

СТАНДАРТИ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2010 року щодо ведення дорослих із природженою вадою серця¹

Частина III²

Атрезія легеневої артерії з дефектом міжшлуночкової перегородки

Атрезія легеневої артерії (ЛА) з дефектом міжшлуночкової перегородки (ДМШП), яка ще має назву тетради Фалло з атрезією ЛА, за анатомією подібна до тетради Фалло, однак без зв'язку між правим шлуночком (ПШ) і ЛА. У пацієнтів з цією природженою вадою серця (ПВС) ПШ нормального розміру та три можливих варіанти анатомії малого кола кровообігу:

- нативна ЛА, легеневий кровоплин здійснюється крізь відкриту артеріальну протоку (ВАП);
- мультифокальні зливні, але гіпопластичні ЛА (у вигляді «чайки»), легеневий кровоплин здійснюється крізь великі аортолегеневі колатеральні артерії (ВАЛКА);
- мультифокальні незливні ЛА, легеневий кровоплин здійснюється крізь ВАЛКА.

Атрезія ЛА з ДМШП становить 1–2 % природжених вад серця та може бути пов'язаною з мікроделецією 22q11 (патологічні зміни в обличчі, гугнявість і затримка розвитку) [2].

Клінічні симптоми та перебіг

Основними клінічними симптомами у хворих зі зниженим легеневим кровоплином є ціаноз, задишка під час фізичного навантаження, у пацієнтів з надлишковим кровоплином крізь ВАЛКА — серцева недостатність.

Якщо легеневий кровоплин здійснюється крізь ВАП, то з її закриттям стан хворого погіршується.

У хворих зі зливними ЛА нормального розміру і легеневим стовбуром (зазвичай із клапанною атрезією) можлива хірургічна корекція, подібна до такої при тетраді Фалло. Пацієнти з ЛА нормального розміру, але без легеневого стовбура потребують формування паліативного кондуїту між ПШ і ЛА. Хворі зі зливними, але гіпопластичними ЛА часто потребують створення артеріального шунта або реконструкції виносного тракту правого шлуночка без закриття ДМШП, що може стимулювати ріст ЛА, і у подальшому потрібна буде хірургічна корекція з імплантацією клапанного кондуїту. Пацієнти з незливними ЛА з адекватним, але не надмірним легеневим кровоплином у ранньому дитинстві можуть доживати до дорослого віку без операції [30, 36].

Для хворих без хірургічної корекції вади характерні задишка під час фізичного навантаження, втомлюваність і хронічний ціаноз, що прогресує [7]. З часом розвивається низка ускладнень, а саме:

- кровохаркання через розрив зазвичай дрібних колатеральних судин і/або тромбоз ЛА;
- хронічна серцева недостатність унаслідок передчасного надмірного легеневого кровоплину, підвищеного легеневого судинного опору (ЛСО), дисфункції ПШ, аортальної регургітації і через інші причини;
- дилатація висхідної частини аорти з аортальною регургітацією, які прогресують, і дисекція аорти (рідкісне ускладнення);
- інфекційний ендокардит (ІЕ) може створювати особливу загрозу для пацієнтів із обмеженими резервами серцево-судинної системи і значним ціанозом;
- ціаноз, що збільшується, може бути спричинений зниженням легеневого кровоплину через стеноз колатеральних судин та ЛА, підвищення ЛСО або зростання кінцеводіастолічного тиску в шлуночках;
- порушення серцевого ритму і раптова серцева смерть (РСС).

¹ Eur. Heart J.— doi:10.1093/eurheartj/ehq249.

² Початок у № 3, 2012, с. 5–19; № 4, 2012, с. 21–30.

Стаття надійшла до редакції 8 грудня 2012 р.

Руденко Юлія Володимирівна, к. мед. н., доцент кафедри 01023, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 287-20-40

Методи діагностики

На ЕКГ виявляють відхилення електричної осі серця праворуч і ознаки гіпертрофії ПШ, на рентгенографії органів грудної клітки — конфігурацію серця у вигляді черевики («порожнє ложе ЛА») зі зниженим легеним рисунком і ділянками підвищеної васкуляризації через великі ВАЛКА, під час доплерехокардіографії (до хірургічної корекції) — відсутність прямого плину з ПШ до ЛА із постійним плином у багатьох місцях через наявність ВАЛКА.

Магнітно-резонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ) і катетеризація серця вкрай потрібні для встановлення джерел кровопостачання легенів, розміру ЛА і оцінки легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) та ВАЛКА.

Хірургічне та ендоваскулярне лікування

Усі пацієнти з атрезією ЛА і ДМШП, які дожили до дорослого віку без операції, або хворі з попередніми паліативними процедурами потребують серйозного повторного обстеження в спеціалізованих центрах щодо можливості хірургічного або ендоваскулярного лікування, особливо за наявності зливних ЛА нормального розміру, ВАЛКА, анатомічно придатних для уніфокалізації, та за відсутності дисфункції ПШ або лівого шлуночка (ЛШ) [3, 8, 10, 26]. Однак у багатьох пацієнтів хірургічна корекція може виявитися неможливою, здебільшого через складну анатомічну будову судин малого кола кровообігу. Важливо брати до уваги, що хоча оперативне втручання може поліпшити клінічний стан або прогноз (останній — суто гіпотетично), воно також є основною причиною смертності. Вживання після паліативних втручань становить 61 % через 20 років спостереження. Віддаленою альтернативою для окремих хворих може бути трансплантація серця і легень.

Ендоваскулярні втручання передбачають балонне розширення/шунтування колатеральних судин для підсилення легеневого кровоплину [37].

Подальше спостереження

Пацієнти з атрезією ЛА і ДМШП потребують спостереження у спеціалізованому центрі, щонайменше раз на рік, за прогресування задишки та ціанозу, змін характеру серцевих шумів, виникнення аритмій, тобто за індивідуальною потребою. У хворих з ЛАГ треба розглянути можливість її терапії, хоча даних щодо неї недостатньо.

Пацієнтів із нормальною гемодинамікою слід заохочувати регулярно займатися фізичними вправами, крім ізометричних. У разі порушення гемодинаміки показана регулярна фізична активність низької інтенсивності (прогулянки, плавання, їзда на велосипеді).

Ризик вагітності після хірургічної корекції низький, якщо немає порушень гемодинаміки й

аритмій. Він підвищується за низької сатурації кисню, ЛАГ, дисфункції шлуночків, серцевої недостатності й аритмій. Оскільки мікроделеція 22q11 доволі поширена при цьому дефекті, перед вагітністю потрібна медико-генетична консультація.

Профілактику ІЕ рекомендовано тільки пацієнтам із високим ризиком.

Транспозиція магістральних артерій

За транспозиції магістральних артерій (ТМА), на яку припадає до 5 % ПВС, ЛА відходить від ЛШ, а аорта — від ПШ. У 45 % випадків може супроводжуватися ДМШП, у 25 % — обструкцією виносного тракту ЛШ і у 5 % — коарктацією аорти. Уражує переважно чоловіків (2 : 1). Відомостей про зв'язок із патологічними мутаціями у хромосомах немає.

Клінічні симптоми та перебіг

Більшості дорослих пацієнтів із простою ТМА виконують хірургічну корекцію вади за методом передсердного перемикання за Мастердом або Сеннінгом. Найбільші клінічні проблеми після таких втручань — зниження толерантності до фізичного навантаження порівняно із загальною популяцією, обструкція верхньої порожнистої вени або венозний застій у нижній частині тіла, дисфункція ПШ, пов'язані з нею трикуспідальна регургітація та серцева недостатність, тріпотіння та фібриляція передсердь, інші суправентрикулярні аритмії, дисфункція синусового вузла, наявність залишкового ДМШП або ЛАГ [13, 19, 24].

Молодим пацієнтам найчастіше проводять хірургічну корекцію за методом артеріального перемикання, після якої у більшості випадків залишаються симптоми серцевої недостатності I функціонального класу (ФК) за NYHA. Віддалені ускладнення: дисфункція ЛШ, аритмії, дилатація висхідної частини аорти, яка призводить до аортальної регургітації [42].

У дорослих хворих зі складною ТМА після операції Раstellі можуть повністю зникнути симптоми, нормалізуватися толерантність до фізичного навантаження, однак бувають і шлуночкові та надшлуночкові аритмії, а також проблеми, що пов'язані із клапанним кондуїтом між ПШ і ЛА та залишковим ДМШП.

Подальше спостереження

Усі пацієнти з ТМА, незалежно від методу хірургічної корекції, мають хоча б щороку проходити обстеження в спеціалізованому центрі.

Хворі із симптомами та порушеннями ритму серця потребують проведення навантажувального тесту для надання індивідуальних рекомендацій щодо інтенсивності фізичних навантажень. Осіб без порушень гемодинаміки треба заохочувати до регулярного фізичного навантаження, за винятком

вправ надмірної інтенсивності. У разі порушення гемодинаміки рекомендовано регулярну фізичну активність середньої або низької інтенсивності.

Жінки з ТМА після хірургічної корекції за методом передсердного перемикавання під час вагітності мають підвищений ризик розвитку аритмій, небезпечних для життя, або необоротної дисфункції ПШ [21]. Асимптомні пацієнтки з ТМА, незалежно від типу хірургічної корекції, мають високу ймовірність нормально перенести вагітність, хоча ризики викиднів, затримки розвитку плода та передчасних пологів вищі, ніж у звичайній популяції [14].

Профілактику ІЕ рекомендовано тільки пацієнтам із високим ризиком.

Природжена коригована транспозиція магістральних артерій

Природжена коригована транспозиція магістральних артерій (ВКТМА), або передсердно-шлуночкова і шлуночково-передсердна невідповідність, є непоширеною патологією, на неї припадає до 1 % ПВС. Шлуночки інвертовані порівняно з нормою — аорта відходить спереду від ПШ (з лівого боку), а ЛА — ззаду від ЛШ (з правого боку). Можливі лівокардія, декстрокардія або мезокардія. У 80—90 % випадків виявляють інші порушення, такі як ДМШП (70 %), ЛС (40 %), патологічні зміни системного тристулкового клапана, аномалію Ебштейна та порушення провідності внаслідок аномального розташування атріовентрикулярного вузла і пучка Гіса.

Клінічні симптоми та перебіг

Перебіг хвороби і клінічні симптоми зазвичай виявляють як супутні природжені вади. Ізольована ВКТМА може мати асимптомний перебіг у дитинстві та юності. Недостатність системного правого (субаортального) шлуночка і/або значна регургітація системного атріовентрикулярного клапана (особливо при аномалії Ебштейна) можуть спричинити задишку і зниження толерантності до фізичного навантаження в четвертій або п'ятій декаді життя. З віком прогресують порушення атріовентрикулярної провідності (2 % випадків повної блокади серця на рік).

Методи діагностики

Під час клінічного обстеження помічають серцеві шуми, пов'язані із трикуспідальною регургітацією, ДМШП і/або ЛС. За даними ЕКГ діагностують порушення атріовентрикулярної провідності різного ступеня. Порушення внутрішньошлуночкової провідності внаслідок аномального розташування гілок пучка Гіса спричиняють появу глибоких зубців Q у відведеннях II, III, aVF і V1—V3, що може призвести до встановлення хибного діагнозу інфаркту міокарда. У 2—4 % пацієнтів буває син-

дром передчасного збудження шлуночків. На рентенограмі органів грудної клітки можна виявити прямий контур лівих відділів серця через розташування висхідної частини аорти зліва і спереду, декстрокардію (20 %) або мезокардію.

Ехокардіографія — це ключовий метод діагностики, який дає змогу виявити інвертоване положення шлуночків за звичайного розташування передсердь, оцінити функцію шлуночків, наявність і тяжкість регургітації, а також супутні аномалії (аномалія Ебштейна, ДМШП, обструкція виносного тракту ЛШ, ЛС).

МРТ дає змогу оцінити внутрішньосерцеву анатомію і анатомію великих судин, а також показана для кількісного визначення об'ємів, маси і фракції викиду (ФВ) шлуночків [12].

Окремим пацієнтам для діагностики аритмій, порушень атріовентрикулярної провідності та оцінки ризику виникнення РСС потрібні холтеровське моніторування і електрофізіологічне дослідження.

Катетеризація серця показана, якщо неінвазивні методи неінформативні та для оцінки ЛАГ.

Хірургічне та ендоваскулярне лікування

Ендоваскулярне втручання може бути рекомендовано пацієнтам із ЛС або стенозом кондуїту. У дітей можлива хірургічна корекція шляхом подвійного перемикавання (передсердного і артеріального) або передсердного перемикавання і операції Раstellі [1, 28]. Однак у дорослих смертність висока, тому цю операцію не рекомендують. Найчастіше хірургічне лікування потрібне для усунення тяжкої регургітації системного атріовентрикулярного клапана. Його доцільно проводити до того, як ФВ системного шлуночка стане < 45 % [43]. Хворим із порушенням атріовентрикулярної провідності може бути потрібна імплантація електрокардіостимулятора.

Подальше спостереження

Пацієнти з ВКТМА потребують щорічного позитивного спостереження в спеціалізованому центрі, особливо через порушення провідності і дисфункцію системного шлуночка та системного атріовентрикулярного клапана. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) все частіше використовують для лікування або запобігання дисфункції ПШ. Однак дані досліджень щодо їх ефективності суперечливі.

Хворим із ВКТМА належить утримуватися від спортивних змагань і статичних видів спорту. У разі значних супутніх порушень або зниження функції системного ПШ рекомендовано фізичні вправи низької інтенсивності.

Ризик під час вагітності залежить від функції шлуночків, наявності аритмій і пов'язаних з ними патологічних порушень.

Профілактику ІЕ рекомендують тільки пацієнтам з високим ризиком.

Загальний шлуночок серця

У цьому розділі обговорюємо проблему ведення хворих, яким хірургічну корекцію не проводили або виконали паліативні втручання.

Термін «загальний шлуночок серця» (ЗШС) об'єднує такі ПВС із відсутнім або гіпопластичним ПШ або ЛШ, що робить неможливою реконструкцію обох шлуночків:

- атрезія тристулкового клапана;
- варіанти «синдрому гіпопластичного правого серця», наприклад, атрезія ЛА з інтактною міжшлуночковою перегородкою;
- варіанти «синдрому гіпопластичного лівого серця», зокрема атрезія мітрального клапана;
- ЛШ із подвійним входом (Double-inlet LV);
- ПШ із подвійним входом (Double-inlet RV);
- тяжкі форми повного ДМШП;
- єдиний шлуночок з невизначеною морфологією.

Ці вади завжди супроводжуються додатковими інтра- і/або екстракардіальними порушеннями, а саме:

- дефектом міжпередсердної перегородки (ДМПП), ДМШП, дефектом передсердно-шлуночкової перегородки (ДПШП), ВАП;
- аортальним стенозом (клапанним, підклапанним);
- аномаліями дуги аорти (гіпоплазією, коарктацією);
- ЛС (клапанним, підклапанним), атрезією ЛА;
- аномаліями ЛА (периферійним стенозом, гіпоплазією, однобічною відсутністю);
- дискордантним розташуванням магістральних артерій;
- стенозом або регургітацією атріовентрикулярного клапана;
- ізометрією лівого або правого передсердя, аномальним дренажем легеневих вен;
- аорто-легеневими колатераліями;
- поліспленією або аспленією.

Через недостатність даних рекомендації загалом ґрунтуються на думці експертів. Врешті-решт, можна виділити дві гемодинамічні ситуації.

- Без анатомічних обмежень легеневого кровоплину: якщо мале коло кровообігу не змінилося, розвивається тяжка серцева недостатність, через яку більшість пацієнтів помирають у дитинстві, або спостерігається тяжке ураження легеневих судин. Ефективна перев'язка ЛА для обмеження легеневого кровоплину може поліпшити віддалений прогноз.

- З обструкцією легеневого кровоплину (часто клапанний і/або надклапанний ЛС чи атрезія ЛА): якщо немає тяжкої легеневої гіпертензії, є шанс дожити до дорослого віку без хірургічної корекції. Пацієнти із дуже обмеженим легеневим кровоплином у дитинстві можуть потребувати накладання анастомозу за методом Блелока – Тауссіга (Blalock – Taussig), Уотерстона чи Поттса, після раннього дитячого віку – класичного анастомозу за методом Гленна.

Клінічні симптоми та перебіг

Залежно від рівня легеневого кровоплину, наявності чи відсутності ураження легеневих судин і функції шлуночка у пацієнтів можуть спостерігатися різні рівні ціанозу і застійної серцевої недостатності. Толерантність до фізичного навантаження загалом значно знижена, можливі повна атріовентрикулярна блокада, надшлуночкові й шлуночкові аритмії, РСС, інсульт, абсцес головного мозку та тромбоемболічні ускладнення, ІЕ. У хворих із ЗШС без операції Фонтена зазвичай буває ціаноз, а сатурація кисню становить 75–85 %. Обструкція у напрямку аорти, хронічне перевантаження шлуночка об'ємом, регургітація атріовентрикулярного клапана призводять до гіпертрофії передсердь, шлуночкової недостатності і зниження серцевого викиду у відносно ранній період життя.

Методи діагностики

Під час клінічного обстеження виявляють центральний ціаноз, пальці на руках і ногах мають вигляд «барабаних паличок», грудна клітка часто асиметрична, із «серцевим горбом» у ділянці серця. Поширена проблема – сколіоз. Другий тон серця зазвичай не розщеплений, але інші знахідки у процесі аускультативної залежать від супутніх патологічних змін. На підставі ЕКГ можна виявити порушення ритму чи провідності.

Ехокардіографія – це ключовий метод діагностування, який надає інформацію про анатомію і функцію серця під час подальшого спостереження. Основні критерії для діагнозу ЗШС:

- розташування серця та його верхівки у грудній клітці;
 - вісцерально-передсердний, атріовентрикулярний, вентрикулярно-атріальний зв'язки.
- Морфологічна і гемодинамічна інформація щодо всього серця:
- точна анатомія вентрикуло-артеріального зв'язку і його функціонального статусу (особливої уваги надають обструкції в напрямку аорти або ЛА);
 - функція атріовентрикулярного клапана та регургітація;
 - функція/гіпертрофія шлуночка;
 - тип, розмір, кількість, локалізація ДМПП/ДМШП;
 - стан висхідної частини аорти, дуги аорти і низхідної частини аорти для заперечення її коарктації;
 - стан ЛА;
 - візуалізація шунтів (Блелок – Тауссіг, Уотерстон та ін.).

МРТ застосовують як метод візуалізації для визначення екстракардіальної анатомії, а також отримання детальної інформації щодо внутрішньо-серцевої анатомії, кількісного визначення об'єму шлуночків, ФВ і відносного розподілу кровоплину між лівою і правою легенями.

Катетеризація серця потрібна для оцінки гемодинаміки, особливо тиску в ЛА, і транслегеневого градієнта перед втручанням, зокрема перед операцією Фонтена, а також для оцінки стану анастомозів і їх наслідків (стеноз легеневих гілок) та інших судинних аномалій (атріовенозні колатеральні судини, фістули та ін.).

Хірургічне та ендоваскулярне лікування

Питання про інтервенційне лікування, зокрема легенева вальвулотомію, для підвищення легеневого кровоплину в разі тяжкого ЛС є спірним. Якщо клінічна ситуація стабільна, ризик будь-якого типу хірургічного втручання (часто високий) має бути оцінений порівняно з можливими перевагами (табл. 1).

Подальше спостереження

Пацієнти із ЗШС потребують регулярного, щонайменше щорічного, спостереження в спеціалізованому центрі з фізикальним обстеженням, вимірюванням сатурації кисню, лабораторними аналізами (гематологічні показники, рівень заліза, функція нирок тощо), ЕКГ, рентгено- і ехокардіографією, МРТ щонайменш одноразово в дорослому віці й надалі залежно від потреби.

Додаткові питання, що потребують уваги

У пацієнтів із ЗШС здебільшого не буває підвищеного ризику смерті під час виконання вправ, але толерантність до фізичного навантаження значно знижена. Вагітність протипоказана пацієнткам зі значно зниженим легеним кровоплином, або тяжким ураженням судин малого кола кровообігу (синдром Ейзенменгера), або шлуночковою дисфункцією. Народження живої дитини малоімовірно (< 12 %), якщо сатурація кисню < 85 % [35].

Слід уникати комбінованих пероральних контрацептивів через підвищений ризик тромбоемболії та тромбоемболії. Пероральні контрацептиви, які містять тільки прогестоген, і внутрішньоматкові засоби із прогестогеновим покриттям або імпланта-

ційні системи забезпечують надійний захист від вагітності з меншим серцево-судинним ризиком.

Профілактики ІЕ потребують усі пацієнти.

Ведення пацієнтів після операції Фонтена

Операція Фонтена у хворих із серцевими аномаліями з єдиним шлуночком, що функціонує, на сьогодні полягає в розділенні системного і легеневого венозного повернення без субпульмонального шлуночка з приєднанням правого передсердя до ЛА і створенням двоспрямованого cavo-pulmonary анастомозу Гленна. Операцію виконують здебільшого в два етапи [9].

Найліпших ранніх та віддалених наслідків з операційною летальністю < 5 % удається досягнути за низького ЛСО, середнього тиску в ЛА < 15 мм рт. ст., збереженої функції шлуночка, адекватного розміру ЛА, без значущої регургітації атріовентрикулярного клапана та за нормального серцевого ритму [25].

Клінічні симптоми та перебіг

Хоча рівень виживання через 10 років може наближатися до 90 %, існують серйозні гемодинамічні проблеми, які погіршують прогноз після операції Фонтена: прогресивне зниження функції системного шлуночка, регургітація атріовентрикулярного клапана, підвищення ЛСО, дилатація передсердь, легенева венозна обструкція і порушення функції печінки внаслідок хронічної системної венозної гіпертензії [23]. Подальші ускладнення передбачають тромбоемболії в передсердях і ЛА, розвиток легених артеріовенозних мальформацій і системно-пульмональних венозних колатералей.

Після операції Фонтена у більшості пацієнтів стан у період між дитинством і дорослим віком добрий, проте згодом можуть розвинути серцева недостатність, ціаноз, хронічна венозна недостатність і суправентрикулярні аритмії (тахікардія за типом «рі-ентрі», тріпотіння та фібриляція передсердь, фокусна передсердна тахікардія) [15, 20].

Т а б л и ц я 1

Особливі питання і показання до втручання при ЗШС

Особливі питання і показання	Клас ¹	Рівень ²
Тільки у ретельно відібраних пацієнтів після уважної оцінки стану (низький ЛСО, адекватна функція атріовентрикулярного клапана(ів), збережена шлуночкова функція) треба розглядати можливість проведення операції Фонтена	IIa	C
У пацієнтів із підвищеним легеним кровоплином, бажано не в дорослому віці, треба розглядати можливість перев'язування ЛА або підтягування лігатури, накладеної раніше	IIa	C
У пацієнтів із тяжким ціанозом, зниженим легеним кровоплином без підвищеного ЛСО треба розглядати можливість накладання двоспрямованого анастомозу за методом Гленна	IIa	C
У пацієнтів із несприятливим клінічним статусом, якщо немає стандартних хірургічних альтернатив, треба розглядати можливість трансплантації серця або серця і легень	IIa	C

Тут і далі: ¹ Клас рекомендацій; ² рівень доказів рекомендацій.

Білково-дефіцитна ентеропатія з периферійними набряками, плевральним випотом та асцитом — нечасте, але тяжке ускладнення з дуже несприятливим прогнозом (виживання через 5 років — менше 50 %). Діагноз може бути встановлений на підставі низького рівня альбуміну в сироватці крові та підвищеного вмісту α_1 -антитрипсину у випорожненнях [27].

Методи діагностики

Під час клінічного обстеження можна виявити набухання яремних вен, гепатомегалію, що насторожує щодо обструкції Фонтена або недостатності шлуночка. Знахідками на ЕКГ можуть бути атріовентрикулярний ритм або суправентрикулярні аритмії. Плевральний випіт на рентгенографії органів грудної клітки може стати ознакою ентеропатії.

Ехокардіографія надає інформацію щодо функції шлуночків і клапана. Для візуалізації каналу Фонтена зазвичай потрібна чрезштовихідна ехокардіографія або інші методи візуалізації.

Належить щороку призначати загальний аналіз крові, визначати рівень альбуміну в сироватці крові, функцію печінки та нирок і кліренс α_1 -анти трипсину (за підозри на ентеропатію).

МРТ і КТ особливо корисні для оцінки каналу Фонтена, колатералей і легеневи вен (наприклад, обструкції правої ЛА збільшеним правим передсердям).

Для своєчасного виявлення ураження печінки (фіброз, цироз, рак) рекомендовано ультразвукове дослідження і КТ.

Катетеризація серця надає інформацію щодо функції шлуночків і клапана, ЛСО, обструкції Фонтена та аномальних судинних зв'язків. Її доцільно проводити у разі появи незрозумілих набряків, зниження толерантності до фізичного навантаження, вперше виявленої аритмії, ціанозу і кровохаркання.

Медикаментозне лікування

Антикоагулянтна терапія. Застій крові у правому передсерді і порушення коагуляції можуть спровокувати тромбоз і тромбоемболію ЛА. Однак на сьогодні немає достатніх доказів щодо переваг позитивної антикоагулянтної терапії. Терапія антикоагулянтами обов'язкова за наявності тромбу в передсерді, передсердної аритмії або у разі тромбоемболії.

Протиаритмічна терапія. Втрата синусового ритму може прискорити погіршення гемодинаміки. Основний метод лікування — електроімпульсна терапія, оскільки медикаментозне лікування часто неефективне. Ефективними препаратами для запобігання рецидиву можуть бути аміодарон, проте він має багато побічних ефектів, та соталол. Виникнення аритмій повинно спонукати до потреби в оцінці гемодинаміки.

Медикаментозне лікування ентеропатії залишається складним і передбачає обмеження в споживанні солі, дієту з високим вмістом білків, призначення сечогінних препаратів, інгібіторів АПФ (хворі можуть погано переносити), стероїдів, альбуміну, постійне підшкірне введення гепарину, створення фенестрації і, нарешті, вирішення питання про можливість трансплантації.

Хірургічне та ендоваскулярне лікування

У пацієнтів із «невдалою операцією Фонтена» (комбінацією аритмії, яку не вдається контролювати медикаментозно, дилатацією правого передсердя, регургітацією атріовентрикулярного клапана, яка прогресує, погіршенням шлуночкової функції і/або тромбозом передсердя) треба розглянути можливість хірургічного втручання, яке, однак, пов'язане з високою операційною летальністю і подальшою смертністю, потребою в подальшій медикаментозній терапії і в більшості випадків — у імплантації штучного водія ритму серця [24].

Ендоваскулярне втручання може також бути вкрай потрібним у разі обструкції кровоплину або аномальних судинних зв'язків.

Подальше спостереження

Пацієнтів після операції Фонтена треба обстежувати у спеціалізованих центрах щонайменше раз на рік із проведенням ехокардіографії, ЕКГ, аналізу крові та навантажувального тесту. Інтервали між МРТ і ультразвуковим дослідженням або КТ печінки визначають індивідуально. У хворих із виявами комплексу «невдалої операції Фонтена» особливої уваги слід надавати навіть найменшим ознакам обструкції кавопульмонального кровоплину і легеневого венозного повернення, які можуть серйозно впливати на гемодинаміку.

Додаткові питання, що потребують уваги

Пацієнти після операції Фонтена мають значно знижену толерантність до фізичного навантаження. Їм рекомендовано тільки рекреаційні види спорту.

Вагітність можлива в окремих пацієнток за умови інтенсивного моніторингу, зокрема й після пологів. Частота викиднів, особливо у разі ціанозу, вища. Треба відмовитися від інгібіторів АПФ, питання щодо антикоагулянтної терапії залишається складним.

Профілактика ІЕ рекомендована тільки хворим із нещодавною повторною операцією Фонтена (< 6 міс), ціанозом, протезом клапана, залишковим протіканням латки або попереднім ІЕ.

Синдром Ейзенменгера і тяжка легенева артеріальна гіпертензія

Синдром Ейзенменгера — ПВС із первинним великим системно-пульмональним шунтом, який,

своєю чергою, зумовлює тяжке ураження судин малого кола кровообігу і ЛАГ, що призводить до зміни напрямку шунтування крові і центрального ціанозу [44].

Патологічні зміни судин малого кола кровообігу у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера дуже схожі на такі в разі інших форм ЛАГ. Проліферацію монулоклональних ендотеліальних клітин, характерну для ідіопатичної ЛАГ, не підтверджено в разі інших типів ЛАГ.

Класифікацію ПВС, які спричинюють ЛАГ, нещодавно було оновлено. Наразі враховано як клінічні, так і анатомічно-патофізіологічні аспекти [41]. Клінічно вона виявляється:

- синдромом Ейзенменгера;
- патологічними порушеннями з помірним або значним об'ємом шунта зі значною ЛАГ, але без зміни напрямку шунта (без ціанозу);
- малими дефектами з ЛАГ (клінічна картина подібна до такої за ідіопатичної ЛАГ);
- ЛАГ після корекції ПВС, яка збереглася або з'явилася знову (рецидив).

Клінічні симптоми та перебіг

Синдром Ейзенменгера супроводжується ураженням багатьох органів і систем, яке прогресує з часом. Клінічні симптоми: центральний ціаноз, задишка, втомлюваність, кровохаркання, синкопальні стани і правшлуночкова серцева недостатність у пізніх стадіях. Знижена сатурація кисню в артеріальній крові призводить до порушень гемостазу, зокрема до тромбоцитопенії. У пацієнтів підвищений ризик як кровотечі, так і тромбозу, що своєю чергою може зумовити тромбоемболію та інфаркт легень і асоціюється з дисфункцією обох шлуночків і зниженням швидкості легеневого кровоплину [6]. Тривалість життя хворих із синдромом Ейзенменгера менша порівняно із загальною популяцією, однак значно більша, ніж у пацієнтів із ідіопатичною ЛАГ у порівнюваному ФК [11].

Лікування

Пероральні антикоагулянти й антитромбоцитарні засоби показані хворим із фібриляцією передсердь, тромбозом ЛА і низьким ризиком кровотечі (табл. 2). Достатніх даних щодо використання блокаторів кальцієвих каналів на сьогодні немає.

Нещодавно для лікування ЛАГ було схвалено три класи препаратів, дія яких спрямована на модифікацію дисфункції ендотелію. Це простаноїди, антагоністи рецепторів ендотеліну (АРЕ) та інгібітори фосфодіестерази 5-го типу [17, 18, 29].

Трансплантація легень або комбінована трансплантація серця і легень — остання альтернатива для пацієнтів із синдромом Ейзенменгера із ознаками несприятливого прогнозу, проте визначити час для її проведення складно.

Ведення пацієнтів із ціанозом

Причина ціанозу у хворих із ПВС — двоспрямоване або зворотне шунтування крові через анатомічний зв'язок між системним і легеневою колами кровообігу та рівні передсердь, шлуночків або артерій. Пацієнти з ціанозом становлять гетерогенну групу з нормальним чи обмеженим кровоплином у легенях (у разі обструкції в пульмональному вносовому тракті) або підвищеним кровоплином без такої обструкції, що пізніше призводить до розвитку ЛАГ і синдрому Ейзенменгера.

Як компенсаторні механізми для поліпшення постачання кисню до тканин при ціанозі розвиваються вторинний еритроцитоз (фізіологічна відповідь на хронічну гіпоксемію), зміщується праворуч крива дисоціації оксигемоглобіну та збільшується серцевий викид [32]. Наслідок ціанозу і вторинного еритроцитозу — ураження всіх органів і систем, а саме:

- підвищена в'язкість крові, прямо пов'язана з масою еритроцитів [4];
- складні порушення гемостазу — тромбоцитопенія і тромбастенія, зниження активності факто-

Т а б л и ц я 2

Рекомендації щодо цільової терапії ЛАГ при ПВС

Особливі питання і показання	Клас	Рівень
Цільову терапію проти ЛАГ у разі ПВС слід проводити тільки у спеціалізованих центрах	I	C
Пацієнтам із синдромом Ейзенменгера із III ФК за класифікацією ВООЗ потрібно починати терапію АРЕ бозентаном*	I	B
У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера з III ФК за класифікацією ВООЗ треба розглянути потребу в призначенні інших АРЕ, інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу і простаноїдів*	IIa	C
У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера з III ФК за класифікацією ВООЗ можна розглянути потребу в комбінованій терапії*	IIb	C
У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера треба уникати використання блокаторів кальцієвих каналів	III	C

* Нещодавні дані свідчать про доцільність використання АРЕ, таких як бозентан, також у хворих з II ФК з ідіопатичною ЛАГ і ЛАГ, пов'язаною із захворюваннями сполучної тканини, а не у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера. Через явну різницю в перебігу захворювання між цими групами результати не можна просто використати для хворих із ПВС.

рів зсідання крові (фактори II, VII, IX і X), які залежать від вітаміну K і фактора V, підвищення фібринолітичної активності;

- гіперурикемія [34], гіпербілірубінемія з підвищенням ризику утворення жовчних каменів;
- ендотеліальна дисфункція з погіршенням ендотелійзалежної вазодилатації [31];
- хронічна гіпоксемія, підвищена в'язкість крові та дисфункція ендотелію порушують мікроциркуляцію крові і як наслідок — функцію міокарда та інших органів і систем.

Клінічні симптоми та перебіг

Центральний ціаноз виникає внаслідок збільшення кількості відновленого гемоглобіну ($> 5 \text{ г} / 100 \text{ мл}$ крові). Кардіальні симптоми залежать від анатомії і патофізіології ПВС, яка призвела до його розвитку. Смертність пацієнтів із ціанозом значно вища, ніж таких без ціанозу [16]. Предикторами несприятливого прогнозу для хворих із ураженням судин малого кола кровообігу і без такого порушення вважають тромбоцитопенію, тяжку гіпоксію, кардіомегалію і підвищення гематокриту в дитинстві. До пізніх ускладнень належать:

- симптоми підвищення в'язкості крові — головний біль, синкопе, запаморочення, втомлюваність, дзвін у вухах, затьмарене бачення, парестезія пальців рук, ніг і губ, м'язовий біль і слабкість (класифікують як середньої тяжкості, коли заважають деяким видам діяльності, і вважають важкими, якщо гальмують більшість видів діяльності) [32];

- підвищення ризику як тромбозу, так і кровотечі. Кровотеча може бути незначною і припинятися самостійно (кровоточивість ясен, носові кровотечі, утворення синців і менорагія). Кровохаркання, характерне для всіх пацієнтів із синдромом Ейзенменгера, — найпоширеніша ознака великої кровотечі, і зазвичай воно не відображає об'єму внутрішньої крововтрати. До тромбозу, чинниками ризику якого є жіноча стать, низька сатурація кисню, старший вік, дисфункція обох шлуночків і розширені ЛА [6], призводять порушення коагуляції, застій крові в розширених порожнинах і судинах, атеросклероз, дисфункція ендотелію, наявність тромбогенного матеріалу (наприклад, кондуїтів) і аритмії;

- тромбоемболії, зокрема парадоксальна емболія внаслідок надшлуночкових аритмій, імплантації трансвенозних електродів і катетерів, реологічні фактори (мікроцитоз), дисфункція ендотелію і «традиційні» чинники ризику атеросклерозу спричинюють церебрально-васкулярні ускладнення;

- залізодефіцит;
- аритмії — надшлуночкові та шлуночкові;
- інфекційні ускладнення (ІЕ, абсцес головного мозку, пневмонія). Гарячка, пов'язана з появою або зміною характеру головного болю, повинна насторожувати щодо розвитку абсцесу головного мозку;

- дисфункція нирок через функціональні й структурні патологічні зміни в нирках;

- холелітіаз, що може ускладнюватися холециститом/холедохолітіазом;

- ревматологічні ускладнення (подагричний артрит, гіпертрофічна остеоартропатія і кіфосколійоз).

Методи діагностики

Особливої уваги треба надавати симптомам підвищеної в'язкості крові, кровотечі та ішемічним ускладненням. Визначення сатурації кисню належить проводити в стані спокою протягом щонайменше 5 хв, оцінювати толерантність до фізичного навантаження — регулярно, бажано за допомогою тесту з шестихвилинною ходьбою. Лабораторні дослідження повинні передбачати аналіз крові з формулою, коагулограму, визначення середнього об'єму еритроцитів, феритину в сироватці крові (залізо в сироватці, трансферин і сатурація трансферину можуть прислужитися для раннього визначення дефіциту заліза), креатиніну, сечової кислоти в сироватці, BNP або про-BNP, фолієвої кислоти і вітаміну B₁₂ за підвищеного середнього об'єму еритроцита або нормального середнього об'єму еритроцита і низького вмісту феритину в сироватці.

Медикаментозне лікування

- Лікування аритмії у пацієнтів цієї групи дуже складне. Треба намагатися підтримувати синусовий ритм у міру можливості за допомогою медикаментозних препаратів, абляції, штучного водія ритму серця або кардіовертера-дефібрилятора. Медикаментозне лікування ліпше проводити в умовах стаціонару. Належить уникати встановлення трансвенозних електродів.

- Терапевтичну флеботомію потрібно проводити лише у разі симптомів помірною або значною підвищення в'язкості крові (гематокрит $> 65 \%$) і без зневоднення та залізодефіциту. Має бути проведена ізоволюметрична заміна рідини (750–1000 мл ізотонічного розчину NaCl замість 400–500 мл крові).

- Може виникнути потреба в переливанні крові у разі анемії з ознаками підвищення вмісту заліза в еритроцитах (гемоглобін неадекватний порівняно із сатурацією кисню).

- Поповнюють залізо у разі дефіциту його (середній об'єм еритроцита $< 80 \text{ фл}$) під пильним контролем.

- Профілактика тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із ціанозом за допомогою звичайних антикоагулянтів/ацетилсаліцилової кислоти, за сучасними даними, неефективна, до того ж підвищує ризик кровотечі.

- Антикоагулянти показані у разі тріпотіння і фібриляції передсердь (цільовий рівень міжнародного нормалізованого відношення 2 : 2,5; у разі механічного клапанного протезу — вищий).

- Кровохаркання. Коли є інфільтрат, потрібні рентгенографія і наступна КТ органів грудної клітки. Бронхоскопія — це процедура високого ризику для пацієнтів і рідко надає корисну інформацію. Лікуванням передбачено: припинення прийому ацетилсаліцилової кислоти, нестероїдних протизапальних агентів і пероральних антикоагулянтів; лікування гіповолемії й анемії; зниження фізичної активності; стримання сухого кашлю. Може бути потрібна вибіркова емболія бронхіальних артерій у разі рефрактерної легеневої кровотечі/кровохаркання.

- Гіперурикемія (показань до лікування безсимптомної гіперурикемії немає).

- Для лікування гострого подагричного артриту призначають колхіцин, пробенецид і протизапальні препарати перорально або внутрішньовенно, з урахуванням ризику ниркової недостатності й кровотечі. Для профілактики рецидиву застосовують засоби, які сприяють виділенню сечової кислоти (пробенецид), або урикозостатичні агенти (алопуринол).

Подальше спостереження

Усі пацієнти з ціанозом потребують позитивного спостереження (з візитами через 6–12 міс) у спеціалізованому центрі в тісній співпраці з сімейним лікарем. Оцінка передбачає:

- всебічне систематичне обстеження з метою виявлення можливих ускладнень;
- аналіз крові (див. вище);
- роз'яснення стратегій зниження ризику.

Стратегії зниження ризику в пацієнтів з ПВС і ціанозом

Профілактичні заходи — це основа запобігання ускладненням. Потрібно уникати таких станів/занять:

- Вагітність.
- Залізодефіцит і анемія (уникати проведення рутинних, недоречних флеботомій для збереження раніше встановленого рівня гемоглобіну).
- Зневоднення.

- Інфекційні хвороби: щорічна вакцинація проти грипу, пневмовакс (кожні 5 років).

- Куріння, вживання алкоголю і наркотичних засобів.

- Трансвенозна імплантація електродів штучного водія ритму серця і кардіовертера-дефібрилятора.

- Значне фізичне навантаження.

- Перебування у середовищі з підвищеною температурою (сауна, гаряча ванна/душ).

Інші стратегії зниження ризику передбачають:

- Використання фільтра повітря в крапельниці для запобігання повітряній емболії.

- Консультація у кардіолога спеціалізованого центру з лікування ПВС у дорослих щодо прийому будь-якого агента і виконання будь-якої хірургічної/інтервенційної процедури.

- Негайне лікування інфекцій верхніх дихальних шляхів.

- Обережне використання або уникнення агентів, які порушують функцію нирок.

- Вибір належного методу контрацепції.

Додаткові питання, що потребують уваги

Пацієнтам із ПВС і ціанозом рекомендовано фізичні вправи тільки низької інтенсивності. Зазвичай вони добре переносять повітряні подорожі [5], але для зниження ризику рекомендовано уникати стресів, зневоднення, споживання алкогольних напоїв, запобігати тромбозу глибоких вен нижніх кінцівок. Потрібно також уникати різкого підйому на висоту (> 2500 м). Поступове піднімання (наприклад, у вагоні канатної дороги) на висоту до 2500 м може переноситися добре.

Вагітність у пацієнок із ціанозом без легеневої гіпертензії призводить до значних ускладнень у матері та плода. Сатурація кисню > 85 % і рівень гемоглобіну < 200 г/л до вагітності були найліпшими прогностичними чинниками народження живої дитини [35]. Вагітність протипоказана при синдромі Ейзенменгера.

Профілактику ІЕ рекомендують усім пацієнтам.

**Підготували Ю.В. Руденко,
Д.Ш. Січінава, Г.В. Мостбауер**

Література

1. Alghamdi A.A., McCrindle B.W., Van Arsdell G.S. Physiologic versus anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: meta-analysis of individual patient data // *Ann. Thorac. Surg.*— 2006.— Vol. 81.— P. 1529–1535.
2. Bassett A.S., Chow E.W., Husted J. et al. Clinical features of 78 adults with 22q11 deletion syndrome // *Am. J. Med. Genet.*— 2005.— Vol. 138.— P. 307–313.
3. Belli E., Mace L., Ly M. et al. Surgical management of pulmonary atresia with ventricular septal defect in late adolescence and adulthood // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*— 2007.— Vol. 31.— P. 236–241.
4. Broberg C.S., Bax B.E., Okonko D.O. et al. Blood viscosity and its

relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2006.— Vol. 48.— P. 356–365.

5. Broberg C.S., Uebing A., Cuomo L. et al. Adult patients with Eisenmenger syndrome report flying safely on commercial airlines // *Heart.*— 2007.— Vol. 93.— P. 1599–1603.
6. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2007.— Vol. 50.— P. 634–642.
7. Bull K., Somerville J., Ty E., Spiegelhalter D. Presentation and attribution in complex pulmonary atresia // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1995.— Vol. 25.— P. 491–499.

8. Cho J.M., Puga F.J., Danielson G.K. et al. Early and long-term results of the surgical treatment of tetralogy of Fallot with pulmonary atresia, with or without major aortopulmonary collateral arteries // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2002.— Vol. 124.— P. 70–81.
9. De Leval M.R., Kilner P., Gewillig M., Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1988.— Vol. 96.— P. 682–695.
10. Dearani J.A., Danielson G.K., Puga F.J. et al. Late follow-up of 1095 patients undergoing operation for complex congenital heart disease utilizing pulmonary ventricle to pulmonary artery conduits // *Ann. Thorac. Surg.*— 2003.— Vol. 75.— P. 399–410.
11. Diller G.P., Dimopoulos K., Broberg C.S. et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study // *Eur. Heart J.*— 2006.— Vol. 27.— P. 1737–1742.
12. Dodge-Khatami A., Tulevski I.I., Bennink G.B. et al. Comparable systemic ventricular function in healthy adults and patients with unoperated congenitally corrected transposition using MRI dobutamine stress testing // *Ann. Thorac. Surg.*— 2002.— Vol. 73.— P. 1759–1764.
13. Dos L., Teruel L., Ferreira I.J. et al. Late outcome of Senning and Mustard procedures for correction of transposition of the great arteries // *Heart.*— 2005.— Vol. 91.— P. 652–656.
14. Drenthen W., Pieper P.G., Ploeg M. et al. Risk of complications during pregnancy after Senning or Mustard (atrial) repair of complete transposition of the great arteries // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2588–2595.
15. Durongpisitkul K., Porter C.J., Cetta F. et al. Predictors of early- and late-onset supraventricular tachyarrhythmias after Fontan operation // *Circulation.*— 1998.— Vol. 98.— P. 1099–1107.
16. Engelfriet P., Boersma E., Oechslin E. et al. The spectrum of adult congenital heart disease in Europe: morbidity and mortality in a 5 year follow-up period. The Euro Heart Survey on adult congenital heart disease // *Eur. Heart J.*— 2005.— Vol. 26.— P. 2325–2333.
17. Fernandes S.M., Newburger J.W., Lang P. et al. Usefulness of epoprostenol therapy in the severely ill adolescent/adult with Eisenmenger physiology // *Am. J. Cardiol.*— 2003.— Vol. 91.— P. 632–635.
18. Galie N., Beghetti M., Gatzoulis M.A. et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // *Circulation.*— 2006.— Vol. 114.— P. 48–54.
19. Gelatt M., Hamilton R.M., McCrindle B.W. et al. Arrhythmia and mortality after the Mustard procedure: a 30-year single-center experience // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 1997.— Vol. 29.— P. 194–201.
20. Giardini A., Hager A., Pace Napoleone C., Picchio F.M. Natural history of exercise capacity after the Fontan operation: a longitudinal study // *Ann. Thorac. Surg.*— 2008.— Vol. 85.— P. 818–821.
21. Guedes A., Mercier L.A., Leduc L. et al. Impact of pregnancy on the systemic right ventricle after a Mustard operation for transposition of the great arteries // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2004.— Vol. 44.— P. 433–437.
22. Huddleston C.B. The failing Fontan: options for surgical therapy // *Pediatr. Cardiol.*— 2007.— Vol. 28.— P. 472–476.
23. Khairy P., Fernandes S.M., Mayer J.E. Jr. et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery // *Circulation.*— 2008.— Vol. 117.— P. 85–92.
24. Khairy P., Landzberg M.J., Lambert J., O'Donnell C.P. Long-term outcomes after the atrial switch for surgical correction of transposition: a meta-analysis comparing the Mustard and Senning procedures // *Cardiol. Young.*— 2004.— Vol. 14.— P. 284–292.
25. Kim S.J., Kim W.H., Lim H.G., Lee J.Y. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 2008.— Vol. 136.— P. 108–116.
26. Marelli A.J., Perloff J.K., Child J.S., Laks H. Pulmonary atresia with ventricular septal defect in adults // *Circulation.*— 1994.— Vol. 89.— P. 243–251.
27. Mertens L., Hagler D.J., Sauer U. et al. Protein-losing enteropathy after the Fontan operation: an international multicenter study. PLE study group // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1998.— Vol. 115.— P. 1063–1073.
28. Mitropoulos F.A., Kanakis M., Vlachos A.P. et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries: surgical repair in adulthood // *Ann. Thorac. Surg.*— 2007.— Vol. 83.— P. 672–674.
29. Mukhopadhyay S., Sharma M., Ramakrishnan S. et al. Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study // *Circulation.*— 2006.— Vol. 114.— P. 1807–1810.
30. Murthy K.S., Rao S.G., Naik S.K. et al. Evolving surgical management for ventricular septal defect, pulmonary atresia, and major aortopulmonary collateral arteries // *Ann. Thorac. Surg.*— 1999.— Vol. 67.— P. 760–764.
31. Oechslin E., Kiowski W., Schindler R. et al. Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease // *Circulation.*— 2005.— Vol. 112.— P. 1106–1112.
32. Oechslin E. Hematological management of the cyanotic adult with congenital heart disease // *Int. J. Cardiol.*— 2004.— Vol. 97 (suppl. 1).— P. 109–115.
33. Perloff J.K., Rosove M.H., Child J.S., Wright G.B. Adults with cyanotic congenital heart disease: hematologic management // *Ann. Intern. Med.*— 1988.— Vol. 109.— P. 406–413.
34. Perloff J.K. Systemic complications of cyanosis in adults with congenital heart disease. Hematologic derangements, renal function, and urate metabolism // *Cardiol. Clin.*— 1993.— Vol. 11.— P. 689–699.
35. Presbitero P., Somerville J., Stone S. et al. Pregnancy in cyanotic congenital heart disease. Outcome of mother and fetus // *Circulation.*— 1994.— Vol. 89.— P. 2673–2676.
36. Reddy V.M., McElhinney D.B., Amin Z. et al. Early and intermediate outcomes after repair of pulmonary atresia with ventricular septal defect and major aortopulmonary collateral arteries: experience with 85 patients // *Circulation.*— 2000.— Vol. 101.— P. 1826–1832.
37. Redington A.N., Somerville J. Stenting of aortopulmonary collaterals in complex pulmonary atresia // *Circulation.*— 1996.— Vol. 94.— P. 2479–2484.
38. Rosenzweig E.B., Kerstein D., Barst R.J. Long-term prostacyclin for pulmonary hypertension with associated congenital heart defects // *Circulation.*— 1999.— Vol. 99.— P. 1858–1865.
39. Sakazaki H., Niwa K., Echigo S. et al. Predictive factors for long-term prognosis in adults with cyanotic congenital heart disease—Japanese multicenter study // *Int. J. Cardiol.*— 2007.— Vol. 120.— P. 72–78.
40. Schwartz M.L., Gauvreau K., del Nido P. et al. Long-term predictors of aortic root dilation and aortic regurgitation after arterial switch operation // *Circulation.*— 2004.— Vol. 110.— P. II128–II132.
41. Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*— 2009.— Vol. 54.— P. S43–S54.
42. Therrien J., Provost Y., Harrison J. et al. Effect of angiotensin receptor blockade on systemic right ventricular function and size: a small, randomized, placebo-controlled study // *Int. J. Cardiol.*— 2008.— Vol. 129.— P. 187–192.
43. van Son J.A., Danielson G.K., Huhta J.C. et al. Late results of systemic atrioventricular valve replacement in corrected transposition // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*— 1995.— Vol. 109.— P. 642–652.
44. Vongpatanasin W., Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. The Eisenmenger syndrome in adults // *Ann. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 128.— P. 745–755.