атеромы из-за антиатерогенных эффектов гипохолестеринемии, гипоксемии, повышения уровня оксида азота, гипербилирубинемии и низкого количества тромбоцитов [33].

У пациентов с ТФ, с цианозом высокая степень обструкции правого желудочка и меньший размер легочного кольца и главной легочной артерии ответственны за предоперационное хроническое гипоксическое состояние. В

недавнем анализе было идентифицировано несколько генов, deregulированных в цианотичном сердце, которые могут быть ответственны за восприимчивость цианотичных детей к ишемии и реоксигенационному повреждению во время и после хирургического вмешательства [34]. Цианотические пациенты могут иметь значительное периоперационное повреждение клеток миокарда по сравнению с ацианотическими пациентами, перенесшими кардиохирургические операции. Эта восприимчивость к ишемии и реперфузионному повреждению может быть объяснена нарушением факторов, имеющих решающее значение для сердечной функции, индукцией апоптотических путей и изменением путей передачи сигнала, наблюдаемых у пациентов с цианозом [35,36].

2.3.4 Ишемия

Ишемия приводит к дисфункции миокарда и СН в долгосрочной перспективе. Помимо цианозов существуют и другие причины гипоперфузии миокарда у пациентов с ВПС, такие как аномалии коронарных артерий и несоответствие соотношения спроса и предложения у пациентов с системным ПЖ, поставляемым только правой коронарной артерией. Во многих исследованиях были продемонстрированы нарушения перфузии у пациентов с системной ПЖ, у которых типичная коронарная анатомия была недостаточна для гипертрофированного, увеличенного желудочка, хотя существуют противоречивые данные о частоте и клинической значимости этих результатов.

В недавнем исследовании была снижена микроциркуляторная плотность миокарда стенки перегородки у пациентов с гипертрофией миокарда вследствие перегрузки давлением и/или объемом. По-видимому, это было связано со снижением перфузионного резерва миокарда и нарушением систолической функции правого желудочка [37].

Врожденные аномалии коронарных артерий (аномальное происхождение

и/или течение) были описаны при различных врожденных пороках сердца, например, вкТМА. Еще одной редкой причиной стенокардии и ишемии миокарда у пациентов с синдромом Эйзенменгера является внешнее сдавление левого коронарного устья расширенной легочной артерией. Кроме того, манипуляция коронарными артериями может быть неизбежной частью хирургического лечения врожденного порока сердца, например, реимплантация коронарных артерий во время процедуры артериального переключения при транспозиции магистральных артерий или при замене корня аорты.

Хотя мало кто из пациентов старше 40 лет подвергался операции артериального переключения, в настоящее время эта операция проводится регулярно, и появится более старшая популяция. Большие артерии пересекаются, а коронарные артерии транслоцируются в противоположный артериальный корень. Эта транслокация включает в себя повреждение симпатических нервов, которые снабжают коронарные артерии, с сопутствующей денервацией. В этих артериях была зафиксирована аномальная вазореактивность, а также повышенная толщина интимы и редкие коронарные события.

2.3.5 Аритмия

По мере старения пациентов со сложными врожденными пороками сердца аритмии становятся ведущими источниками заболеваемости и смертности. Сердечная недостаточность и аритмии переплетаются, поскольку одно может предвещать, породить или усугублять другое [38]. Все большее значение приобретает связь сердечной недостаточности с аритмогенезом и риском внезапной сердечной смерти. Гемодинамические и электрофизиологические условия, которые приводят к сердечной недостаточности, клиническим аритмиям и неблагоприятным исходам у взрослых с ВПС, часто простираются на несколько десятилетий. К ним относятся давние эффекты предшествующей объемной нагрузки предсердий или желудочков, рубцевание, заплаты,

перегородки и хирургические барьеры, электромеханическая диссинхрония, продолжающееся вредное воздействие на электрическую связь между клетками и лежащие в ее основе генетические аспекты. Неизбежно, что частота аритмий во взрослой популяции намного превышает ту, что наблюдается у более молодых пациентов. Некоторые формы ВПС предрасполагают к аритмиям даже при отсутствии хирургического вмешательства из-за аномалий проводящей системы и врожденных структурных пороков развития.

Хирургические вмешательства могут привести к дисфункции синусового узла и склонности к суправентрикулярным и желудочковым аритмиям. Кроме того, аритмии у взрослых с врожденными пороками сердца и сердечной недостаточностью могут быть плохо переносимыми или угрожающими жизни. Они являются значимыми факторами риска внезапной смерти в популяции ВПС [39]. Хронотропная некомпетентность может способствовать развитию непереносимости физических нагрузок у пациентов с ВПС [40].

Желудочковая диссинхрония, обусловленная внутренней или индуцированной ритмом задержкой проводимости желудочков, также может оказывать пагубное воздействие на системную функцию желудочков. У взрослых с ВПС, БПНП встречается чаще, чем БЛНП, особенно в условиях ТФ, дефектов межжелудочковой перегородки, вариантов правого желудочка с двойным выходом, операция Раstellли, дефектов межжелудочковой перегородки и порока Эбштейна трехстворчатого клапана. В большинстве случаев БПНП является осложнением хирургического лечения [40]. Все чаще используются аппаратные методы лечения, направленные на поддержание хронотропной компетентности, сердечной ресинхронизации и предотвращение внезапной смерти [38].

2.3.6 Приобретенная сердечная недостаточность

За последние несколько десятилетий популяция ВПС резко возросла, и многие пациенты в настоящее время находятся в среднем возрасте или в

гериатрическом возрастном диапазоне. Хорошо установлена взаимосвязь между факторами риска развития артериальной гипертензии, гиперлипидемии и сахарного диабета с сердечно - сосудистыми заболеваниями. По мере того как пациент стареет, воздействие этих факторов риска может считаться не менее проблематичным, чем в случае с другими группами населения. Человек ВПС может иметь ненормальный миокардиальный субстрат, ненормальную сердечнососудистую физиологию, ненормальную анатомию или любую комбинацию этих трех факторов. Неблагоприятное воздействие наложенных факторов сердечно-сосудистого риска вполне может быть усилено в этой группе, которая также может уже подвергаться риску развития системной желудочковой дисфункции, нарушений ритма и сердечной недостаточности. Было сообщено, что $\approx 80\%$ взрослых с ВПС имели, по крайней мере, 1 сердечнососудистый фактор риска. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в этой популяции могут быть атеросклеротические или иной этиологии как уже упоминалось выше [41, 42].

Артериальная гипертензия является ведущим фактором риска развития сердечнососудистых заболеваний и инсульта, соответственно ведущей и третьей по значимости причиной смерти в Соединенных Штатах. Соответствующее лечение в любой популяции является обязательным. Пациент с ВПС может быть особенно уязвим, потому что у многих из них уже есть аномальная гемодинамика. Изменения жесткости аорты, диаметра и отражения волн, которые могут возникнуть при старении, могут привести к увеличению постнагрузки желудочков, что может привести к потенциальным неблагоприятным последствиям в виде позднего систолического выброса и диастолического расслабления. Единственный или системный желудочек, который может плохо переносить повышенную постнагрузку, может быть особенно чувствителен к этим изменениям, что приводит к пагубным последствиям.

Коарктация аорты - еще одна группа с повышенным сердечнососудистым риском [41]. После восстановления коарктации у пациентов наблюдается

повышенная мышечная симпатическая нервная активность, ослабленный симпатический барорефлексный ответ, эндотелиальная дисфункция и повышенный амбулаторный индекс жесткости артерий, что может способствовать развитию поздней артериальной гипертензии [43]. Как и при системной гипертензии, сахарный диабет может усугублять диастолическую дисфункцию у больных с ВПС не только из-за ишемической болезни сердца, но и из-за микрососудистых заболеваний. В недавнем исследовании пациенты имели повышенный риск развития сахарного диабета 2-го типа после 30 лет. Пациенты с цианозом ВПС подвергались особому риску. Это популяционное когортное исследование включало датских испытуемых с ВПС, которые родились между 1963 и 1980 годами и были живы в возрасте 30 лет [44]. Поскольку сахарный диабет и непереносимость глюкозы являются такими мощными факторами риска сердечнососудистых заболеваний, соответствующие стратегии скрининга и лечения становятся все более важной частью ухода за пациентом [41].

2.4 Клинические сценарии развития сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца

СН из-за ВПС может быть классифицирована в семи категориях [45]:

1. *Системная дисфункция и/или повышенное давление заклинивания в легочной артерии, вызванное врожденными поражениями левого кровообращения* (восстановленное или не восстановленное), такими как митральный стеноз, аортальный стеноз-субклапанный или идеопатический гипертрофический субаортальный стеноз, вальварный, надклапанный - и коарктация аорты (перегрузка давлением, ишемия), дефекты межжелудочковой перегородки и непарный артериальный проток (перегрузка объемом). Этот тип похож на СН из-за приобретенного заболевания сердца.
2. *Восстановление тетрады Фалло (ТФ)*. Пациенты с восстановленным ТФ составляют самую большую группу выживших с хирургически

восстановленным цианозом ВПС. Наличие объема (т. е. регургитации легочного клапана) или избыточной нагрузки давлением, фиброза миокарда или нарушения электрической проводимости является универсальным в популяции взрослых людей в поздние сроки после репарации. Существует еще одна (возможно неопределенная) доклиническая фаза, когда симптомы и признаки явного СН отсутствуют, несмотря на важную лежащую в основе дилатацию и дисфункцию правого сердца. Это отражает огромную компенсаторную способность ПЖ, так как конечный диастолический объем увеличивается для того, чтобы поддержать ударный объем и увеличение массы для поддержания напряжения стенки [46]. Двадцать процентов пациентов с восстановленной ТФ, также имеют нарушение функции ЛЖ. Возраст с паллиативным шунтом до полной репарации стало независимым предиктором нарушения функции ЛЖ в дальнейшей жизни [47]. Эти наблюдения подтверждают тот факт, что хронический цианоз оказывает пагубное воздействие на архитектуру миокарда с долгосрочными последствиями для развития фиброза желудочков, что доказано гистологически и с помощью усовершенствованной визуализации.

3. *Системный ПЖ.* Существуют две ситуации с бивентрикулярной физиологией, в которых морфологически ПЖ позиционируется для обеспечения системного кровотока ТМА после процедуры Сеннинга и вкТМА с сопутствующими сердечными аномалиями или без них. Многие пациенты имеют бессимптомную системную желудочковую дисфункцию с угнетенной фракцией выброса или дилатацией камеры при отсутствии симптомов. Бессимптомная желудочковая дисфункция может сохраняться в течение длительного периода времени до появления симптомов. Морфологически ПЖ перфузируется единственной правой коронарной артерией. В такой ситуации возможны ограничения миокардиальной перфузии и ишемии. Трикуспидальная регургитация является основной причиной желудочковой дисфункции, и было много споров о причине

системной желудочковой недостаточности. В дополнение к врожденной морфологической уязвимости РВ к недостаточности, она имеет сложную связь с системной регургитацией атриовентрикулярного клапана. Похоже, что первичная недостаточность, хотя и нечастая, является частым продолжением системной регургитации атриовентрикулярного клапана [48–51].

4. *Одиночный желудочек после операции по Фонтену.* Дисфункция желудочков может быть вызвана самим врожденным пороком развития, предшествующими хирургическими вмешательствами или очень ненормальными условиями работы желудочка на различных стадиях паллиативного лечения, как до, так и после операции фонтена. В течение первых месяцев после рождения желудочек, как правило, будет перегружен по объему либо бандажом, либо аортально-легочным шунтом. Эта перегрузка объема приведет к дилатации и сферической реконфигурации, чрезмерному росту сердца и эксцентрической гипертрофии. После разгрузки во время операции типа Фонтена произойдет некоторая регрессия к нормализации, но часто она будет неполной. Предварительная нагрузка на желудочек во время операции типа Фонтена снижается до уровней, значительно ниже нормальных для площади поверхности тела (50-70%), и даже больше, когда она выражена по отношению к размеру вены (25-70%). Желудочек, таким образом, эволюционирует от объемной перегрузки и перенапряжения до чрезмерно разросшегося и (сильно) недогруженного. Поэтому неудивительно, что лишенный нагрузки желудочек в контуре Фонтена демонстрирует систолическую и диастолическую дисфункцию. Желудочек может теперь войти в порочный круг, в результате чего низкая предварительная нагрузка приводит к ремоделированию, снижению комплаентности, плохому наполнению желудочков и в конечном итоге к постоянному снижению сердечного выброса. Этот феномен прогрессивной "неиспользованной гиподисфункции" возникает при хронической предварительной нагрузке

менее 70% от предварительной нагрузки [52]. Венозный застой может возникнуть в любое время из-за повышенного давления в легочной артерии. Более высокое системное венозное давление может не только указывать на нарушение системной работы миокарда желудочков, но и указывать на препятствия в системном венозном возврате или на повышенное легочное сосудистое сопротивление. В последнем случае слишком сильное снижение предварительной нагрузки может нарушить циркуляцию фонтена и снизить системный сердечный выброс. Уникальной манифестацией недостаточности фонтена являются белковая энтеропатия и пластический бронхит, вызванные повышенным давлением в венозной и легочной артериях соответственно [53].

5. *Сложный «синий» врождённый порок сердца с легочной гипертензией или без нее.* У больных со сложным «синим» врождённым пороком сердца имеются гематологические, неврологические, почечные и ревматические осложнения. Наблюдается хроническая гипоперфузия сердечной мышцы и резко сниженная физическая работоспособность. В когорте пациентов Ас ВПС, состоящей из 560 человек, пациенты с цианозом имели более низкий пик VO_2 , чем те, у кого его не было. Наклон VE/VCO_2 был на 73% выше у пациентов с цианозом, чем у пациентов без него. Значимая обратная корреляция наблюдалась между насыщением кислородом покоя и наклоном VE/VCO_2 у пациентов с цианозом. Цианоз является мощным стимулом для этой аномальной вентилаторной реакции, независимо от гипертензии легочных артерий [54]. Как хронический цианоз, так и нагрузка давлением, вероятно, способствуют различным сигнальным путям, ведущим к активности миофибробластов, которые вызывают фиброз. Фиброз обычно ассоциируется с аритмией и дисфункцией миокарда, что является частой причиной СН и возможной смерти у этих пациентов. У больных с цианозом наблюдалась сильная корреляция между фиброзом и системным конечным диастолическим объемом [55]. При синдроме Эйзенменгера наблюдается тяжелая легочная

артериальная гипертензия, обусловленная повышенным легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС). Есть перегрузка ПЖ давлением, которое предшествует недостаточности ПЖ.

6. *Приобретенные пороки сердца у ВВПС пациентов.* Приобретенные болезни сердца, как уже упоминалось выше, могут иметь различную распространенность в популяции ВПС. Цианотичные пациенты редко имеют ишемическую болезнь сердца, но у пациентов после коарктации репарации может быть системная артериальная гипертензия, в то время как пациенты после операции артериального переключения могут иметь высокий риск развития ИБС[41].

Тем не менее, учитывая, что факторы риска развития сердечной недостаточности в общей популяции, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет и ИБС, также присутствуют у ВПС пациентов, представляется разумным предположить, что эти факторы риска также могут играть определенную роль в развитии сердечной недостаточности в этой группе пациентов. И действительно, сообщается, что ассоциация между ИБС и системным размером желудочков и функциональными нарушениями предполагает, что ИБС может способствовать дилатации желудочков и функциональному ограничению [42, 56] у пациентов с ВПС.

7. *Тахикардия, индуцированная кардиомиопатией:* Аритмия-индуцированная кардиомиопатией (АИК) - это состояние, при котором предсердная или желудочковая тахикардия или частая желудочковая эктопия приводят к дисфункции ЛЖ, приводящей к систолической СН. Отличительной чертой этого состояния является частичная или полная обратимость после достижения контроля аритмии. АИК можно разделить на две категории: одна, где аритмия является единственной причиной желудочковой дисфункции (аритмия-индуцированная), и другая, где аритмия усугубляет желудочковую дисфункцию и/или ухудшает СН у пациента с сопутствующим заболеванием сердца (аритмия-опосредованная) [57]. У пациентов с PERV без распространенной системной желудочковой

дисфункции может наблюдаться аритмия-опосредованная СН. На животных моделях в течение ранней фазы (первые 3-7 дней) быстрой стимуляции происходит дилатация ЛЖ со снижением ФВЛЖ. Эта ранняя фаза ремоделирования не сопровождается снижением сердечного выброса или системного перфузионного давления [58]. Ко второй неделе наступает дилатация ЛЖ, снижение ФВ ЛЖ, повышение давления клиновидных центральных венозных и легочных капилляров и системного сосудистого сопротивления. В конце концов, СН развивается. Быстрая ходьба у больных приводит к предсказуемым, зависящим от времени изменениям в нейрогормональных путях, а также к синтезу и высвобождению биоактивных пептидов.

Натрийуретический пептид плазмы предсердий и натрийуретический пептид В-типа (НПВ) увеличиваются рано, сопровождаясь дилатацией ЛЖ; в конечном итоге натрийуретические пептиды увеличиваются или уменьшаются, вероятно, из-за подавления синтеза и повышенной деградации эндопептидазами. Еще одной отличительной чертой является активация симпатических путей, приводящая к повышению норадреналина. В соответствии с фенотипом прогрессивной недостаточности ЛЖ, быстрая стимуляция неизменно вызывает активацию ренин - ангиотензин-альдостероновой системы. Другие биологически активные молекулы, активируемые и высвобождаемые, включают эндотелин и воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли альфа (ФНО-а).

Предсердные аритмии, наиболее распространенное осложнение у взрослых с ВПС, могут иметь разрушительные последствия, когда своевременное распознавание пропущено и лечение отложено [59]. Из-за патологического субстрата, в большинстве случаев, устойчивый быстрый сердечный ритм может быть причиной тяжелой желудочковой дисфункции у пациентов с ВПС. Раннее распознавание имеет решающее значение, и своевременное лечение, направленное на контроль или устранение провоцирующей аритмии, приводит к устранению симптомов и восстановлению функции желудочков.

Однако клеточные и внеклеточные ультраструктурные изменения могут сохраняться и способствовать быстрому снижению сердечной функции с рецидивом аритмии, а также создавать риск внезапной сердечной смерти [57].

2.5. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКАМ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ

Термин сердечная недостаточность (СН) часто применим к взрослым с врожденными пороками сердца (ВПС) в нескольких различных ситуациях. Популяционные исследования указывают на рост числа с неадекватной терапией для ВПС людей. Врачи-исследователи реагируют на одышку и отеки стандартными методами лечения. Было заявлено, что ВПС является этиологическим синдромом СН [1], но что именно означает этот термин, значительно варьируется.

В этой главе мы рассмотрим используемые определения и проблемы, связанные с точным и однозначным определением СН. Станет очевидным, как это было замечено десятилетия назад, что "ни одно определение СН не является общепринятым" [2].

Точное определение СН необходимо для понимания естественной истории различных врожденных пороков, путь патофизиологических преобразований, а следовательно, ее профилактики и лечения [3]. Это необходимо для определения популяционных исходов, так как СН обычно ассоциируется с повышенной смертностью [4-6]. Четкое определение также имеет решающее значение для изучения роли так называемых "продвинутых" методов лечения, таких как поддерживающая терапия. Различные определения означают значительные различия в опубликованной распространенности заболевания и его осложнений [7]. Однако маловероятно, что один универсальный набор диагностических критериев будет служить всем потенциальным целям.

2.5.1. Общие определения ХСН

Самые элементарные определения СН гласят, что «сердце не может перекачивать достаточно крови для удовлетворения потребностей организма». Другие добавляют, что сердце не способно «перекачивать кровь с достаточной скоростью или в достаточном объеме» [8] для эффективной перфузии органов и тканей [9]. Это может быть человек с адекватной перфузией в состоянии покоя, но недостаточной перфузией во время физической нагрузки. Другие утверждают, что сердце может качать адекватно, н

отолько «с повышенным диастолическим давлением наполнения» [10], отсюда и обоснование термина «застойная».

Эти условия имеют два ограничения. Во - первых, они включают все компоненты сердечно-сосудистой системы, которые могут быть измененными, включая болезни клапанов, аритмии, шунты или даже некардиальные компоненты, такие как легкие. Все из них могут быть нарушены при ВПС. Во-вторых, они не включают ситуации, когда физиологические компенсаторные механизмы сохраняются длительное время даже при наличии дисфункции миокарда. Определение СН, которое требует доказательств неадекватной системной перфузии, особенно в состоянии покоя, будет включать только лиц с терминальными состояниями.

Например, бессимптомный пациент с системным поражением ПЖ со сниженной систолической функцией и отсутствием признаков нарушения перфузии не соответствовал бы этому определению, в то время как пациент с тяжелым стенозом легочного клапана и предсинкопальным состоянием во время активности, тоже не соответствовал бы этому определению. Однако врач может возразить, что первый пациент имел СН, а второй-нет. Врачи единодушно согласятся, что СН- это *клинический* диагноз. Например, слова «сердечная недостаточность» никогда не включаются в отчет об эхокардиограмме, даже если имеется сниженная функция миокарда. Важно отметить, что термины «сердечная недостаточность», «систолическая дисфункция» и

«кардиомиопатия» не являются синонимами [11, 12]. Каждый из них относится к различным клиническим состояниям и патофизиологическим изменениям соответственно. Критерии исследования СН, опубликованные десятилетия назад, основывались исключительно на клинических критериях, таких как повышенное венозное давление в яремной вене, третий сердечный тон и отеки [13]. Эти критерии не учитывали «фактор миокарда» [14], термин, часто используемый в наши дни для обозначения дисфункции миокарда, как изолированной причины этих симптомов, помимо ограничений, вызванных клапанами, шунтами, аритмией и т. д.

Сегодня термин СН обозначает клинический синдром, который включает в себя и форму серьезной аномалии миокарда [15]. Например, целевая группа АСС/АНА определяет СН как "сложный клинический синдром, возникающий в результате любого структурного или функционального нарушения наполнения желудочков или выброса крови из них" (курсив добавлен) [11, 12]. Определение ESC аналогично, описывая клинические симптомы в контексте "со структурной и/или функциональной сердечной аномалией, приводящей к снижению сердечного выброса и / или повышению внутрисердечного давления в покое или на нагрузке" [16]. В этих определениях целевой группы признается широкий спектр возможных "структурных" аномалий и многочисленные вариации изменений миокарда (например, систолическое и диастолическое нарушение) и симптомов (например, во время физической нагрузки), которые могут быть основными. Симптомы и признаки, которые могут возникнуть, включают в себя признаки повышенного давления наполнения ЛЖ (одышка, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка) или давления наполнения ПЖ (отек лодыжки, увеличение объема живота) и низкого давления (выраженная усталость, предсинкопе, нарушение функции почек или желудочно-кишечного тракта).

Эта связь клинических наблюдений с функциональными изменениями является по существу тем, что мы теперь понимаем что такое СН. Таким образом, в частности, определение СН должно охватывать внимательное

наблюдение за ВВПС более чем 50-летней давности о том, что “состояние миокарда является окончательным определяющим фактором клинического течения и прогноза” [17]. Учитывая это, представляется, что обозначение СН должно указывать на клинические проявления серьезных нарушений миокарда, а не какой - либо другой кардиальный компонент.

При рассмотрении физиологических особенностей правого сердца были проведены различия между “правожелудочковой недостаточностью” и “правопредсердной недостаточностью” [18]. Например, пациент с тетрадой Фалло может быть отмечен как имеющий “правожелудочковую сердечную недостаточность” клиницистами, которые не диагностируют и не лечат регургитацию легочного клапана как истинную причину клинических проявлений правожелудочковой недостаточности.

2.5.2. Диагностические критерии, используемые в существующих публикациях

Общепринятые опубликованные диагностические критерии включают в себя целый ряд клинических, функциональных, биохимических и гемодинамических признаков как отдельно, так и в сочетании (таблица 3.1). Возможно, наиболее надежными из этих показателей являются те, которые, как было показано, предсказывают рост заболеваемости или смертности. Многие из этих прогностических маркеров являются непрерывными переменными, такими как фракция выброса, для которой непоследовательно применялись различные значения отсечения.

Таблица 3.1 Критерии диагностики сердечной недостаточности, используемые в опубликованных исследованиях

> Клинические
Повышение пульса яремной вены
Необходимость диуретиков
Отек
Одышка

Асцит
Второй тон сердца
Оценка симптомов (Миннесота, живущая с СН, Сиэтл СН и т. д.)
“Кодируется ” как таковой в административных или биллинговых кодах
> Биохимические
Натрийуретический пептид В-типа
Активация ренин-ангиотензин-альдостерона
Циркулирующие побочные продукты метаболизма коллагена (маркеры фиброза)
> Функциональные
Субъективный класс NYHA
6-минутная прогулка пешком
Пик VO2 или процент прогнозируемого пика VO2
> Отображение
Кардиоторакальное соотношение при рентгенографии грудной клетки
Фракция выброса желудочков (или суррогаты, такие как фракционное укорочение или фракционное укорочение площади)
Диастолический размер желудочков
Фиброз миокарда (за счет позднего усиления гадолиния или внеклеточного объема)
Деформации миокарда
“Дисфункция миокарда” сообщается о результатах визуализационных тестов, даже если они не указаны
> Гемодинамические
Сердечный выброс и сердечный индекс
Повышение давления в правом или левом желудочке (включая клиновидное давление)
> Основанные на результатах
Инотропная зависимость
Госпитализация для приема диуретиков
“КСН”, записанная на диаграмме заметки или как определяются коды, необходимость мочегонного или НПВ
Указанный для пересадки сердца
Причина смерти отмечена в протоколе смерти

Другие являются только полуколичественными, например класс Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), а другие не поддаются количественной оценке в практическом применении, например наличие асцита или ортопноэ. Некоторые из них могут меняться с течением времени, например, потребность в применении мочегонных средств или физические параметры. Платежные коды часто используются в больших наборах данных. Специфичность этих кодов для СН диагностики высока, но за счет низкой чувствительности[19].

2.5.3. Критерии, используемые в исследованиях

ВВПС

В исследованиях ВВПС для определения СН использовались многие из этих же диагностических критериев. Они включают в себя те, которые основаны исключительно на клинических результатах, таких как класс NYHA [20], коды счетов для госпитализации в больницу [18] или клинические определения, используемые в рекомендациях, не относящихся к ВВПС СН [21]. Некоторые исследования включают комбинацию клинических и функциональных параметров или моделей риска, основанных на ряде различных клинических и визуализационных данных [22-24]. МНП и пиковое потребление кислорода (VO_2) при физической нагрузке широко используются и связаны друг с другом [25, 26]. Действительно, многие из этих markers-маркеров взаимосвязаны и взаимозависимы [27-31]. Некоторые авторы опирались на описания клиницистов в клинических заметках [32] или перечисленных в записях о смерти [6, 33, 34]. Другие используют результаты визуализации, такие как фракция выброса [6]. Каждый пример, по-видимому, соответствует имеющимся на момент исследования данным и характеру рассматриваемого вопроса.

Большое внимание в исследованиях было уделено доклиническим показателям дисфункции миокарда. Они могут включать более новые маркеры нейрогормональной активации [35-37], высокочувствительный тропонин [38] и ренин-ангиотензин-альдостероновую активность, включая различные генотипы, которые, как было показано, связаны с диастолической функцией и МНП [39]. Другие включают маркеры оборота коллагена и изменения внеклеточной объемной доли миокарда, свидетельствующие о диффузном фиброзе миокарда [40-42]. Ранние признаки измененной механики желудочков с помощью новых методов визуализации, таких как метрика деформации [43-45], также могут быть применимы для идентификации пациентов с СН. Все они могут играть роль доклинических индикаторов ранней СН, предшествующего проявлению симптомов. Хотя они объективно

поддаются количественной оценке и завоевывают доверие в общей кардиологии, они еще не были подтверждены в ВВПС.

2.5.4. Диагностические проблемы при ВВПС

Учитывая две половины определения СН, оценка любой из них может быть проблематичной при ВВПС. Симптомы могут отсутствовать или, по крайней мере, не распознаваться пациентом, привыкшим к давним ограничениям [46]. Классификация NYHA является важным дискриминатором плохой физической работоспособности, которая соответствует объективно измеренной функции [47], хотя и субъективна и лишь слабо оценена. Формальные оценки симптомов с использованием установленных инструментов обследования симптомов имели ограниченную инвалидацию при ВВПС [15, 48].

Существует также проблема определения желудочковой дисфункции при ВВПС, будь то диастолическая или систолическая, в покое или при физической нагрузке, или в геометрически измененном желудочке. Функциональные измерения могут быть несогласованными либо между пациентами, либо последовательно у одного и того же пациента. Несмотря на многочисленные методологии, почти в каждой из них существует определенная степень субъективности. Даже сердечный магнитный резонанс, часто считающийся золотым стандартом для объемной количественной оценки, имеет ограничения [49]. Кроме того, нормативные значения диаметра, объема или фракции выброса желудочков могут быть недостаточно точно установлены, особенно для системного правого или одиночного желудочка. Поэтому невозможно предложить строгие критерии для диагностики с использованием этих показателей.

Существует слабая корреляция между тяжестью симптомов и степенью изменения миокарда [12], а также существует ряд смешивающих факторов, касающихся симптомов (таких как диета или декондиционирование) и измеряемой производительности миокарда (таких как ритм или условия

нагрузки). Было показано, что разрыв между симптомами и функцией сохраняется в условиях ВВПС, особенно у пациентов с системным правым желудочком [50].

Поскольку непереносимость физических нагрузок занимает центральное место в определении и диагностике СН [12], много было написано о значении формального тестирования физических нагрузок в ВВПС [47, 51]. Физическая работоспособность, количественно определяемая либо пиковым потреблением кислорода (VO_2), либо резервом сердечного ритма, ассоциируется с риском госпитализации и смертности [47, 51, 52]. Недостатком является то, что непереносимость физических нагрузок часто носит многофакторный характер, а не просто связана с одной только дисфункцией миокарда. Легочные сосудистые заболевания, клапанная дисфункция, цианоз, хронотропная недостаточность, аномалии скелетных мышц, заболевания легких и анемия - все это может быть сопутствующими факторами, которые частично объясняют значительные диапазоны физической работоспособности между различными подтипами ВВПС [47]. При рассмотрении терапевтических стратегий для пациента, основанных на тестировании физических нагрузок, степень, в которой эти другие условия ограничивают нагрузку, должна быть определена на индивидуальной основе. Однако следует отметить, что любое ограничение физической нагрузки может также вызвать нейрогормональную активацию, которая, в свою очередь, может способствовать изменению миокарда и последующей дисфункции.

Поскольку определения СН включают наличие высокого давления наполнения или низкого сердечного выброса, стандартом для такой количественной оценки является инвазивная гемодинамическая оценка в лаборатории катетеризации. Тщательно измеренная гемодинамика часто используется для того, чтобы отличить желудочковую дисфункцию (диастолическую или систолическую) от других структурных проблем, которые могут быть решены различными способами. Однако гемодинамика

изменяется в ответ на различные метаболические состояния. Например, пациент с нормальным исходным давлением наполнения, находясь натошак и лежа в лежачем положении, может не иметь его после введения физиологического раствора или во время упражнений в вертикальном положении. Поэтому данные гемодинамики также нуждаются в тщательной интерпретации в контексте состояния пациента.

2.5.5. Континуум сердечной недостаточности

СН-это длительный процесс [14]. Упрощенное описание этой сложной прогрессии можно сформулировать следующим образом: она начинается с некоторого аномального компонента сердечнососудистой системы, который приводит к изменению желудочковой нагрузки. Это вызывает нейрогормональные изменения, изменение миофибриллярной функции и геометрии желудочков, что приводит к снижению производительности желудочков, а затем к симптомам/признакам СН. Распространенность СН будет зависеть от того, как рано или поздно в прогрессии будет выбрана для определения пострадавших лиц. Часто предшественники СН могут требовать такого же внимания и лечения [16].

Клиническая траектория СН обычно не является постепенным, непрерывным снижением, особенно у пациентов с ВВПС (рис. 3.1). Колебания в клиническом течении могут включать необходимость повторной кардиохирургической операции и другие острые триггеры, которые быстро преодолеваются. Ограничения на физические нагрузки могут быть улучшены с помощью вмешательства и / или обучения. НПВ может увеличиваться при ухудшении системной регургитации атриовентрикулярного клапана [27, 53], а затем улучшаться при диурезе или после вмешательства клапана. Таким образом, любой один критерий, который идентифицирует пострадавшего пациента, может не присутствовать позже при других обстоятельствах.

Хотя определение СН как любой точки континуума признает уязвимость во

всем спектре ВВПС, оно не помогает определить, какие пациенты должны рассматриваться как заслуживающие различных управленческих соображений в определенные моменты времени. В связи с этим в настоящее время руководящие принципы включают различные стадии СН, охватывающие диапазон от бессимптомных доклинических СН до тех, которые имеют конечную стадию СН [12]. Стадия А выявляет только тех, кто подвержен риску. Стадия В обозначает бессимптомных людей с некоторыми структурными проблемами сердца, такими как гипертрофия, болезнь клапанов или снижение венозной функции. Стадия С включает в себя тех, кто имеет ранние симптомы (наиболее важно одышка с усилием) и стадия D тех, кто имеет стойкие симптомы, несмотря на лечение, которая также может быть названа “запущенной (прогрессирующей)”, что заслуживает рассмотрения механической поддержки или пересадки сердца. Поэтому для разных стадий используются разные диагностические критерии.

Применительно к популяции ВВПС, можно сказать, что практически все пациенты с рождения имеют стадию "В" по своей сути (рис. 3.1), учитывая повсеместность доклинических изменений миокарда в условиях давящей или объемной нагрузки и др. Отражение этого усиливает название ВВПС как "оригинальный синдром сердечной недостаточности" [1], отчасти потому, что почти все люди начинают жизнь где-то в этом континууме. Кроме того, важно признать "связанный" как конечный общий путь действия ряда факторов, а не одного субъекта, и подход к управлению "связанным" должен варьироваться в зависимости от лежащих в его основе этиологий. Например, тетрада Фалло, одиночная венозная артерия / фонтен и коарктация аорты имеют очень разные патогенетические механизмы дисфункции миокарда и клинического ухудшения. Насколько это возможно, терапевтические пути не должны быть "заимствованы" с использованием данных о других алгоритмах лечения [46], но должны отражать понимание уникальной этиологии СН, включая наличие желудочковой дисфункции (и какого рода) или необходимость решения других гемодинамических проблем другими

средствами.

Анализируя вышеизложенное, представляется, что критерии СН, связанной с ВВПС, должны (1) конкретно указывать на наличие дисфункции миокарда, как с другими “структурными” аномалиями, так и без них; (2) полагаться на более чем один параметр, признающий их динамическую природу; (3) быть специфичными для поражения, например, критерии аномалии Эбштейна должны отличаться от синдрома Шона; (4) везде, где это возможно, использовать данные, которые, как было показано, имеют прогностическую значимость; и (5) быть релевантными к стадии оцениваемого континуума СН. Например, в исследовании, посвященном вмешательству для уменьшения фиброза миокарда, может потребоваться определить СН иначе, чем механическое поддерживающее вмешательство. Другими словами, определения СН могут быть такими же прогрессивными и адаптируемыми, как и сама болезнь.

2.5.6. Дополнительные рассмотрения

Аритмии часто встречаются при врожденных пороках сердца [54-58] и могут быть как причиной, так и проявлением СН. Многие пациенты становятся симптоматическими, когда возникают аритмии, и такие симптомы имитируют симптомы СН. Но аритмия также обусловлена дисфункцией миокарда и часто ассоциируется с фиброзом миокарда [59, 60]. Желудочковая аритмия была связана с повышенным конечным диастолическим давлением левого желудочка в тетрады Фалло [57] и с аномальными параметрами диастолической дисфункции при эхокардиографии [61]. Оба открытия демонстрируют эту важную связь между СН и аритмией. Поэтому представляется целесообразным рассматривать тахиаритмию в качестве подходящего критерия для обозначения СН.

2.5.7. Прогрессирующая сердечная недостаточность

Наконец, остаются нерешенными вопросы относительно того, что следует понимать под термином “продвинутый”. Часто этот термин концентрируется вокруг необходимости механической поддержки. Однако пациенты часто не являются кандидатами на подобную терапию. Когда статус в списке трансплантатов определяется применяемыми методами лечения (такими как механическая поддержка или инотропы), пациенты могут оказаться в неблагоприятном положении [63]. Следовательно, критерии, возможно, должны быть более конкретными.

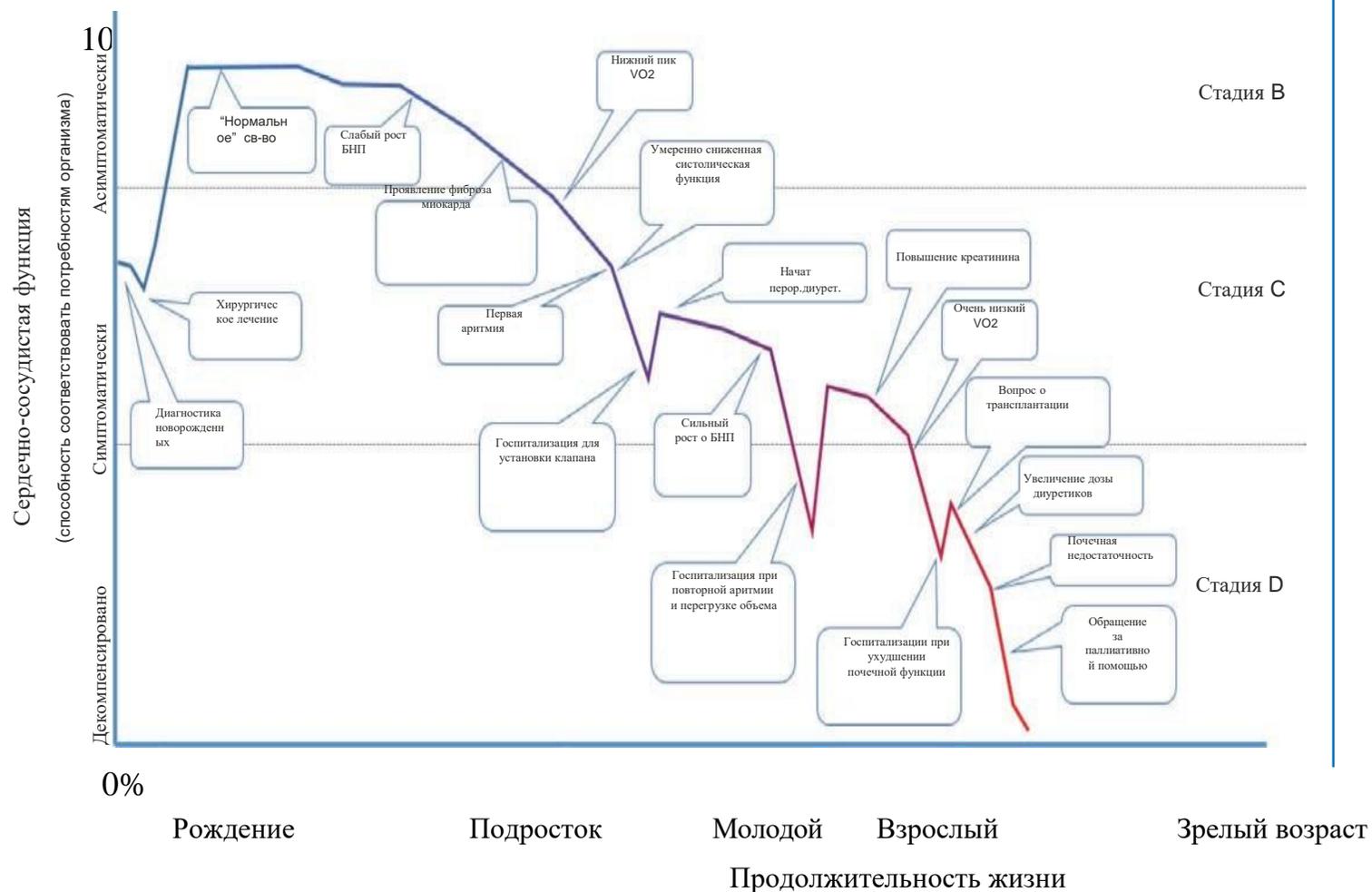


Рис. 3.1 Схематическое представление гипотетических проявлений и событий в течение теоретической жизни пациента. На рисунке показаны различные стадии СН (стадия бессимптомная, стадия с ранними симптомами, стадия D прогрессирующими симптомами или декомпенсацией; стадия A, не показанная, включала бы те, которые не имеют риска для СН, что, возможно, не относится к большинству лиц с врожденными пороками сердца). Почти любую из указанных точек можно рассматривать как критерий для постановки диагноза СН. В зависимости от того, какие критерии используются, Распространенность, лечение и прогноз будут соответственно отличаться. Натрийуретический пептид НПВВ-типа; максимальное потребление кислорода VO₂ при тестировании сердечно-легочной нагрузки

2.5.8. Диагностические инструменты при сердечной недостаточности сВВПС

Диагностические инструменты, используемые для диагностики сердечной недостаточности, связанной с ВВПС, идентичны тем, которые используются при приобретенных заболеваниях сердца. Разумеется, акцент часто делается на тщательном выявлении специфической анатомии и физиологии пациента и правильной интерпретации полученных результатов в уникальном контексте пациента. Точные детали этого будут иметь ключевое значение для понимания этиологии СН и его оптимальной стратегии лечения. Приведенный ниже перечень не является исчерпывающим, но в нем дается общий обзор некоторых основных областей.

Симптомы

Хотя симптомы приводят пациентов к медицинской помощи, многие из симптомов СН являются неспецифическими и, следовательно, не помогают различать СН и другие сердечно-сосудистые проблемы. Симптомы, которые являются более специфическими (например, ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка), встречаются реже, особенно у пациентов с легкой формой заболевания. Многие признаки СН являются результатом задержки натрия и воды. Они также не являются специфическими (например, периферические отеки) и быстро разрешаются при применении диуретиков, что затрудняет оценку пациентов, уже получивших такое лечение. Более специфические признаки, такие как повышенное яремно-венозное давление и смещение апикального импульса, менее воспроизводимы при многих врожденных дефектах. Например, формы колебаний яремного венозного давления у пациента с фонтемом существенно отличаются. Симптомы и признаки могут быть особенно трудны для идентификации и интерпретации у людей с ожирением, у пожилых людей и у пациентов с хроническими заболеваниями легких.

Синкопе или предсердные аритмии, как уже упоминалось, могут в некотором смысле рассматриваться как признаки СН у пациентов с ВВПС, поскольку они могут быть связаны с повышенным давлением наполнения системного или легочного желудочка. Более необычные проявления ВПС могут включать ухудшение цианоза и, специфичные для пациента с фонтемом, пластический бронхит или энтеропатию с потерей белка.

Электрокардиография

Большинство пациентов ВВПС имеют аномальные ЭКГ. БПНП и признаки гипертрофии желудочков встречаются довольно часто. Аритмии следует тщательно исключить. Оценка изменений по сравнению с предыдущими ЭКГ особенно важна и должна инициировать детальный обзор.

Рентгенография

Рентгенография грудной клетки имеет особое значение для оценки положения бронхов, предыдущих хирургических рубцов и положения сердца. Признаки СН находятся в соответствии с приобретенной СН. У ВВПС пациентов кардиоторакальное соотношение $> 55\%$ ассоциировалось с восьмикратным повышением риска смерти [64].

Эхокардиограмма

ЭхоКГ формирует основу оценки ВВПС. В пациенте СН, ЭхоКГ особенно полезно для:

- Установления или подтверждения сегментарного анатомического диагноза
- Выявление сопутствующих / остаточных поражений
- Оценка функции желудочков
- Оценка гемодинамики
- Обнаружение новых поражений, таких как новый шунт или дисфункция клапана
- Последовательный мониторинг прогрессирования заболевания

- Рекомендации на вмешательство

Существуют руководящие принципы для многих подмножеств ВВПС с конкретными протоколами и оценками риска Эхо (см. гл. 4). В этой популяции могут быть использованы все разновидности эхо-методов, включая стресс-метод и 3D, при постоянной форме фибрилляции предсердий – чрезпищеводную ЭхоКГ [63, 65–68].

Магнитно-резонансная томография и компьютерная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является золотым стандартом для оценки объемов и функций ПЖ и ЛЖ. Она обеспечивает превосходную трехмерную анатомическую разведку и быстро улучшает пространственное и временное разрешение. Она особенно полезна для объемных измерений, оценки экстрасердечных сосудов и выявления фиброза миокарда. Были опубликованы рекомендации ЕКО (Европейское кардиологическое общество) по применению МРТ в ВВПС [69]. Компьютерная томография обеспечивает отличное пространственное разрешение и менее затруднена металлическими имплантатами. Она особенно хороша для визуализации эпикардальных коронарных артерий, венозных соединений, коллатеральных сосудов и артериального дерева [65], но дает меньше физиологической информации, которая может быть информативна о СН.

Катетеризация сердца

Катетеризация сердца, в частности, оценка гемодинамики, как уже говорилось выше, имеет первостепенное значение для выявления и лечения СН. Однако из-за своей инвазивной природы она часто резервируется для разрешения конкретных анатомических и физиологических вопросов или для вмешательства. Продолжающиеся показания включают оценку легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), диастолической функции ЛЖ и ПЖ, градиентов давления и количественной оценки шунта, когда неинвазивная

оценка оставляет неопределенность. Она также играет важную роль в оценке коронарных артерий и оценке внекардиальных сосудов, таких как аортопульмональные коллатерали

Сердечно-легочный тест на физическую нагрузку

Как уже упоминалось ранее, сердечно-легочный тест на физическую нагрузку является ценным инструментом с прогностическими последствиями (см. главу 4). Способность к физической нагрузке снижается у больных с ВВПС, и соотношение способности к физической нагрузке с нормальными значениями, полученными у здоровых добровольцев, может не рассказать всей истории. Например, у пациента с синдромом Эйзенменгера может быть более уместным интерпретировать достигнутый уровень физической работоспособности в сравнении с тем, что было бы обычным / ожидаемым с учетом основного диагноза или предыдущих результатов пациента. Были опубликованы референтные значения ограничений физических нагрузок у взрослых с врожденными пороками сердца [52,70].

Лабораторные исследования

Полезное лабораторное тестирование включает полный анализ крови, анализы функции почек, анализы функции печени, белков и альбуминов, а также функцию щитовидной железы. Лабораторные исследования могут выявить поддающиеся лечению состояния, которые при адекватном лечении могут задержать прогрессирование заболевания или болезни, маскирующиеся под него. Прогностические последствия анемии, гипоальбуминемии [71] и нарушения функции почек обсуждаются в гл. 4. Другие аномалии, наблюдаемые в лабораторных тестах, не диагностируют СН, но могут быть вторичными по отношению к явной СН. Поэтому они могут свидетельствовать о том, в какой степени СН плохо контролируется. Например, анализы нарушенной функции печени могут отражать сердечную дисфункцию и, следовательно, могут быть улучшены путем лечения СН,

либо увеличения сердечного выброса, либо деконгезии. Гипонатриемия часто встречается при ВВПС, особенно у лиц со сложным заболеванием. Предикторами гипонатриемии являются ухудшение функционального класса, более высокий уровень креатинина в сыворотке крови и лечение диуретиками, а также сильный предиктор смерти [72].

Дисфункция щитовидной железы

Дисфункция щитовидной железы может быть связана с различными неблагоприятными кардиологическими исходами, включая аритмии и желудочковую дисфункцию. Тиреотропный гормон (ТТГ) следует измерять у любого нового пациента или у пациентов с аритмией.

Натрийуретические пептиды

Натрийуретический пептид В-типа (НПВ) и N-концевой про-BNP (NT-proНПВ) играют как диагностическую, так и прогностическую роль и далее обсуждаются в гл. 4.

Функциональные тесты легких

Болезнь легких может имитировать сердечную недостаточность, и рестриктивные дефекты легких часто встречаются при ВВПС (см. главу 5). Поэтому симптомы одышки всегда должны требовать тщательного обследования легких.

2.5.9. Влияние на смертность

Несмотря на различные определения понятия сердечной недостаточности, связанной с ВВПС, используемые в исследованиях, нет никаких сомнений в его влиянии на заболеваемость и смертность. Все больше и больше исследований в настоящее время показывают растущую волну СН, как бы она ни была определена, как заметная проблема в популяции пациентов с ВВПС. Многочисленные исследования неизменно показывают, что СН

является ведущей причиной смерти среди пациентов [4-6, 21, 33, 34, 73], а у пациентов с СН наблюдается худший прогноз, по сравнению с теми, у кого их нет [18, 22, 34]. Таким образом, независимо от определения, крайне важно, чтобы мы изучили этот процесс и изучили способы его предотвращения, диагностики и лечения в интересах долгосрочного выживания этой уязвимой популяции.

Выводы

Таким образом, СН-это непрерывно-прогрессирующий процесс, о котором можно сказать, что почти все пациенты с ВПС являются таковыми. Дисфункция миокарда и ее клинические проявления являются конечным общим путем в естественной истории многих состояний с хирургическим вмешательством или без него. СН диагностируется при наличии клинических проявлений в контексте миокардиальной дисфункции. Но процесс СН также требует признания доклинических стадий СН, когда изменения миокарда присутствуют, но симптомы еще не проявляются. Нет никакого набора критериев для СН, который бы точно определял каждый тип пациента. Вместо этого конкретные определения в конкретных группах становятся полезными для различных ситуаций по определению стадии СН. Схема диагностического тестирования для ВПС СН очень похожа на схему диагностического тестирования для приобретенного заболевания, но с акцентом на определение каждого компонента каждой анатомии и ее роли в этиологии синдрома СН.

Глава III

КОМОРБИДНОСТЬ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА

3.1. Введение

Увеличение выживаемости у пациентов с ВПС приводит к большему

хроническому воздействию потенциальных факторов риска, которые могут способствовать вероятности развития СН. Также признается, что старение является ключевым определителем риска, а клиническая СН преимущественно влияет на “пожилых” людей [1]. Средний возраст людей, живущих с тяжелой формой ВПС, вырос на 14 лет с 1985 по 2010 год и в 2010 году оценивался в 25 лет [2]. Численность пациентов старше 60 лет неуклонно увеличивается [3, 4], как и госпитализация лиц старше 65 лет [5]. У этих пожилых пациентов СН часто сопровождается целым рядом сопутствующих заболеваний, которые усугубляют бремя заболевания [3, 4]. На взрослых кардиологов возложена координация комплексного ухода за этими сложными пациентами, включая ведение внекардиальных проявлений, возникающих в более позднем возрасте. Этот обзор описывает распространенность и прогностическую значимость наиболее распространенных сопутствующих заболеваний, связанных с СН у пациентов с ВВПС.

3.2. Эпидемиология сопутствующих заболеваний у взрослых с ВПС

Сопутствующая заболеваемость может быть определена как хроническое состояние, которое сосуществует у индивида с первичным ВПС. Проводится различие между некардиальными сопутствующими заболеваниями и сердечными заболеваниями, которые непосредственно связаны с наличием СН, такими как аритмии или легочная гипертензия, или усугубляют ее, как системная гипертензия или ишемическая болезнь сердца (ИБС) [6]. В дополнение к другим медицинским состояниям, существующим одновременно, но независимо, таким как рак или пневмония, пациенты с ВВПС имеют много внекардиальных заболеваний. К ним относятся как синдромы, связанные с некардиальными аномалиями, так и, чаще всего, последствия основного порока сердца или предшествующего медикаментозного лечения [7]. В таблице 5.1 представлены наиболее часто встречающиеся сопутствующие заболевания в популяции ВВПС. В популяции молодых людей с ВПС (средний возраст 28,1 года) 2,4-9,3% имели важные

сопутствующие заболевания-причем как сердечно-сосудистые, так и некардиальные сопутствующие заболевания встречались значительно чаще, чем в контрольной популяции [31]. Совсем недавно Bracheretal. сообщает о распространенности 51% пациентов с, по крайней мере, одним сопутствующим заболеванием в современной когорте третичного центра. Наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были системная артериальная гипертензия (10,7%), дисфункция щитовидной железы (9,3%), психические расстройства (8,5%), неврологические расстройства (7,1%), хроническая обструктивная или рестриктивная болезнь легких (6,7%) и предшествующий инсульт (6,4%). Как и ожидалось, распределение сопутствующих заболеваний варьировалось в зависимости от различных индивидуальных диагностических категорий. Пациенты с большей вероятностью имели артериальную гипертензию с восстановленной коарктацией аорты или цирроз печени с паллиацией фонтена. При медиане возраста 38 лет сахарный диабет или ВПС значительно чаще встречались у пациентов с простыми дефектами. Напротив, дисфункция щитовидной железы или подагра обычно возникали у пациентов с умеренными / большими дефектами сложности. В этом исследовании почти четверть всех пациентов (23%) имели два или более сопутствующих заболеваний, и до семи из них были зависимыми. Многочисленные сопутствующие заболевания также были неравномерно распределены среди различных групп с ВПС.

Наряду с их высокой распространенностью внекардиальные состояния могут играть неотъемлемую роль в прогрессировании и ответе на терапию и были признаны важными модификаторами исходов [7]. Большинство сопутствующих заболеваний приводят к увеличению числа госпитализаций [42, 43], ухудшению качества жизни и увеличению смертности [44]. В поперечном исследовании 122 630 пожилых пациентов с приобретенным СН, пациенты с >5 сопутствующими заболеваниями были ответственны за 81% всех дней стационара [45]. Opotowsky и соавт. [42] сообщили о значительном увеличении доли пациентов с сопутствующими заболеваниями ≥ 2 среди

госпитализаций ВВПС в период с 1998 по 2005 год. Пациенты в этом исследовании были старше (средний возраст $53,1 \pm 0,3$ года) и сопутствующих заболеваний чаще у лиц с умеренной и сложной формой заболевания. Хотя многочисленные исследования показали сильную связь между единичной сопутствующей заболеваемостью и неблагоприятными клиническими исходами [22, 26, 46], Bracheretal. [44] исследовали влияние множественных сопутствующих заболеваний на выживаемость ВВПС пациентов. Их наблюдения подтверждают гипотезу о том, что пациенты с увеличивающимся числом сопутствующих заболеваний имеют повышенный риск смерти и СН (рис. 5.1). Учитывая высокую заболеваемость и смертность СН в ввпс, очень важно диагностировать и лечить возможные сопутствующие заболевания. К сожалению, эти внекардиальные состояния могут маскироваться признаками и симптомами СН и, следовательно, могут остаться незамеченными. Например, дифференцировать вентиляционные и сердечные ограничения для физических упражнений может быть непросто. Создание ВВПС-специфических диагностических стратегий и междисциплинарного подхода может способствовать их выявлению и улучшению результатов.

Таблица 1.1 Сопутствующие заболевания при ВПС с сердечной недостаточностью

Приобретенные сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания	Ишемическая болезнь сердца [3, 4, 8, 9]	Инсульт Внутричерепные аневризмы Церебральные осложнения цианоза
	Сердечнососудистое заболевание [10]	
	Болезнь периферических сосудов	
Сердечно-сосудистые факторы риска	Гипертензия [3, 8]	До катетеризации [11] Хроническая венозная недостаточность [11] Эндотелиальная дисфункция Аневризма аорты [12]
	Дислипидемия [13]	
	Образ жизни [14]	
	Диабет [15]	
	Ожирение [16]	
	Метаболический синдром [17]	
	Курение	Физическая неактивность

Легочное заболевание	Пневмония [18]		
	Сон-нарушающее дыхание [19–21]		
	Рестриктивная болезнь легких [22, 23]		
	Легочная гипертензия		
Гематологические нарушения	Анемия [24, 25]		
	Цианоз, эритроцитоз		
	Геморрагический диатез		
Почечная дисфункция	Острое повреждение почек		
	Хроническая почечная недостаточность [26]		
	Подагра		
Нейрофизиологические проблемы	Нейрокогнитивное функционирование	Нервно-психические расстройства [27] Когнитивные нарушения [27, 28] Деменция [3]	
	Физиологические проблемы	Депрессия [29] Возбуждение [30]	
	Эпилепсия [31]		
Болезнь печени [32]	Застойная гепатопатия		
	Острая травма печени [33]		
	Цирроз		
	Холелитиаз [34]		
	Ятрогения		Лекарственный гепатит Гепатит, связанный с переливанием крови
	Гепатокарцинома [35]		
Эндокринные нарушения	Дисфункция щитовидной железы [36–38]		
	Нейроэндокринные опухоли [39, 40]		
	Половая дисфункция		
Нарушения двигательного аппарата	Синдром торакальной недостаточности [41]		
	Сколиоз головчатой кости [22]		
Злокачественные опухоли	Химиотерапия		
	Лучевая нагрузка		

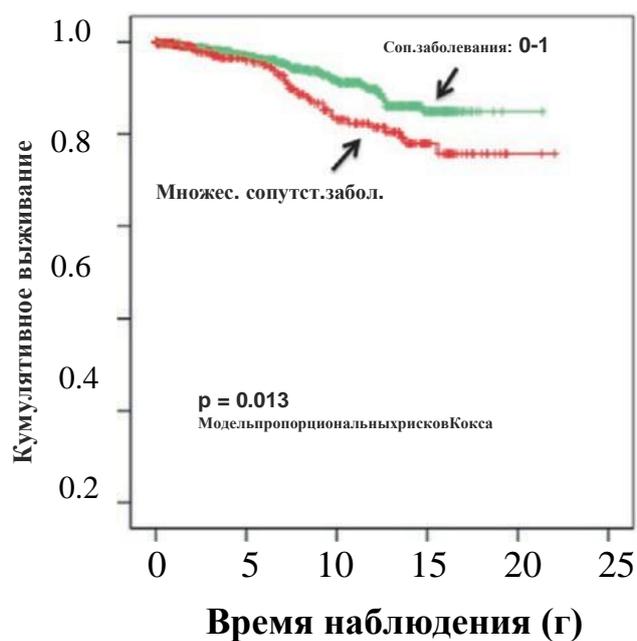


Рис. 5.1 Кривые Каплана-Мейера для взрослых с врожденными пороками сердца с множественными сопутствующими заболеваниями по сравнению с отсутствием или одним единственным сопутствующим заболеванием (адаптировано с разрешения Brachert соавт. [44])

3.3. Почечная дисфункция

Хорошо известно, что сердечно-сосудистые и почечные функции тесно связаны между собой. Многие пациенты с СН имеют признаки почечной дисфункции при отсутствии внутрипочечной почечной недостаточности. Распространенность почечной недостаточности у больных СН оценивается в 40-60% [47]. Пациенты с ВВПС также подвержены риску развития почечной дисфункции. Димопулос и др. [26] сообщили, что общая распространенность почечной недостаточности составляет 50%. Интересно, что это

произошло в раннем и во взрослом возрасте в среднем 36 ± 14 лет. Функция почек была хуже у пациентов со сложными поражениями, особенно у пациентов с цианозом, но низкая скорость клубочковой фильтрации присутствовала даже у пациентов с простыми дефектами. Доля лиц с резко сниженной скоростью клубочковой фильтрации (< 60 мл / мин m^2) была в 35

раз выше у больных с цианозом и в 18 раз выше у пациентов без цианозов по сравнению с общей популяцией..

3.3.1. Механизмы, связывающие ВПС с нарушением функции почек

Сообщалось о синдромных ассоциациях между знакомыми формами обструкции тракта оттока крови из левого желудочка (синдром Вильямса-Берена) и стенозом почечной артерии [48]. Однако был признан ряд других факторов риска потенциального развития почечной дисфункции. К ним относятся эритроцитоз, цианоз, изменения внутриглазной гемодинамики и нейрогормональная активация [49]. Считается, что цианоз влияет на функцию почек непосредственно через хроническую гипоксию и ишемию, но также опосредованно через эритроцитоз и повышенную вязкость крови, которые могут влиять на гломерулярноартериолярное сопротивление, фильтрацию и почечную перфузию [26, 50].

Как и при приобретенной сердечной дисфункции, хронически повышенное центральное венозное давление (ЦВД) и пониженный сердечный выброс приводят к почечному венозному застою и снижению почечного кровотока, способствуя повреждению почек. Кроме того, даже бессимптомные пациенты могут иметь высокий уровень нейрогормональных факторов [51]. Другими потенциальными причинами нарушения функции почек являются предшествующее кардиопульмональное шунтирование [26, 50], применение диуретиков [26] и нефротоксических препаратов, включая контрастные вещества [7, 49]. В отличие от того, что происходит с внутренними факторами, эти внешние факторы, связанные с медицинским управлением, могут быть модифицируемыми.

3.3.2. Прогноз

Взрослые люди с умеренной и тяжелой скоростью клубочковой фильтрации

имеют более низкую выживаемость [26]. Афилао и др. [3] показали, что хроническая почечная недостаточность является одним из наиболее мощных независимых предикторов смертности у пациентов старше 65 лет. Это происходит не только потому, что он является маркером прогрессирующей ВПС СН, но и потому, что хроническая болезнь почек сама по себе также является фактором риска приобретенной сердечной сопутствующей патологии, способствующей смерти. Например, пациенты с заболеваниями почек страдают ускоренным атеросклеротическим поражением коронарных артерий, гипертонией, анемией и задержкой жидкости [52]. Кроме того, нарушение функции почек влияет как на показания к вмешательству, так и на ответную реакцию на медикаментозное лечение [7, 26]. Пациенты с гипоперфузией почек реже подвергаются вмешательствам из-за высокого периоперационного риска [53]. Они показали нарушенную реакцию на диуретики и ингибиторы АПФ и находятся в группе повышенного риска неблагоприятных исходов при применении дигиталиса [54].

3.3.3. Ведение больных

Хотя в настоящее время нет четких руководящих принципов в отношении оценки состояния почек и стратификации риска, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты должны находиться под наблюдением с самого раннего возраста на предмет нарушения функции почек. Избегание обезвоживания и нефротоксических препаратов и разумное применение контрастного препарата должны быть занесены в стандарты. Важно отметить, что более быстрое выявление острого повреждения почек после кардиохирургических операций или процедур позволяет проводить раннее вмешательство в попытке предотвратить дальнейшее ухудшение состояния. Существует также возможность смягчить прогрессирование хронической болезни почек и негативные почечные исходы путем введения общепринятых вмешательств, включая строгий контроль артериального давления и лечение

протеинурии. Наконец, оценка анатомии и течения почечных артерий должна быть желательной в отдельных популяциях[48].

3.4. Гематологические нарушения

3.4.1. Анемия

У пациентов с приобретенной ХСН анемией она встречается часто и является сильным маркером неблагоприятных исходов, а недавно была признана новой терапевтической мишенью [52]. При синдроме СН анемия, вероятно, является результатом сложного взаимодействия между сердечной деятельностью, нейрогормональной и воспалительной активацией, нарушением функции почек и реактивностью костного мозга.

По-видимому, ВПС имеет системные проявления, сходные с приобретенными СН и распространенность 13-29% [24, 25]. Примечательно, что в этой последней когорте со сложными дефектами и системной желудочковой дисфункцией также наблюдалось постепенное снижение уровня гемоглобина с течением времени, которое наблюдалось у 39% пациентов в течение 5 лет наблюдения [25]. Эти исследования важно продемонстрировали возникновение анемии в гораздо более молодом возрасте, чем в приобретенном СН.

В популяции ВПС было обнаружено, что снижение функции почек, лечение диуретиками и нарушение функционального класса [24, 25] тесно связаны с анемией. Это может свидетельствовать о том, что СН является важным механизмом, способствующим развитию анемии у этих пациентов. Однако его связь с низким средним корпускулярным объемом и лечением варфарином способствует тому, что дефицит железа является еще одним потенциальным механизмом [24]. На самом деле было показано, что желудочковая дисфункция сама по себе связана с нарушением снабжения эритропоэза железом [55]. Анемия оставалась значимо и независимо связанной со смертностью от всех причин [24].

Пациенты с СН должны проходить скрининг на анемию, особенно те, у кого есть когнитивная СН. В настоящее время нет достаточных данных для того, чтобы рекомендовать специфическое лечение, но введение эритропоэтина и железа привело к симптоматическому улучшению при хронической СН [56]. Однако диагностическая оценка обратимых причин анемии, таких как дефицит железа или скрытая кровопотеря, подходит для всех пациентов.

3.4.2. Цианоз, эритроцитоз и гипервязкость

Поскольку оптимальная концентрация гемоглобина зависит от степени гипоксемии, определить анемию при цианозном ВПС затруднительно. Таким образом, относительная анемия возникает при гораздо более высоких уровнях гемоглобина и часто остается незамеченной [57]. Основной причиной относительной анемии является дефицит железа, но микроцитоз и гипохромия часто отсутствуют. Таким образом, для постановки диагноза необходимы уровни сывороточного ферритина и трансферрина. Несмотря на высокий гематокрит, прием добавок железа продемонстрировал улучшение физической работоспособности у пациентов с железодефицитным цианозом без увеличения риска развития гипервязкости [58].

Цианотичные пациенты с СН имеют повышенный тромбоэмболический риск [59], и решения по антитромботической терапии являются сложной задачей, уравнивающей риски свертывания крови с повышенным риском кровотечения. Геморрагический диатез и гипокоагуляционный профиль гемостаза были идентифицированы при цианотическом ВПС, а показатели гематокрита были связаны с нарушением гемостаза [60]. Небольшая группа пациентов с цианозом может испытывать симптомы гипервязкости (такие как усталость, головная боль, изменения зрения и головокружение, такие как обезвоживание или использование диуретиков) [61]. Прежде чем диагностировать гипервязкость, дефицит железа, который встречается гораздо чаще, необходимо исключить и, если таковой имеется, скорректировать

3.5. Лёгочные болезни

3.5.1. Пневмония

Пневмония является основным фактором некардиальной смерти у пожилых пациентов [3, 18]. Однако сообщения о частоте смерти, связанной с пневмонией, варьируются. Сопутствующие заболевания, такие как диабет, являются факторами риска. Профилактические меры по предотвращению госпитальной пневмонии имеют важное значение для этой группы риска СН населения.

3.5.2. Нарушение дыхания во сне

Нарушение дыхания во сне (НДС), включая обструктивное апноэ сна (ОАС) и центральное апноэ сна (ЦАС), широко сообщалось у взрослых с СН, гипертонией, ишемической болезнью сердца, сердечными аритмиями и легочной гипертензией [62]. ОАС возникает в результате полного или частичного коллапса нормальной глотки во время апноэ. Напротив, ЦАС является результатом либо снижения Центрального дыхательного привода, либо нестабильности в управлении обратной связью Центрального дыхательного центра. СДБ может встречаться у 5-15% населения среднего возраста [63], но его распространенность выше у пациентов с СН: 40% имеют ОАС и 11%-ОАС [64]. СДБ может увеличить риск заболеваемости и смертности при сердечнососудистых заболеваниях. Из общего числа 4422 пациентов в возрасте старше 40 лет (43,5% мужчин), у которых не было известно СН или ИБС, ОАС была независимым предиктором инфаркта миокарда и связанной с ИБС смертности, особенно с индексом апноэ-гипопноэ более 30 (тяжелая ОАС) [65].

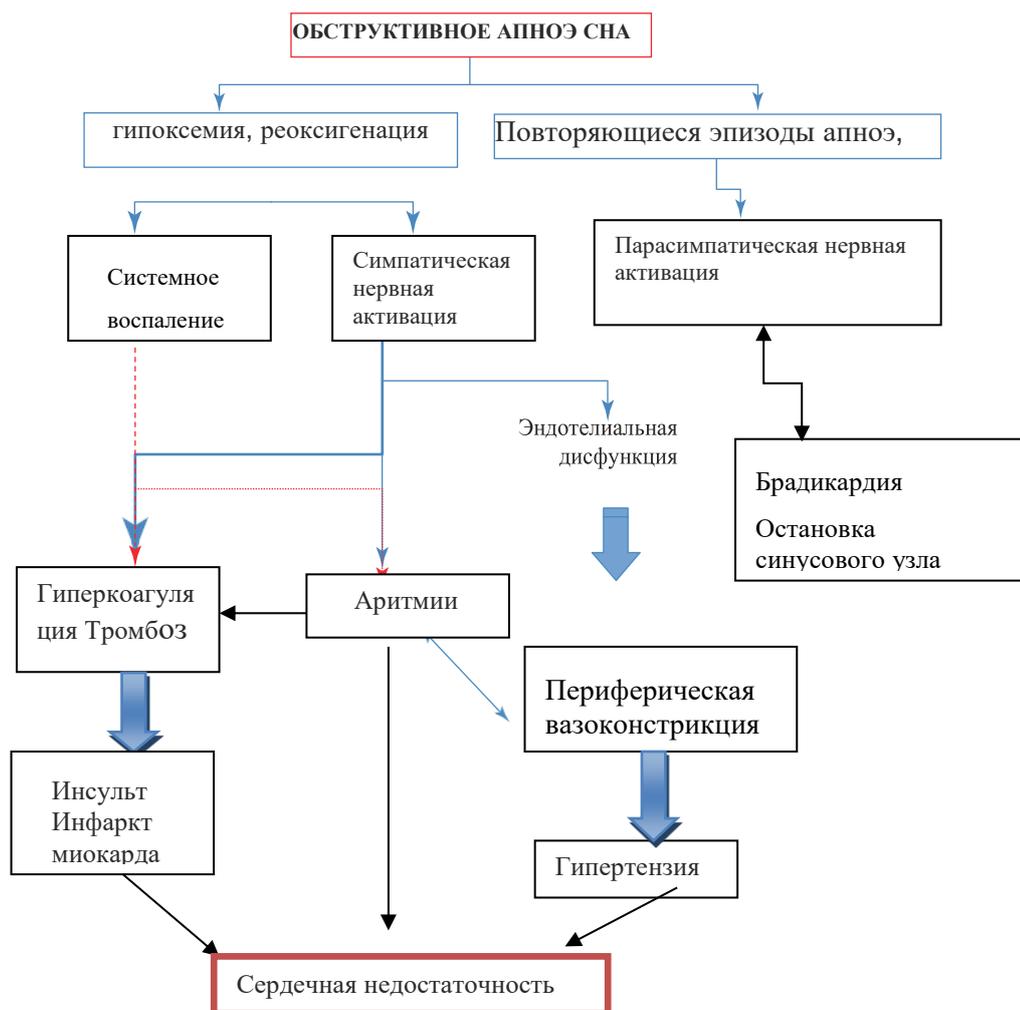


Рис. 5.2 Патофизиологическое влияние обструктивного апноэ сна на сердечно-сосудистую систему

Рисунок 5.2 суммирует физиологические эффекты НДС, которые оказывают пагубное влияние на сердечнососудистую систему. Как СДБ, так и СН разделяют многие аспекты невротического расстройства - моральную и иммунологическую функции.

Немногие исследования на сегодняшний день исследовали НДС у взрослых с ВПС. В небольшом исследовании, включавшем 20 пациентов айзенменгера среднего возраста, отмеченная Распространенность НДС была равна общей популяции (15%) с индексом массы тела и возрастом в качестве единственных предикторов для ОАС [19]. В отличие от Котса и др. [20] сообщили, что распространенность НДС у пациентов после процедур переключения предсердий составляет 44%, что даже выше, чем при

приобретенном СН. Существует целый ряд возможных объяснений. Большинство этих пациентов находились на лечении СН, 50% имели желудочковую дисфункцию и 41% имели в анамнезе предсердные аритмии. Одна из теорий заключается в том, что отек мягких тканей шеи (перераспределяется при лежании на спине) и повышенное сопротивление дыхательных путей могут привести к увеличению силы вдоха и коллапсу верхних дыхательных путей [62].

Альтернативно ОАС может способствовать ВВПС СН в силу его влияния на нейрогормональную активацию, эндотелиальную дисфункцию, артериальную гипертензию и ишемическую болезнь сердца [62], которые, как известно, являются значимыми предикторами исходов [4, 21]. Эффекты ОАС в сердечной физиологии, включая вызванную гипоксией легочную вазоконстрикцию и снижение системного венозного возврата, особенно пагубны у пациентов с фонтеном [82]. Таким образом, сосуществование гемодинамических нарушений и нейрогормональной активации в ВВПС и ОАС может создать порочный круг прогрессирования СН и дальнейшего обострения ОАС.

Несмотря на его сильную ассоциацию с синдромом СН, следует отметить, что большинство пациентов с syndrome остаются недиагностированными. Простой опросник для скрининга пациентов на ОАС или домашние исследования без присмотра сна помогает выявить пациентов, находящихся в группе риска [20]. Кроме того, в лечении ОАС СН пациентов остается сложной. Контролируемые испытания непрерывного положительного давления в дыхательных путях (НПДДП) не были последовательными. НПДДП только снижает риск у СН пациентов с ОАС [52]. Кроме того, НПДДП, как известно, препятствует системного венозного возврата и снижению сердечного выброса. Для установления безопасных пороговых значений могут потребоваться неинвазивные титры вентиляции под положительным давлением в лаборатории катетеризации сердца [82].

3.5.3. Рестриктивные дефекты легких

Аномальная функция легких часто встречается при ВПС и связана со снижением физической работоспособности и ухудшением функционального состояния. Почти половина (44-47%) пациентов имеют спирометрический диагноз - рестриктивную болезнь легких (РБЛ) [22], в том числе 89% после восстановления по Фонтену и 76% с ТФ [66]. Пациенты с синдромом СН имеют сходные вентиляционные и диффузионные нарушения, которые являются предикторами смертности [23]. Предикторами РБЛ являются множественные предшествующие торакотомии, паралич диафрагмального нерва, кардиомегалия, предсердные аритмии (возможно, связанные с амиодароном), сколиоз, комплекс ВПС и повышенный индекс массы тела [22, 66]. Важно отметить, что умеренное или тяжелое нарушение функции легких, по-видимому, является независимым предиктором смертности. Было доказано, что РБЛ может быть ранним маркером субклинического легочного застоя, и ассоциация со сложностью дефекта может поддержать это объяснение [22]. Однако роль ограничения физических упражнений в ранней жизни и других факторов, влияющих на нее, включая ранние факторы развития, еще предстоит определить [67]. РБЛ может также наблюдаться при ВПС, связанном с недоразвитием легких (как при синдроме ятагана—частичном аномальном возврате легочной вены с гипопластикой правого легкого) или связанном с нарушением легочного кровотока вследствие врожденного пульмонического стеноза или ТФ [68]. Эффективность вмешательств на потенциальных, модифицируемых предикторах аномальной функции легких, таких как тренировка инспираторных мышц или хирургия сколиоза, для улучшения исходов остается неясной [23].

3.6. Эндокринные нарушения

3.6.1. Дисфункция щитовидной железы

Существует множество специфических синдромных ассоциаций между ВПС и гипертиреозом (синдром Ди Джорджа) или гипотиреозом (синдром Тернера, синдром Вильямса-Берена и синдром Дауна). Хронический лимфоцитарный тиреоидит является на сегодняшний день наиболее частым аутоиммунным заболеванием, поражающим пациентов с синдромом Дауна. Признается вклад гормонов щитовидной железы, особенно при патологии, в обострение сердечнососудистых заболеваний. Явная дисфункция щитовидной железы, как тиреотоксикоз, так и гипотиреоз, увеличивает риск развития аритмии и, если ее не лечить, может привести к СН. Параллельно с этим незначительные изменения концентрации циркулирующих гормонов могут также негативно влиять на сердечнососудистую систему [36]. Частота дисфункции щитовидной железы варьируется в зависимости от поглощения йода в регионе. В небольшом исследовании испанских пациентов распространенность субклинического гипотиреоза составила 9,6%, что соответствует общей популяции взрослых, но только 2% имели значения выше 10 мЕд/л. Цианоз и синдром Дауна были достоверно ассоциированы [37]. Результаты мета-анализа свидетельствуют о том, что молодые люди, особенно страдающие структурными заболеваниями сердца, и лица с уровнем сывороточного ТТГ выше 10 мМе/л подвергаются повышенному риску сердечно-сосудистых событий и смертности [36]. Однако решения относительно заместительной терапии ниже порога в 10 МЮ / л остаются спорными. Если пациенты проявляют симптомы СН, то может быть рассмотрена замена левотироксина. ВВПС также обычно ассоциируется с вызванной амиодароном дисфункцией щитовидной железы из-за хронического воздействия высоких уровней этого богатого йодом агента. Женский пол, цианоз, доза выше 200 мг/сут, фонтенирующее кровообращение и низкий индекс массы тела являются факторами риска [38]. Значительная перегрузка печени может объяснить тиреотоксикоз, наблюдаемый у пациентов с тяжелой сердечной дисфункцией или у

пациентов со старым стилем фонтена. Поскольку предсердные тиреотоксикозы, вызванные предсердными аритмиями, могут привести к летальному исходу, настоятельно рекомендуется тщательное наблюдение за функцией щитовидной железы.

3.6.2. Нейроэндокринные опухоли

Феохромоцитома и параганглиома являются нейроэндокринными опухолями (НЭО), производными от клеток нервного гребня, которые продуцируют катехоламины и локализуются в мозговом веществе надпочечников (90%) или во внепочечной хромоаффиновой ткани (10%). Они могут быть связаны с наследственными синдромами (множественными эндокринными новообразованиями, нейрофиброматозом или синдромом фон Гиппеля-Линдау), но вместе с генетической восприимчивостью сообщалось о повышенном риске развития сетчатки при цианозе [39]. Гипотетически это, вероятно, связано с хроническим воздействием гипоксии, которая стимулирует образование эритропоэтина и факторов роста, регулируемых индуцибельным к гипоксии фактором 1, что благоприятствует опухолевому генезу. Их распространенность составляет от 0,2 до 0,6% у взрослых с артериальной гипертензией, а распространенность 4,6% была зарегистрирована у цианотиков [40]. Начало НЭО может привести к ухудшению гемодинамики, и поэтому необходима ранняя диагностика и лечение. Признаки и симптомы этих опухолей совпадают с теми, которые связаны с осложнениями ВПС, такими как аритмии. Таким образом, наличие НЭО следует заподозрить с появлением новых симптомов у пациентов с сложным «синим» врожденным пороком сердца.

3.6.3. Диабет

Пожилые пациенты с ВПС и сахарным диабетом 2 типа (Т2СД)

продемонстрировали более высокие показатели заболеваемости и смертности [15]. Раннее лечение сахарного диабета и изменение образа жизни значительно снижает риск микрососудистых осложнений, а также может уменьшить поздние макрососудистые осложнения [69], которые являются значимыми предикторами исхода у пожилых пациентов [3, 4]. В популяционном исследовании Madsenetal. сообщалось, что риск развития Т2СД после 30-летнего возраста в 1,35 раза выше у ВПС по сравнению с контролем; пациенты с цианозом при ВПС находятся в группе самого высокого риска. Хорошо известно, что хроническая гипоксия, нарушение функции почек или печени и применение диуретиков предрасполагают к нарушению метаболизма глюкозы [70]. Кроме того, ряд альтернативных объяснений, таких как ограничение физических упражнений или более высокие показатели ожирения, могут быть причинно связаны.

3.6.4. Ожирение и метаболический синдром

Ожирение часто встречается в популяции ВВПС [71], и существует двукратно повышенный риск развития метаболического синдрома [17]. Метаболический синдром-это созвездие, включающее центральное ожирение, дислипидемию, инсулинорезистентность и гипертонию. Ожирение и метаболический синдром тесно связаны с развитием Т2СД, СН, артериальной гипертензией, нарушением функции почек и ОАС [16]. Кроме того, ожирение приводит к изменению воспалительных цитокинов, что вызывает протромботическое состояние [14]. В качестве факторов, ассоциированных с ожирением в детском возрасте, были предложены гиподинамия и высокое потребление калорий [17]. Необходимы меры по борьбе с ростом ожирения и метаболического синдрома: антропометрия должна оцениваться при каждом посещении. Помимо сообщения о документированных факторах сердечнососудистого риска, пациенты должны быть информированы о своем идеальном питании, весе и режиме

физических упражнений [14].

3.7. Сердечнососудистые сопутствующие заболевания

В популяции ВВПС основной движущей силой СН является патофизиология основного порока сердца. Однако приобретенные сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, такие как гипертония, диабет или ИБС, будут еще больше способствовать этому.

3.7.1. Сердечнососудистые факторы риска

Moonsi соавт. сообщает, что в молодой популяции пациентов ВВПС приблизительно 80% имели по крайней мере один сердечно-сосудистый фактор риска [71], особенно гипертоническую болезнь и гиперлипидемию [8]. В более старшей когорте 47% пациентов страдали гипертонией [3]. К сожалению, большая часть этой популяции имела простые повреждения. Наряду с гипертонией, диабетом и ожирением курение сигарет также связано с повышенным риском. Хотя доля курильщиков среди пациентов ВВПС не высока, поощрение отказа от курения все еще является возможностью снизить сердечнососудистый риск. Что касается гиперлипидемии, то доказательств в ВВПС все еще недостаточно [13].

3.7.2. Ишемическая болезнь сердца

Атеросклероз усиливается у ВВПС больных [3, 4, 8], особенно у лиц с традиционными факторами риска [8]. Однако ишемия миокарда при ВПС может быть вызвана несколькими причинами, и их также следует исключить (см. главу2) [9].

3.7.2.1. Клиническая картина

Позднее распознавание ИБС не является редкостью у пациентов с ВПС. Большинство болей в грудной клетке у более молодых пациентов - некардиальные. Кроме того, сердечная денервация после операции и вегетативная дисфункция могут привести к отсутствию классических симптомов. Кроме того, диагностика ИБС может быть затруднена из-за ранее существовавших электрокардиографических или сегментарных аномалий движения стенки, которые снижают дискриминативную ценность неинвазивных тестов [72]. Таким образом, инфаркт миокарда часто является первым ишемическим событием, особенно у пожилых пациентов [3, 9], и он становится актуальным в развитии и прогрессировании СН.

3.7.2.2. Распространенность заболевания

Распространенность атеросклеротической ИБС в 1% случаев была зарегистрирована в одном центральном исследовании со средним возрастом на момент постановки диагноза 56 лет [8]. Афилало и др. [3] сообщили о 7% - ном преобладании инфаркта миокарда в гериатрической популяции, а в когорте пациентов, которым проводилась рутинная коронарная ангиография [72], 9% имели признаки обструктивного атеросклеротического ИБС. Следует отметить, что в этом последнем исследовании ни один из них не был моложе 40 лет, а в недавнем докладе абсолютный риск ишемической болезни сердца был низким в популяции детей и молодых взрослых [9]. Соответственно основному пороку сердца ИБС более распространена у пациентов с коарктацией, вероятно, из-за более высокой распространенности сердечнососудистых факторов риска в этой выбранной популяции [73]. И наоборот, хотя Ялонецкий и др. [8] сообщалось о случаях ИБС у пациентов с синдромом Айзенменгера, цианоз рассматривался как фактор защиты от ИБС.

3.7.2.3. Прогностическая значимость

Как следствие старения населения, вполне вероятно, что частота приобретенных атеросклеротических ИБС, способствующих прогрессирующим формам СН, увеличивается у пациентов с ВПС. Острый инфаркт миокарда был фактором риска смертности во время госпитализации, связанной с СН [74], и Stulaketal. продемонстрирована тенденция к снижению выживаемости у пациентов, перенесших повторную ВПС-операцию с сопутствующим аортокоронарным шунтированием [75]. Джаннакулас и др. [72] сообщили о связи между ИБС и размером желудочков и функциональными нарушениями, и, что еще более важно, ИБС недавно стала важным предиктором смертности у пожилых пациентов с ВПС [4].

3.7.3. Сердечно-сосудистые заболевания

Среди выживших людей, достигших возраста 18 лет, 8,9% мужчин и 6,8% женщин пережили одно нарушение мозгового кровообращения в возрасте до 65 лет, и СН была признана самым сильным предиктором инсульта. Важно отметить, что для пациентов с СН риск был выше в более молодом возрасте и уменьшался со временем после инцидента СН [10]. Тромбы часто возникают в областях медленного течения внутри расширенных камер, в частности в ситуациях с низким выходом [59], а гематологические и эндотелиальные нарушения, склонные к тромбозам, были зарегистрированы при приобретенной хронической СН [76]. Кроме того, более высокая распространенность предсердных аритмий или ВПС также наблюдается у пациентов с СН, что может способствовать повышению риска развития инсульта.

До наступления эры скрининга атеросклеротических факторов риска и антигипертензивной терапии инсульт был причиной смерти при коарктации аорты [77]. Кроме того, нацеливание на раннее начало сердечнососудистых факторов риска поможет предотвратить инсульт.

3.7.4. Осложнения со стороны периферических сосудов

Осложнения со стороны периферических сосудов не редкость. Двустворчатые аортальные клапаны, коарктация аорты, конотранкулярные дефекты и послеоперационные состояния, такие как процедура Росса, ассоциируются с восходящими или нисходящими аневризмами аорты и в конечном итоге с диссекцией или разрывом [12]. Кроме того, катетеризация в младенчестве может вызвать как периферические венозные, так и артериальные заболевания. Кроме того, существует высокая распространенность хронической венозной недостаточности у пациентов с процедурой по Фонтену [11], что обусловлено уникальной физиологией фонтена и высоким венозным давлением.

3.8. Нейропсихологическое функционирование

Эпидемиологические данные показывают, что у пожилых людей без ВПС, существует связь между СН и нарушением глобальных когнитивных и поведенческих проблем. Люди, рожденные с ВПС, подвергаются высокому риску развития структурных/приобретенных неврологических аномалий и медицинских сопутствующих заболеваний,

которые могут повлиять на мозг [27]. Будучи взрослыми, существуют опасения по поводу влияния психологических расстройств [29, 30] и когнитивного снижения и деменции [3] на качество жизни, занятость и выживание.

3.8.1. Депрессия

Антидепрессантная медикаментозная терапия продемонстрировала свою связь с повышением смертности у взрослых мужчин с ВПС [29]. Депрессия способствует курению, злоупотреблению алкоголем, плохому питанию,

физической инертности и плохому приему лекарств. Кроме того, депрессивные состояния вызывают симпатическую активацию, гиперкоагуляцию, нарушения ритма, эндотелиальную дисфункцию и состояние повышенных цитокинов, которые потенциально способствуют нарушению сердечной функции. Кроме того, депрессия также может быть симптомом ассоциированного повышения уровня цитокинов. Это могло бы объяснить высокую частоту (50%) расстройств настроения, наблюдаемых Ковачом и др.[30].

3.8.2. Нейрокогнитивные нарушения и деменция

ВПС-связанные синдромы, нарушение сердечной функции, предшествующее вмешательство и наложенные традиционные факторы сердечного риска могут влиять на нейрокогнитивное функционирование [27]. Для пациентов среднего возраста сосудистые заболевания головного мозга столь же распространены, как и для общей популяции в более старшем возрасте [18], а низкий сердечный индекс был фактором риска развития деменции в исследовании Framingham Heart Study [78]. Это раннее взрослое начало субклинического и клинического сердечнососудистого заболевания будет сопровождаться дисматурацией и приобретенной травмой в детском возрасте [27]. Афилало и соавт. [3] сообщили о деменции как о самом сильном факторе неблагоприятных исходов в исследовании взрослых и гериатрических обследований, в частности для простых поражений. Однако нейрокогнитивное снижение, скорее всего, недиагностировано у пациентов ВВПС, особенно у больных с СН, по нескольким причинам. Когнитивные оценки с течением времени не выполняются регулярно, нейрокогнитивные нарушения могут быть неправильно классифицированы как депрессия и симптомы, а медикаментозная терапия СН может ухудшить когнитивную оценку. Недавняя нейропсихологическая оценка высоко освещает опасения по поводу дисфункции исполнительной функции у пациентов с ВВПС,

особенно когда сердечные заболевания более тяжелы и существуют сопутствующие сосудистые факторы риска [28]. Таким образом, лонгитюдное наблюдение за когнитивными функциями у пожилых пациентов должно быть желательным.

3.9. Нарушения двигательного аппарата

Скелетные нарушения у больных ВВПС могут возникать в результате основного заболевания или предшествующей операции, и, как правило, они оказывают существенное влияние на грудную стенку, позвоночник, а во многих ситуациях и на то, и на другое [41]. Было сообщено о 16% распространенности сколиоза средней и тяжелой степени в большой популяции пациентов ВВПС с пятикратным повышенным риском развития вентиляционной дисфункции у пациентов с углом Кобба $>30^\circ$ [22].

3.10. Болезнь печени

Кровеносная система - это сложное взаимодействие между несколькими органами. Вовлечение печени, особенно при правостороннем СН, не является редкостью. В норме печень получает 70% своего притока из воротной вены. Этот приток непосредственно связан с градиентом между портальным и печеночным венозным давлением. Оставшаяся четверть притока приходится на печеночную артерию. Буфер печеночной артерии способен компенсировать снижение портального потока до 60%, но помимо этого печень подвержена травмам. Поэтому у ВВПС пациентов печень чувствительна к длительным гемодинамическим нарушениям, возникающим в результате основного заболевания сердца или в результате паллиативной хирургии. Большинство печеночных осложнений возникает вследствие болезни сердца (см. фонтенное и унивентрикулярное сердце). Кроме того, имеются печеночные осложнения, возникающие либо в результате трансфузионных инфекций, либо в результате лекарственного гепатита

(токсичность, вызванная амиодароном), либо в результате хронического цианоза и эритроцитоза (желчнокаменная болезнь) [34]. Существует ряд потенциальных взаимодействий сердце-печень и печень-сердце у пациентов с ВПС

3.10.1. Застойная гепатопатия

Существует несколько врожденных пороков, которые могут привести к заболеванию печени (табл.5.2), но объединяющей патофизиологией для них является хронически повышенный ЦВП. Этот высокий ЦВП обусловлен либо прямым повышением давления в правом предсердии, либо субпульмональной желудочковой недостаточностью, либо в результате хирургических вмешательств. Повышение ЦВП может вызвать печеночную синусоидальную дилатацию, отек и печеночную венозную гипертензию, что в свою очередь может привести к прогрессирующей атрофии гепатоцитов, центрилобулярному фиброзу и развитию постсинусоидальной портальной гипертензии [32]. Повреждения печени варьируют от легкого отложения синусоидального коллажа до образования широких фиброзных перегородок и сердечного фиброза печени. Конечным следствием сердечного заболевания, которое позволяет длительно выживать с выраженным повышением ЦВП, является цирроз сердца. Большинство печеночных осложнений обнаруживаются случайно, но в конечном итоге они проявляются клинически. Типичная клиническая картина цирроза сердца включает умеренные и переменные лабораторные нарушения, узловые или гетерогенные проявления печени при визуализационных исследованиях, портальную гипертензию и асцит.

3.10.2. Острое повреждение печени

Наиболее распространенным острым поражением печени из-за болезни

сердца является ишемический гепатит. Гипоперфузия из-за низкого сердечного выброса может привести к некрозу гепатоцитов в зоне печени Раппапорта 3. Интересным наблюдением является то, что большинство случаев ишемического гепатита происходит в условиях застойного СН, что означает, что хронический пассивный венозный застой может предрасполагать гепатоциты к большему гипоксическому повреждению в результате гипотензии [33]. При наличии портальной гипертензии местные и системные вазодилататоры приводят к спланхической вазодилатации. Возникают системная гипотензия, расширение объема плазмы и неоангиогенез. Ожидаемое увеличение сердечного выброса у больных циррозом печени ограничено в условиях ВПС, что делает этих пациентов более восприимчивыми к ишемическому гепатиту.

3.10.3. Осложнения болезней печени

Асцит может возникнуть и при отсутствии цирроза печени. Он может быть вызван правосторонней СН, белковой энтеропатией, сужением венозных путей, нарушением функции почек, тромбозом воротной вены или портальной гипертензией [32]. Дифференциальная диагностика происхождения асцита может оказаться сложной задачей. Обычно существует градиент сывороточного альбумина к асциту $>1,1$, если он имеет сердечное происхождение. Проявления портальной гипертензии также включают кровотечение из варикозных вен и, реже, печеночную энцефалопатию. Варикозное кровотечение не может быть вызвано неселективной бета-блокадой или трансъюгулярными шунтами [32]. Следует желать исключить варикозное расширение вен желудка и пищевода до рассмотрения вопроса об антикоагуляции у пациентов с печеночными осложнениями. Портальная гипертензия также может влиять на прогрессирование сердечной дисфункции. Могут развиваться крупнососудистые легочно-системные венозные связи, формирующиеся как

декомпрессивные явления от повышенного давления легочных сосудов или, как вариант, диффузная периферическая легочная капиллярная вазодилатация [79]. Наконец, гепатоцеллюлярная карцинома все чаще признается поздним осложнением [35].

3.10.4. Исследование печеночной дисфункции

Оценка основывается на клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

3.10.4.1.

С

ывороточные маркеры

Картина возвышения может служить ориентиром для диагностического тестирования [7]. Повышение уровня сывороточных маркеров холестаза характерно для застойной гепатопатии. Повышенная щелочная фосфатаза и ГГТП отражают прогрессирующее повышение класса СН, и умеренное повышение непрямого билирубина также является распространенным явлением. МНО может быть повышен и часто резистентен к терапии витамином К. Однако печеночные ферменты часто нормальны или только слабо эле - ватизированы. В отличие от этого, печеночные трансаминазы могут быть заметно повышены при ишемическом гепатите В течение 24 ч, а билирубин часто достигает пика позже и требует более длительного времени для разрешения. Соотношение АЛТ/ЛДГ < 1,5 более характерно для ишемического, чем вирусного или лекарственно - индуцированного гепатита. Гипоальбуминемия наблюдается с началом декомпенсированного цирроза печени. При наличии цирроза печени желательно проводить последовательный мониторинг альфа-фетопротеина (АФП) у пациентов с очаговой узловой гиперплазией, поскольку повышение АФП ассоциировано с гепатокарциномой [32]. Пигментные камни следует рассматривать у бессимптомных пациентов с холестатической желтухой

Таблица 5.2 Врожденные пороки сердца и процедуры, связанные с нарушением функции печени

Врожденный порок сердца	Повреждения	Гемодинамические последствия	Механизмы	Гепатические проявления
Аномалия Эбштейна	Недостаточность трикуспидального клапана Миопатия правого желудочка	Трикуспидальная регургитация Атриализация правого желудочка дисфункция правого желудочка	Пассивный застой Центральная венозная гипертензия	Застойная гепатопатия
Дефект межпредсердной перегородки/дефект атриовентрикулярного канала	Шунт слева направо	Дилатация правой камеры Вторичная трикуспидальная регургитация Легочная гипертензия	Пассивная гиперемия Центральная венозная гипертензия	Застойная гепатопатия
Отремонтированная тетралогия Фалло	Легочная регургитация	Дилатация правого желудочка Дисфункция правого желудочка Вторичная трикуспидальная регургитация Желудочково-желудочковое взаимодействие	Пассивный застой Центральная венозная гипертензия Низкопоточные состояния	Застойная гепатопатия Ишемический гепатит
Легочный клапан	Легочная регургитация Легочный стеноз	Дилатация правого желудочка Рестриктивная физиология правого желудочка	Пассивная гиперемия Центральная венозная гипертензия Низкопоточные состояния	Застойная гепатопатия Ишемический гепатит
Процедура переклочения предсердий	Венозной перегородки стеноз Системная правожелудочковая недостаточность	Дилатация правого желудочка Дисфункция правого желудочка Вторичная трикуспидальная регургитация	Пассивная гиперемия Центральная венозная гипертензия Низкий сердечный выброс	Застойная гепатопатия Ишемический гепатит
Облегчение по Фонтену	Неудача физиологии по Фонтену с течением времени Сужение пути Тромбоз	Повышенное легочное сосудистое сопротивление Один желудочек Повышение конечного диастолического давления	Непульсирующая Центральная венозная гипертензия Низкий сердечный выброс	Застойная гепатопатия Цирроз сердца/портальная гипертензия Фиброз печени/гепатокарцинома

Обструкция тракта оттока левого желудочка	Дисфункция левого желудочка	Гипотония Вторичная легочная гипертензия	Пассивная гиперемия Низкий сердечный выброс	Ишемический гепатит
---	-----------------------------	---	--	---------------------

3.10.4.2.

В

визуализация печени

При компьютерной томографии обычно наблюдается ретикулярное или зональное усиление во время визуализации портальной венозной фазы. В то время как зональное усиление указывает на более низкие давления, ретикулярное усиление связано с обширным фиброзом печени. Гиперваскулярные узелки во время визуализации артериальной фазы были зарегистрированы у пациентов с очень высоким венозным давлением. Важно отметить, что гепатоцеллюлярная карцинома была зарегистрирована у пациентов с фонтеном [35], и сосудистые поражения могли бы выявить пациентов с более высоким риском, которые требуют более тщательного мониторинга. Транзиторная эластография, используемая для исследования жесткости печени, проблематична в том смысле, что любая причина измененной жесткости печени (а не только фиброз) влияет на результаты, особенно сосудистый затор [80].

3.10.4.3.

И

нвазивная оценка

Измерение градиента давления в заклинивших печеночных венах не всегда может быть точным отражением портального давления, а прямое измерение портального венозного давления может усложнить популяцию ВВПС. Что касается биопсии печени, то патология печени распределена неравномерно и подвержена ошибкам отбора проб. Более того, безопасность чрескожной биопсии печени в этой популяции неизвестна [81].

3.10.4.4.

ечение сопутствующих заболеваний печени и СН

В настоящее время отсутствуют данные, определяющие оптимальный алгоритм медикаментозного лечения больных с сердечнососудистыми заболеваниями печени. Интересно, что многие медицинские методы лечения, используемые для лечения СН, оказывают пагубное воздействие на другие органы в условиях заболевания печени. Например, ингибитор АПФ может провоцировать гепаторенальный синдром у пациента со значительным заболеванием печени. Неселективные бета-блокаторы предпочтительны для портальной гипертензии при заболеваниях печени, и Карведилол показал свою пользу при СН. Статины, как правило, безопасны для пациентов с заболеваниями печени, но печеночные ферменты необходимо контролировать. Диуретики (особенно петлевые диуретики и блокаторы альдостерона) могут быть полезны при заболеваниях сердца и печени, но они также могут вызывать гепаторенальный синдром.

При выявлении госпитализированного пациента с “сердечным циррозом ” обычно назначают сосудорасширяющее средство (например, ингибитор АПФ) или инотроп (например, милринон) для увеличения сердечного выброса. Это может сработать у некоторых пациентов (например, у тех, у кого отсутствует левый желудочек), но может ухудшить картину у других. Если системное давление наполнения желудочков относительно нормальное, системное сосудистое сопротивление низкое и основной гемодинамической проблемой является неспособность увеличить сердечный выброс в условиях правильного СН, такая стратегия лечения может ухудшить состояние кровообращения и вызвать острую почечную недостаточность.

Глава IV

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ

НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

4.1 Введение

Сердечная недостаточность (СН) является основной причиной смерти у взрослых пациентов с вылеченными врожденными пороками сердца[1,2]. Лечение состоит из своевременного вмешательства для устранения причин нарушения функциональности, кислородной десатурации или сердечной недостаточности, физической реабилитации, начала медикаментозной терапии, аппаратной терапии и помогает при имплантации устройства или пересадке сердца.

Лекарственная терапия должна быть направлена либо на облегчение симптомов, предотвращение прогрессирования СН, профилактику осложнений, связанных с СН, либо на снижение смертности. Кроме того, медикаментозная терапия также направлена на сокращение числа госпитализаций и, следовательно, стабилизацию или улучшение качества жизни.

Блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (RAAS-блокада) вместе с бета-блокадой стала краеугольным камнем в лечении хронической СН в общей кардиологии [3]. В последние годы, добавление ингибитора неприлизана оказалось клиническим преимуществом (т.е. блокатором рецепторов ангиотензина II и молекулой ингибитора неприлизана или ARNI-ингибитором рецепторов ангиотензина-неприлизина)[4]. Хотя медицинская терапия у пациентов из общей популяции с СН и уменьшенной фракцией выброса основана на больших, хорошо выполненных исследованиях, доказательств медикаментозной терапии у пациентов с вылеченными и невосстановленными врожденными пороками сердца мало. Наличие системного морфологического левого или правого желудочка, уникальная гемодинамика нагрузки давления и объема, наличие внутрикардиальных и экстракардиальных шунтов, история преднагрузочной депривации, хроническая системная десатурация и

важность легочной сосудистой системы представляют каждый врожденный дефект. Тем не менее, нейрогормональная активация также происходит у пациентов с врожденным пороком сердца с СН, создавая доказательную базу в пользу классической терапии СН у этих пациентов[5].

В этой главе мы обобщаем обоснование, фактические данные и экспертный консенсус для начала медикаментозной терапии у пациентов с врожденными пороками сердца у взрослых и хронической СН.

4.2 Систолическая недостаточность морфологического системного левого желудочка

Несмотря на отсутствие клинических исследований, проведенных в этой группе пациентов, патофизиологию СН в случае недостаточности системного левого желудочка (ЛЖ) можно считать такой же, как у пациентов с СН из-за приобретенной болезни сердца [3, 6]. Поэтому предполагается, что мочегонные средства, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостеронной системы (RAAS), бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов могут быть использованы в популяции больных с врожденным пороком сердца [6]. Это особенно верно, если нейрогормональная и автономная сердечная активность повышается[7].

У пациентов с обструкцией пути оттока левого желудочка (например, стеноз аорты, над- и субвальвулярный стеноз) краеугольным камнем лечения является коррекционная хирургия. Однако, после коррекции, симптомы СН иногда сохраняются. В этой популяции пациентов, классическое лечение СН может быть начато [8]. В случае сохраняющейся артериальной гипертензии после лечения коарктации следует начинать антигипертензивное лечение. У этих пациентов бета-блокаторы для уменьшения гипертензии, связанной с физическими нагрузками, часто являются первостепенным выбором [9].

Как у бессимптомных, так и у симптоматических пациентов с дисфункцией системного левого желудочка, должна рассматриваться блокада RAAS, бета-блокаторы и антагонисты минералокортикоидных рецепторов [6]. Дигоксин ранее широко использовался в педиатрической практике, но его роль в настоящее время очень ограничена из-за отсутствия порога смертности и потенциальных рисков, связанных с его назначением. Петлевые диуретики никогда не показывали улучшение выживания при лечении хронической СН и должны использоваться только для устранения застойных явлений (снятия отека) и облегчения от симптомов [3]. Добавление тиазида показано в случае сохраняющегося отека при тщательном мониторинге клинического состояния и функции почек [10].

4.3. Системный правый желудочек

Долгосрочная перегрузка давления на системный правый желудочек почти всегда приводит к прогрессирующей дисфункции и СН [11, 12]. Тем не менее, даже среди бессимптомных пациентов, большинство взрослых имеют некоторую степень того, что будет рассматриваться как дисфункция ПЖ [13]. Кроме того, функция правого желудочка в состоянии покоя не может быть показана для сократительного резерва во время физической нагрузки, что делает ее четко выраженной мерой сердечной деятельности [14]. Неясно, в какой момент медикаментозную терапию следует начинать у пациентов с системным ПЖ. Уровни BNP (МНУП-мозгового натрийуретического пептида), как было показано, коррелируют с клиническим статусом, фракцией выброса ПЖ, способностью к нагрузке и ухудшением трикуспидальной регургитации, но конкретное пороговое значение для дискриминации пациентов со значительной нейрогормональной активацией не выявлено [15–17].

Все исследования препаратов для лечения СН, проведенные на системном

ПЖ, были ошибочными. Многие из них включают смешанную популяцию пациентов, нерандомизированные контролируемые методологии и краткое наблюдение. Кроме того, большинство из них недостаточно сильны, и при просмотре результатов невозможно исключить важные ошибки типа II. Исследования по блокаде RAAS в основном были сосредоточены на суррогатных конечных точках, таких как фракция выброса, максимальное поглощение кислорода и сердечный индекс. Хотя некоторые исследования показали улучшение, данные часто противоречат друг другу [13, 18–20]. Польза четко не наблюдалась в исследованиях с АПФ-I у пациентов после лечения переключателя предсердий для d-TGA(полной транспозиции магистральных сосудов) [21–23]. Кроме того, пациенты с ccTGA (врожденной корригированной транспозицией магистральных артерий) никогда не были исследованы изолированно.

Хотя терапевтическое лечение лозартаном первоначально показало посыл путем улучшения фракции выброса и продолжительности упражнения, никакой разницы не наблюдались в 2 малых рандомизированных клинических испытаниях [18, 19, 24]. Надо сказать, что большинство пациентов, включенных в эти исследования, были бессимптомными и имели достаточно сохранившуюся функцию правого желудочка.

Бета-блокада показала улучшение симптомов, уменьшение системной трикуспидальной регургитации, улучшение функционального состояния и оказывает положительное влияние на ремоделирование правого желудочка [20, 25, 26]. Однако, в литературе не сообщается о влиянии на госпитализацию, внезапную смерть и смерть, связанную с СН. [20].

Эплеренон был исследован в одном ограниченном испытании, показывающем тенденцию к сокращению биомаркеров оборота коллагена, но не показал клиническую пользу [27].

Важно подчеркнуть, что суррогатные конечные точки, часто используемые в вышеупомянутых исследованиях, часто не коррелируют с результатом даже у пациентов с СН из-за приобретенного заболевания сердца. Кроме того, при

использовании данных исследований приобретенной СН, "количество, необходимое для лечения", чтобы получить измеримую пользу, часто значительно превышает исследуемую популяцию, особенно когда включены бессимптомные пациенты или пациенты с низким риском.

Хотя, с теоретической точки зрения, начало блокады RAAS и бета-блокады на ранней стадии может помочь предотвратить негативное ремоделирование, использование этого препарата в *бессимптомной* популяции, как правило, не рекомендуется [6, 8]. Отсутствие доказательств и риск подчеркивания уже существующих структурных и электрических аномалий затрудняют оправдание раннего начала терапии. Блокада RAAS приводит к вазодилатации и может нарушить желудочковое наполнение из-за рестриктивной перегородки предсердий, предсердий или правого желудочка, в частности у пациентов, которые прошли лечение переключателя предсердий. Бета-блокада может подчеркнуть дисфункцию синусового узла и проводимость АВ узла, что приведет к полному блоку сердца. У этих пациентов риск вреда может быть больше потенциальной пользы. Опять же количество, необходимое для лечения, будет высоким, когда пациенты бессимптомны, и это часто склоняет чашу весов к тому, чтобы не начинать терапию в этой ситуации.

Если имеют место симптомы СН, и не может быть определена исправляемая причина, начало блокады RAAS и бета-блокады может быть рассмотрено, с осторожным увеличением дозы и скорости введения и при тщательном мониторинге симптомов пациента и насыщения кислородом [6, 8]. У этих пациентов можно предположить нейрогормональную и симпатическую активацию, и начало лечения СН можно считать равным, как у пациентов с дисфункцией системного левого желудочка [27,28]. В таблице 11.1 представлены данные обобщенных клинических испытаний препаратов для лечения СН в этой группе пациентов.

4.4. Систолическая недостаточность морфологического

подлегочного правого желудочка

У пациентов с объемной нагрузкой из-за клапанной регургитации (т.е. пациентов с аномалией Эбштейна или регургитацией легочного клапана после лечения тетрадоФалло) или поражением пре-трикуспидального шунта, своевременная хирургическая коррекция показана путем операции клапана или закрытия поражения шунта, соответственно [29–31]. Хотя объемная нагрузка хорошо переносится в течение длительного времени, с течением времени будет происходить расширение правого желудочка и дисфункция. Кроме того, правый желудочек может развиваться в сторону ограничительной физиологии [32]. Хотя повышенная активность симпатической нервной системы была описана у пациентов после лечения тетралогии Фалло, испытания не могли показать дополнительное преимущество блокады RAAS и бета-блокады [33,34]. Однако, в случае реститивной физиологии правого желудочка, введение рамиприла показало благоприятное влияние на функции левого желудочка и фракции выброса [33].

Другие исследования, оценивающие влияние блокады RAAS и бета-блокаторов, не проводились при правосторонней СН из-за дисфункции подлегочного правого желудочка.

Если легочная артериальная гипертензия является причиной недостаточности правого желудочка, медикаментозная терапия должна быть сосредоточена на легочном кровообращении и следовать рекомендации соответствующего руководства по снижению постнагрузки правого желудочка [35].

Из-за этого, у бессимптомных пациентов, не показано никакого медицинского лечения. У *симптоматических* пациентов, может быть начата коррекция заторов петлевыми диуретиками с или без добавления тиазида, с тщательным мониторингом клинических параметров и функции почек [6,8,10]. Кроме того, добавление спиронолактона или эплеренона является разумным. Спиринолактон имеет особое преимущество, если есть подозрение на

вторичный гиперальдостеронизм.

4.5. Паллиативный единственный желудочек и процедура Фонтена

Циркуляция Фонтена представляет собой сложную серию гемодинамических и анатомических изменений, каждое из которых может потерпеть неудачу. Адекватное наполнение, ламинарный поток из полых вен к легочной артерии, здоровая легочная сосудистая система, хороший сток насыщенной кислородом крови к системному предсердию и желудочку, хорошая систолическая и диастолическая функция единственного желудочка необходимы для того, чтобы иметь хорошо функционирующую циркуляцию Фонтена. Когда имеются симптомы СН, каждый из этих сегментов циркуляции Фонтена следует рассматривать как причину.

Ни одно исследование не доказало пользу диуретиков в популяции ВПСВ, ни, если на то пошло, в лечении приобретенных сердечных заболеваний, но разумно подбирать дозу петлевых диуретиков для лечения заборов и облегчения симптомов. Тем не менее, следует проявлять осторожность, чтобы избежать недостаточного заполнения, так как это может уменьшить преднагрузку и привести к ухудшению функции почек.

Кроме того, спиронолактон показал, что влияет на энтеропатию с потерей белка и эндотелиальную функцию [36, 37].

Если легочная сосудистая резистентность повышена, то можно рассмотреть возможность применения специфической легочной вазорасширительной терапии. Следует проявлять осторожность в случае рестриктивного системного желудочка, так как повышенная объемная нагрузка может плохо переноситься. Большинство доказательств появились для ингибиторов фосфодиэстеразы с улучшением поглощения кислорода, увеличением легочного и системного кровотока

на пике физической нагрузки, улучшением индекса производительности миокарда и систолической артериальной и желудочковой эластичности[38–41]. Это может быть связано с одновременным сокращением обеих постнагрузок при одновременном увеличении преднагрузки, которая более выражена с ингибиторами ФДЭ2 [39].

Таблица 2.1 Клинические испытания препаратов для лечения сердечной недостаточности у пациентов с системным правым желудочком.

Использованная литература	Дизайн	Популяция	n	Вмешательство	Длительность	Сравнение	Результат
Шадди [54]	Многоцентровое RCT/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Дети и подростки с симптоматической систолической СН	101	Карведилол	8 месяцев	Плацебо	<i>Отрицательный</i> : комбинированная конечная точка результата в сердечной недостаточности
Исибаш и [48]	Перспективное когортное исследование	Фонтен, двунаправленный Гленн, одножелудочковое сердце без вмешательства	51	Карведилол	11 месяцев	До и после бета-блокады	Положительный: кардиоторакальный индекс, доза диуретиков, фракция выброса, клинические признаки, симптомы и класс NYHA
Куатли [47]	RCT/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Фонтен	18	Эналаприл	10 недель	Плацебо	<i>Отрицательный</i> : продолжительность нагрузки, эхопараметры диастолической функции, увеличение сердечного выброса при физическом напряжении
Хсу [45]	Многоцентровое RCT/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Младенцы с физиологией единственного желудочка	230	Эналаприл	14 месяцев	Плацебо	<i>Отрицательный</i> : соматическое развитие, терапия функции желудочка или сердечной недостаточности
Мале [36]	Перспективное когортное исследование	Фонтен	10	Спиринолактон	4 недели	До и после MRA	<i>Отрицательный</i> - эндотелиальная функция
Рингель [37]	Ретроспективное	Фонтен	3	Спиринолактон	2–3 года	Наблюдательное	Положительный: улучшение

	наблюдательное исследование						энтеропатии с потерей белка
Джардини [38]	Вмешательство	Фонтен	27	Разовая доза Силденафила	Разовая доза	До и после PDE2-I	Положительный: способность к нагрузке, гемодинамическая реакция на физическую нагрузку
ВанДеБрюэн [39]	Вмешательство	Фонтен	10	Разовая доза Силденафила	Разовая доза	До и после PDE2-I	Положительный: сердечный индекс во время физической нагрузки и снижение индекса общей легочной сосудистой резистентности (МРТ)
Голдберг [40]	RCT/ Двойной слепой метод/ перекрестное исследование	Фонтен	27	Силденафил	6 недель	Плацебо/перекрестное исследование	Положительный: индекс производительности миокарда и VTI (интеграл скорости кровотока)х ЧСС (эхо)
Шабаниян [41]	Перспективное когортное исследование	Фонтен	23	Силденафил	1 неделя	До и после PDE2-I	Положительный: желудочково-артериальная связь (эхо)
Оваерт [42]	Перспективное когортное исследование	Фонтен	10	Бозентан	16 недель	До и после антагониста рецепторов эндотелина	Отрицательный: насыщение кислородом, физическая работоспособность, QoL
Шууринг [43]	Многоцентровое, проспективное рандомизированное, открытое	Фонтен	42	Бозентан	6 месяцев	До и после антагониста рецепторов эндотелина	Отрицательный: способность к нагрузке, NT-proBNP, сердечный выброс, Короткая форма-36, QoL, NYHA

RCT-рандомизированное контролируемое испытание, QoL-качество жизни, NYHA-Функциональный класс Нью-йоркской кардиологической ассоциации, VTI-интеграл скорости кровотока, HR-частота сердечбиения, PDE2-I-ингибиторы фосфодиэстеразы 2-I, MRA-антагонист минералокортикоидных рецепторов

Хотя АПФ-I часто используется у пациентов с одним желудочком, либо морфологическим правым или левым желудочком, доказательств улучшения функции желудочков не хватает [44]. Эналаприл был протестирован в двух исследованиях, как у бессимптомных детей, так и у взрослых, и не смог показать преимущества в ряде конечных точек, включая функциональный класс, уровни BNP (МНП), фракцию выброса, диастолическую функцию, системную сосудистую устойчивость, выживание и свободу от трансплантации сердца [45–47]. Тем не менее, нет данных об использовании АПФ-I у пациентов с симптоматической СН.

Существует один отчет об использовании бета-блокаторов у пациентов с одножелудочковой физиологией, показывающий улучшенные клинических параметров и меньше симптомов СН с использованием резексилола вдобавок к стандартной медицинской терапии, состоящей из диуретиков, дигоцина и АПФ-I[48].

Опять же использование дигоксина не подтверждается доказательствами.

Поэтому перед началом терапии необходимо тщательное обследование самой слабой части циркуляции Фонтена. Самые большие доказательства там для ингибиции ФДЭ2. Лечение гиперволемии диуретиками следует тщательно подбирать. Кроме того, стандартное лечение СН, хотя и не поддерживается испытаниями, является разумным у тех, чья преобладающей проблемой является желудочковая дисфункция. Наконец, в случае сохраняющегося шунтирования справа налево, цианоз может обостриться после начала ингибиции RAAS из-за снижения системной сосудистой резистентности [49]. Обычной практикой является начало блокады RAAS, использование бета-блокаторов и антагонистов минералокортикоидных рецепторов в случае уменьшения выброса фракции (40%) у бессимптомных и симптоматических пациентов с морфологическим левым желудочком и подбор дозы диуретиков у последних. В случае морфологического правого желудочка, начало терапии рекомендуется только когда симптомы имеют место [6,8]. В таблице 11.2 обобщены клинические испытания препаратов для лечения СН в этой группе пациентов.

4.6. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

При СН с сохраненной фракцией выброса из-за приобретенных болезней сердца, никакая медицинская помощь не показала уменьшения заболеваемости или смертности [3]. Аналогичным образом, данные отсутствуют у пациентов с врожденными пороками сердца. Так как пациенты с СН с сохраненной функцией фракции выброса показаны на крутой части кривой Старлинга, предотвращение перенагрузки и неполной

нагрузки хорошее управление кровяным давлением являются ключевыми факторами.

Использованная литература	Дизайн	Популяция	n	Вмешательство	Длительность	Сравнение	Результат
Хехтер [23]	Наблюдательное ретроспективное исследование	ТГА Мастарда	14	АПФ-I	2 года	До и после АПФ-I	<i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке и фракция выброса, измеренная МРТ
Лестер [24]	РСТ/перекрестное исследование	Переключение предсердия ТГА	7	Лозартан	8 недель	Плацебо/перекрестное исследование	Положительный: продолжительность физической нагрузки, TR, фракция выброса
Робинсон [21]	Перспективное когортное исследование	Переключенное предсердия ТГА	9	Эналаприл	12 месяцев	До и во время АПФ-I	<i>Отрицательный:</i> физическая работоспособность, сердечный индекс
Доре [18]	Многоцентровое РСТ/ Двойной слепой метод / перекрестное исследование	Переключенное предсердия ТГА	29	Лозартан	15 недель	Плацебо/перекрестное исследование	<i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке, BNP (МНП)
Террьен [22]	РСТ/ Двойной слепой метод / Плацебо	Переключенное предсердия ТГА	17	Рамиприл	1 год	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> Функция ПЖ (МРТ), размер ПЖ (МРТ), способность к нагрузке, QoL
ВанДерБом [19]	Многоцентровое РСТ/ Двойной слепой метод	Переключение предсердия с ТГА (врожденной корригированной транспозиции) или ТГА	88	Вальсартан	3 года	Плацебо	Положительный: Объемы и масса ПЖ (МРТ) <i>Отрицательный:</i> частота клинических случаев, Функция ПЖ (МРТ), способность к нагрузке, TR, QoL, нейрогормональная активация
Тутарель [28]	Ретроспективный наблюдательный контроль	ТГА Мастарда	14	Эналаприл	13 месяцев	До и после АПФ-I	Положительный: NT-proBNP <i>Отрицательный:</i> NYHA, эхо параметры, способность к нагрузке
Джозефсон [26]	Ретроспективное когортное наблюдение	Переключение предсердия ТГА	8	Бета-блокаторы	36 месяцев	До и после бета-блокады	Тенденция к улучшению симптомов, меньше TR и улучшение NYHA
Бухаллал [55]	Перспективное когортное исследование	Переключенное предсердия с ТГА (врожденное)	14	Бисопролол Карведилол	13 месяцев	До и после бета-блокады	Положительный: NYHA, QoL, Фракция выброса ПЖ (радионуклидная вентрикулография) <i>Отрицательный:</i>

		корректированной транспозиции) или TGA					Фракция выброса (МРТ), способность к нагрузке, BNP (МНП)
Джардини [25]	Перспективное исследование	Переключение предсердия с TGA (врожденной корректированной транспозиции) или TGA	8	Карведилол	12 месяцев	До и после бета-блокады	Положительный: Фракция выброса ПЖ и ЛЖ (МРТ) <i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке
Дафан [20]	Ретроспективное исследование	Переключение предсердия TGA	60	Метопролол XL Карведилол	4 месяца	Бета-блокада в сравнении с отсутствием лечения	Положительный: NYHA после начала бета-блокады (в группе)
Хайри [56]	Многоцентровое ретроспективное исследование	Переключение предсердия TGA	37	Бета-блокаторы	3 года	Бета-блокада в сравнении с отсутствием лечения	Отсутствие бета-блокаторов предсказывает соответствующий шок у пациентов с AICD
Дос [27]	RCT, Двойной слепой метод	Переключение предсердия TGA	26	Эплеренон	12 месяцев	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> Масса и функция ПЖ. Тенденция к сокращению биомаркеров оборота коллагена)

RCT-рандомизированное контролируемое испытание, TGA-транспозиция больших артерий, TR-регургитация трикуспидального клапана, RV -правый желудочек, LV -левый желудочек, QoL-качество жизни, NYHA-Функциональный класс Нью-йоркской кардиологической ассоциации, AICD - Автоматизированный имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

У *симптоматических* пациентов диуретики могут быть использованы для контроля состояния жидкости; бета-блокаторы и ограничивающие скорость блокаторы кальциевых каналов могут помочь замедлить частоту сердечных приступов и продлить наполнение желудочка [6].

4.7. Другие медицинские вмешательства у пациентов с сердечной недостаточностью

Роль ивабрадина у пациентов с СН и врожденным пороком сердца не исследована, но можно предположить аналогичные показания, как у

пациентов с сердечной недостаточностью из-за приобретенной болезни сердца, особенно в случае дисфункции левого желудочка[6]. При использовании гидралазина и изосорбидадинитрата, влияние на системное сопротивление сосудов и возможное увеличение шунтирование справа налево должны быть приняты во внимание.

Наконец, было показано, что добавление железа улучшает функциональные возможности и качество жизни и уменьшает количество госпитализаций СН у пациентов с СН из-за приобретенных сердечных заболеваний [50]. У пациентов со взрослыми врожденными пороками сердца, дефицит железа является частым и показал ухудшение прогноза [51,52]. Кроме того, добавки железа показали улучшение физических возможностей и качества жизни у пациентов с врожденными пороками сердца типа [53]. Хотя никаких испытаний железотерапии у пациентов с врожденными пороками сердца и СН не было сделано, профилактика и замена дефицита железа звучит разумно.

Заключение

Несмотря на значительные пробелы в фактических данных по медикаментозной терапии у пациентов с ВПС и СН, как Американская ассоциация кардиологов и Европейское общество кардиологии предприняли попытку оптимизировать терапию у этой сложной популяции пациентов [6, 8]. Как показывает опыт, в случае недостаточности системного левого желудочка, руководящие принципы "классической" СН могут быть экстраполированы и возможное влияние на снижение пост-нагрузки на шунтирование справа-налево принимается во внимание. В случае недостаточности правого желудочка (системного) или в случае функционального одного желудочка, доказательства еще более ограничены, а рекомендации в основном основаны на физиологических обоснованиях и экспертном мнении. У каждого пациента,

ВОЗМОЖНЫ ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ ВСЕГДА ДОЛЖНЫ БЫТЬ
ВЗВЕШЕНЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ВОЗМОЖНОЙ ПОЛЬЗЫ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

1. Агабабян И.Р., Агабабян Л.Р. Беременность и роды у женщин с врождёнными пороками сердца. Самарканд 2019; 2-19.
2. Агабабян И.Р. Хроническая сердечная недостаточность Новые аспекты патогенеза и лечения. Ташкент – «Узбекистан» - 2019.22-138.
3. Агабабян И.Р., Мухамедова М.Г., Солеева С.Ш. Хроническая сердечная недостаточность и врожденные пороки сердца у пациентов пожилого возраста. Самарканд 2021; 120-191.
4. Anderson P.A, Breitbart R.E, McCredle B.V, Sleeper L.A., Atz AM, Hsu DT, Lou M, Margossian R, Williams R. Fontaine's Patient: Drug Therapy Discrepancies in Seven Network Centers pediatric cardiology. Det. Cardiol. 2010;31:1219–28.
5. Babu-Narayan S.V., Webin A., Davlouros P.A., Kemp M., Davidson S., Dimopoulos K. Bain S., Pennell D.J., Gibson D.G., Flatter M., Kilner P.J., Lee V. , Gatsulis M.A. Randomized trial of ramipril in corrected tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation: RELEVANT study (ACE inhibitors for potential prevention of the harmful effects of pulmonary regurgitation in adults with corrected tetralogy of Fallot). Cardiol.Zh. 2012;154:299–305.
6. Badts W, Roos-Hesselink J, Roedl-Hurst T, Aiken A, McDonagh T.A, Lambrinou E, Crespo-Leiro M.G, Walker F., Frogudaki A.A. Treatment of heart failure in adults with congenital heart disease: consensus document of the Working Group on Congenital Heart Diseases and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Heb. Card. J..2016;37:1419–27.
7. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot HMS, de Haan F, Dinfield J., Gali N., Gatsulis M.A., Golke-Baerwolf C, Kammerer H., Kilner P, Maiboom F, Mulder BJM, Ehslin E , Oliver JM, Serraf A, Jatmari A, Taulow E, Boh P.R, Valma E, Task Force on the Management of Congenital Heart Diseases of the European Society of Cardiology, Association of European Pediatric Cardiologists and ESCCfP Guidelines of the European Society of Cardiology, Association of European Pediatric Cardiologists and ESCCfP guidelines (guidelines for cardiac rehabilitation). ESC (Hebrew Union of Cards) guidelines for the management of adult congenital heart disease in adults (new version

- 2010). *Heb. Card. Journal* 2010;31:2915–57.
8. Bolger AP, Sharma R, Lee V, Leenarts MM, Kalra Pr, Kemp M, Coates AJ, Anker S.D, Gatsulis M.A. Neurohormonal activation and chronic heart failure syndrome in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2002;106:92–9.
 9. Book VM, Hott BJ, McConnell M. Level B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease and right ventricular failure. *Am. Cardiol.Zh.* 2005;95:545–6.
 10. Buallal R, Godart F, Frankart C, Richard A, Fuscher-Hossein C, Lyons C. Interest in blockers in patients with systemic right ventricular dysfunction. *Kardiol.Molod* 2010;20:615–9.
 11. Chow P.C, Cheng E.V, Chong C.I, Lun K.S, Jung T.K, Wong KT, Cho AK, Chung I.F. Brain natriuretic peptide as a biomarker of systemic right ventricular function in patients with transposition of large arteries after atrial switch operation. *Int. J cardiol.* 2008;127:192–7.
 12. Dauan AR, McConnell ME, Buk VM, Effects of beta-blockers (secesilol or metoprolol XL) in patients with transposition of the main arteries and systemic right ventricular dysfunction. *Am.J. Cardiology* 2007;99:704–6.
 13. Dobson R, Danton M, Nicola W, Hamish W. Natural and unnatural history of the systemic right ventricle in adult survivors. *Zh. Thorak. Cardiovasc. Surgery.* 2013;145:1493–501. Discussion 1501–3
 14. Doré A, Houdé K, Chan KL, Ducharme A, Hairy P, Juno M, Marcotte F, Mercier L.A. Angiotensin receptor blockade and exercise capacity in adults with systemic right ventricles: a multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Circulation*. 2005;112:2411–6.
 15. Dos L., Pujadas S., Estruh M., Mas A., Ferreira-Gonzalez I, Pijuan A., Serra R., Ordanes-LlanosJ, Subirana M, Ponce-Llade G, Marsal J.R., Garcia- Dorado D, Casaldaliga J. Eplerenone for systemic right ventricular disease: a double-blind, randomized clinical trial. Study of events. *Int. J. Cardiol.* 2013;168:5167–73.
 16. Galie N., Humbert M., Vashieri J.L., Gibbs S., Lang I, Torbitsky A., Simonno G., Peacock A, VonkNurdegraaf A, Beghetti M. Gofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko V, Lancelotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard L.A., Trindade PT, Zompatori M., Höper M, Aboyans VB., Vaz Carneiro A., Achenbach S, Anevall S, Allanor I, Astegiano R , Paolo Badano L, Albert Barbere J, Buwaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerge S, Castro G, Erol J, Falk W, Funk-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Yung B, Keely D.G., Kirchhoff, Kjellström B, Landmesser U, Lekakis J, Lyonis C, Lip G.I, Orphanos SE, Park MH, Piepoli M.F., Ponikovsky P., Revel M.P, Rigau D., Rosenkranz S., Wüller H, Luis Zamorano J. 2015ESC/ERS

Guidelines for Diagnosis and Management of Pulmonary Hypertension: European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS) Joint Task Force on the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension: Endorsed by: Association of European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Heb. Card. Zh.*2016;37:67–119.

17. Gentzer JS, Deuald TA, Hernandez AF. Combination of loop diuretics with thiazide diuretics in heart failure. *J. AmColl. Card.*2010;56:1527–34.
18. Giardini A, Lovato L, Donti A, Formigari R, Gargiulo G, Picchio FM, Fattori R. An experimental study on the effect of carvedilol on right ventricular remodeling and exercise tolerance in patients with systemic right ventricle. *Int. J. Cardiology.*2007;114:241–6.
19. Giardini A., Balducci A., Specchia S, Gargiulo G, Bonvicini M, Picchio F.M. Effect of sildenafil on hemodynamic response to exercise and exercise capacity in Fontan's patients. *Heb. Card. J*2008;29:1681–7.
20. Goldberg D. J, French B, Schwast AL, McBride MG, Marino BS, Mirarchi N, Hanna B. D, Vernovsky G., Paridon S. M., Rychik J. Effect of sildenafil on echocardiographic parameters of myocardial performance after Fontan operation . *Det. Cardiol.*2012;33:689–96.
21. Hechter CJ, Fredricksen PM, Liu P, Veldtman G, Merchant N, Freeman M, Terrien J, Benson L, Siu S, Webb G. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in adults after the Mustard procedure. *Am.J Cardiology* 2001;87:660–3.A11
22. Helbing V.A., Niesen R.A., Le Sessy S., van der Gist R.J., Ottenkamp J., de Roos A. Right ventricular diastolic function in children with pulmonary regurgitation after treatment for tetralogy of Fallot: volumetric assessment using magnetic resonance velocity mapping. *J. Am. Qty. Cardiol.* 1996;28:1827–35.
23. Hsu D.T., Zak V, MahoneyL, Sleeper L.A, Atts AM, Levin J.S, Barker PK, Ravishankar C, McCrindle B.W, Williams R.V., Altman K, Ganayam N.S., Margossian R., Chung V.K., Border V.L., Pearson G.D., Stilyanu M.P., Mytal S., PHN Experts. Enalaprim in single ventricular infants: results of a multicenter randomized trial. *Blood circulation.* 2010;122:333–40.
24. Ishibashi N, Park I.S, Waragai T, Yoshikawa T, Murakami I, Mori K, Mimori S, Ando M, Takahashi I, Doi S, Mizutani S, Nakanishi T. Action of carvedilol in heart failure in patients with functional univentricular heart. *G. Circulation.* 2011;75:1394–9.*Cardiol.* 2009;19:331–9.
25. Josephson KB, Howlett J.G., Jackson S.D., Finlay J., Kells CM. Study of a case

- series of systemic right ventricular dysfunction after atrial switching for simple D-transposition of large arteries: the effect of beta-blockade of *Can. J. Cardiol.* 2006;22:769–72.
26. Koch AM, Zink S, Singer H. B-type natriuretic peptide in patients with systemic right ventricle. *Cardiology* 2008; 110:1–7.
 27. Kvatli AA, Garcia JA, Zellers TM, Weinstein EM, Mahoney L. Enalapril does not improve exercise capacity in Fontan patients. *Circulation* 1997; 96:1507-12.
 28. Kuipers J.A., Eindhoven J.A., Sleiger M.A., Opich P, Utens E.M., Helbing V.A., Witsenburg M, van den Bosch A.E., Ukhkus M, van Domburg R.T. , Risopoulos D, Maiboom F.J., Bogers A.J. Roos-Hesselink J.V. Natural and unnatural history of the Mustard procedure: long-term outcome up to 40 years. *Heb. Cardiol. J.* 2014;35:1666–74.
 29. Lee K. J, Yu S. J, Holtby H, Grant B, Mrochek D, Wong D, Gross-Wortmann L, Benson L. N, Chaturvedi R. R. Acute effects of the ACE inhibitor enalaprilat on the pulmonary, cerebral and systemic blood flow and resistance after bidirectional cavopulmonary connection. *Heart.* 2011;97:1343–8.
 30. Lester SJ, McElhinney DB, Vitoria E, Reddy GP, Ryan E, Tvoretzky W, Schiller NB, Foster E. Losartan exposure in patients with systemically functioning right ventricular morphology after atrial correction of large artery transposition. *Am.J. Cardiology* 2001;88:1314–6.
 31. Male V.T., Wang A., Kyumi A.A., McConnell M.E., Buk V.M. Effect of spironolactone on endothelial function in patients with univentricular heart. *Congenital Heart Diseases.*2009;4:12–6.
 32. Mascitelli L., Pezzetta F., Goldstein M.R. Decreased iron stores and atherosclerosis in patients with cyanotic congenital heart disease. *Int. Cardiol. J.* 2011;146:117.
 33. McK Murray J.J., Packer M, Desai A.S., Gong J., Lefkowitz M.P., Rickala A.R., Rulo J.L., Shea V.K., Solomon S.D., Svedberg K, Zile M.R. , P-HIA committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *Honey. Zh.*2014;371:993–1004.
 34. Moltzer E, MattacheRaso F.U., Karamermer I., Bursma E, Webb G.D., Simuns M.L., Danser A.H., van den Meyraker A.H., Roos-Hesselink J.W. Comparison of candesartan with metoprolol for the treatment of systemic hypertension after treatment of aortic coarctation. *Am. Cardiol. Zh.* 2010;105:217–22.
 35. Norosi K, Bahlmann J, Raab B, Alpers V, Arnhold JO, Kuehne T, Klimes K, Zoege

- M, Geyer C, Wessel A, Buchhorn R. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of beta-blockade in patients who underwent surgical correction of tetralogy of Fallot. *Cardiol. Mol.* 2007;17:372–9.
36. Oosterhof T, van Straten A, Fliegen H.W., Meibum F.J, van Dijk A.P, Spikerbur AM, Bouma B.J, Zwinderman A.H., Hatzekamp MG, de Roos A, Mulder B. J. Preoperative thresholds for pulmonary valve replacement in patients with corrected tetralogy of Fallot using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation.* 2007;116:545–51.
 37. Outi H, Takasugi H, Ohashi H, Okada I, Yamada O, Ono I, Yagihara T, Echigo S. Stratification of childhood heart failure based on neurohormonal and cardiac autonomic nervous activity in patients with congenital heart disease. *Circulation.* 2003;108:2368–76.
 38. Owart C, Thijs D, Dewulf D, Ottenkamp J, Dessy H, MunsP, Gewillig M, Mertens L. Effect of bosentan in patients
 39. Ponikovsky P, VoorsA.a, Anker S.D, Bueno H, Cleland J.G., Coates A.J., FalkV, Gonzalez-Juanati J.R., Hariola V.P., Yankovskaya E.A., Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis J.T, Pieske B, Riley J.P, Rosano G.M, Ruilop L.M, Ruchitska F, Rutten FH, van der Meer P., members of the ATF. 2016 ESC Guidelines for Diagnosis and Management of Acute and Chronic Heart Failure: European Society of Cardiology (ESC) Task Force on the Diagnosis and Management of Acute and Chronic Heart Failure established with a special contribution from the ESC Heart Failure Association (HFA). *EUR card Zh.* 2016;37:2129–200.
 40. Ponikovsky P., van Veldhuysen J., Comyn-Colet J, Ertl G, Komayda M, Mareev V, McDonagh T., Parkhomenko A, Tavazzi L, Levesque V, Maury C, Rubert B, Philippatos G, Ruchitska F , Anker S.D., Experts K-S. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with iron carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *European Cardiol. J.* 2015;36:657–68.
 41. Ringel R.E, Peddy S.B. Effect of high-dose spironolactone on protein-losing enteropathy in patients with Fontan's palliation of complex congenital heart disease. *Am. Card.J.* 2003;91:1031–2.A9
 42. Robinson B, Hayes ST, Moore JW, Anella J, Sokoloski M, Eshagpour E. Afterload reduction therapy in patients after atrial septal surgery for transposition of the great arteries. *Pediat. Cardiology.* 2002;23:618–23.
 43. Schuurin M.J., Vis J.S., van Dijk A.P., van Melle J.P., Fliegen H.W., Pieper P.G., Siswerda G.T., de Bruyn-Bohn R.H., Mulder B. J, Buma BJ. Effect of bosentan on

exercise capacity in adults after Fontan surgery: a randomized controlled trial.

44. Shabanyan R., Shahbaznejad L., Razagyan A., Kiani A., Rakhimzadeh M., Seyfirad S., Kocharyan A., Gilani J.S., Nawabi M.A. Sildenafil and ventricular-arterial connection in patients with Fontan palliation : non-invasive echocardiographic evaluation. *Det. Cardiol.* 2013;34:129–34.
45. Shaddy R.E, Buchek MM, Hsu DT, Buchek R.J, Kanter CE, Mahoney L, Ross R.D, Pal E, Blum E.D Dodd DA, Rosenthal D.N, Burr J, La Salle B ., Golubkov R, Lukas M.A., Tani L.I., PPL Group. Carvedilol for children and adolescents with heart failure: a randomized controlled trial. *Journal of the Amer. honey. associations.* 2007; 298:1171-9.
46. Stout K.K., Broberg K.S. , BukVM, Chekchin F, Chen J. M, Dimopoulos K., Everitt M. D, Gatsulis M, Harris L, Hsu D. T, Kuvn J. T, LoI, Martin CM, Murphy AM, Ross H. J., Singh G, Spray TL, American Heart Association Council on Clinical Cardiology CuoFGaTB, and Council on Cardiovascular Radiology and Imaging/Chronic Heart Failure in Congenital Heart Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Blood circulation.*2016;133:770–801.
47. Tai E.L, Peset A., Papaphylactou M., Inuzuka P., Alonso-Gonzalez R., Giannaculas G., Zifa A., Goletto S., Broberg C., Dimopoulos K., Gatsulis M. A. Deficiency replacement therapy iron improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or Eisenmenger's syndrome. *Int. Cardiol. J*2011;151:307–12.
48. Terrien J, Provost I, Harrison J, Connelly M, Kammerer H., Webb G.D. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled trial. *Int. J. Cardiology.* 2008;129:187–92.
49. Tutarel O, Kempney A., Alonso-Gonzalez R, Jabbour R, Lee W, Webin A., Dimopoulos K, Swan L, Gatsoulis M.A., Diller G.P. Congenital heart disease in patients older than 60 years: emergence of a new population with high resource utilization, high morbidity and high mortality. *EUR card J.* 2014;35:725–32.
50. Tutarel O, Meyer GP, Bertram H, Wessel A, Schiffer B, Westhoff-Bleck M. Safety and efficacy of chronic ACE inhibition in patients with symptomatic heart failure with systemic right ventricle. *Int. J. Cardiol.* 2012;154:14–6.
51. V Van De Breijon A, Delcroix M, Pasquet A, De Backer J, De Pau M, Naye R, Vachieri JL, Palink B, Maurissens M, Badts W. Iron deficiency is associated with poor outcome in patients with Eisenmenger's disease. *European Cardiol. J.* 2011;32:2790–9.
52. Van de Brejon A., La Gerche A., Klassen G., De Mister P., Devreaux S., Gilliins H., Bogaert H., Klaus P., Heidbuhel H., Gewillig M., Badts W.. Sildenafil improves exercise hemodynamics in Fontan patients. *Blood visualization. cardiovascular system.*2014;

53. Van der Bohm T, Winter M.M., Bouma B.J., Groenink M., Fliegen H.W., Pieper P.G., van Dijk A.P., Siswerda G.T., Roos-Hesselin J.W., Zvinderman A. H, Mulder B.J. Effect of valsartan on systemic right ventricular function: a double-blind, randomized, placebo-controlled pilot trial. *Circulation*. 2013;127:322–30.
54. Verhoigt K.L., Uiterwaal K.S., van der Velde E.T., Meibum F.J. ,Pieper P.G, van Dijk A.P, Fliegen H.W, Grobbi D.E, Mulder B.J. Mortality due to congenital heart disease in adults. *EUR card J*..2010;31:1220–9.
55. Warnes CA, Williams RG, Bashor TM, Childe J.S, Connolly H.M, Dirani J.A., Del Nido P, Fazules J..W, Graham T.P., Hijazi Z.M., Hunt S.A. , King M.E, Landzberg MJ, Miner P.D, Radford MJ, Walsh E.P, Webb GD, Smith C.K , Jacobs A.K., Adams C.D., Anderson J.L., Antman E.M., Buller CE, Krieger MA, Ettinger SM, Halperin JL, Krumholtz H.M, Kushner FG, Little BV, Nishimura RA, Page RL, Riegel B, Tarkington LJ, Yancey SV. , American College of Cardiology, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Society for Echocardiography, Heart Rhythm Society, International Society for Adult Congenital Heart Disease, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society for Thoracic Surgery. Association and the Heart Association) 2008 guidelines for the treatment of adults with congenital heart disease: a report by the American College of Cardiology / Task Force on Guidelines in Practice of the American Association heart (Committee for the Development of Written Guidelines for the Treatment of Adult Patients with Congenital Heart Disease). Developed in collaboration with the American Society for Echocardiography, the Heart Rhythm Society, the International Society for Adults with Congenital Heart Disease, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, the Society for Thoracic Surgery. *J. Am. Qty. Cardiol*.. 2008;52:e143–263.
56. Winter M.M. Sherptong RV, Kumar S, Buma BJ, Tulevskiy II, Tops LF, Roest AA, Fliegen JV, de Roos A, Groenink M, Mulder BJ. Ventricular stress response predicts outcome in adult patients with a systemic right ventricle. *Am. Cardiol. Zh*. 2010;160:870–6.
57. Winter M.M., Buma B.J., van Dijk AP, Groenink M., Newukerk P.T., van der Plas MN, Siswerda G.T., Konings TK, Mulder B.J. The ratio of physical activity, cardiac function, exercise capacity and quality of life in patients with systemic right ventricle.*Am. Kardiol.Zh*.2008;102:1258–62.
58. onder Muhl I, Liu P, Webb G. Applying standard therapies to new targets: the use of ACE inhibitors and B-blockers in heart failure in adults with congenital heart disease. *Int. cardiol*. 2004;97(Suppl 1):25–33.