

АГАБАБЯН И.Р. МУХАММЕДОВА М.Г. СОЛЕЕВА С.Ш.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ПРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА  
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА



**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ  
УЗБЕКИСТАН**

**АГАБАБЯН И.Р., МУХАММЕДОВА М.Г., СОЛЕЕВА С.Ш.**



**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ВРОЖДЕННЫЕ  
ПОРОКИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО  
ВОЗРАСТА**

Монография

**Sam DTI**  
**axborot-resurs markazi**

**Тошкент 2022**

УДК: 612.171.7

ББК: 54.101

А 23

Агабабян И.Р., Мухаммедова М.Г., Солеева С.Ш.

Хроническая сердечная недостаточность и врожденные пороки сердца у пациентов пожилого возраста [Текст]: Учебное пособие / Агабабян И.Р., Мухаммедова М.Г., Солеева С.Ш. - Тошкент: "QAMAR MEDIA"., 2022. - 184 б.

**Авторы:**

<b>Агабабян И.Р.</b>	к.м.н., доцент, зав.кафедрой внутренних болезней ФПДО СамГМИ
<b>Мухаммедова М.Г.</b>	д.м.н., доцент, зав.кафедрой функциональной диагностики ТашИУВ
<b>Солеева С.Ш.</b>	Ассистент кафедры внутренних болезней ФПДО СамГМИ

**Рецензенты:**

<b>Ташкенбаева Э.Н.</b>	Д.м.н., доцент, зав.кафедрой внутренних болезней №2 СамГМИ
<b>Бекметова Ф.М.</b>	Д.м.н., руководитель отделения функциональной диагностики РСНПМЦК

Данная монография посвящена проблеме врожденных пороков у пациентов пожилого возраста, так как эта проблема малоизученна. Авторами изучены проблемы связанные с хронической сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца.

Монография предназначена для врачей кардиологов, терапевтов, семейных врачей, его можно рекомендовать в обучении врачей-курсантов и интернов терапевтического профиля на факультете последипломного образования.

ISBN 978-9943-7981-3-7

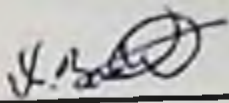
© АГАБАБЯН И.Р., МУХАММЕДОВА М.Г., СОЛЕЕВА С.Ш.. 2022 г.

© "QAMAR MEDIA"., 2022 г.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

«СОГЛАСОВАНО»


Начальник отдела развития  
науки д.м.н., доцент

  
\_\_\_\_\_ Б.О.Худанов  
« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Управления науки  
и образования д.м.н., доцент



  
\_\_\_\_\_ А.Т.Махмудов  
\_\_\_\_\_ 2021 г.

Агабабян И.Р., Мухаммедова М.Г., Солеева С.Ш.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И  
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА  
У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА

(Монография)

«Тасдиқланди»  
УзР Соғлиқни сақлаш  
вазирлиги илмий факультетини  
мувофиқлаштириш Бўлими  
12.10.2021  
81-Р/897

Ташкент-2021

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ВВПС ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА.....</b>	<b>8</b>
<b>ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ .....</b>	<b>15</b>
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ .....</b>	<b>42</b>
<b>СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПРОГНОЗ.....</b>	<b>60</b>
<b>СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ .....</b>	<b>90</b>
<b>ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА.....</b>	<b>116</b>
<b>ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE .....</b>	<b>132</b>

Цель этой монографии - дополнить обсуждаемые или уже установленные, но остающиеся наиболее серьезными аспекты врожденных пороков сердца у подростков, взрослых и вопросы их лечения. Достижения в области медикаментозного и хирургического лечения врожденных пороков сердца произвели революцию в отношении прогнозов для младенцев и детей с пороками сердца, так что все большее число пациентов, в том числе со сложными пороками, достигают подросткового и взрослого возраста. Таким образом, профиль взрослого населения с врожденными пороками сердца (ВПС) меняется, и в будущем у многих возрастных пациентов будут встречаться другие гемодинамические и сердечные проблемы, такие как аритмии, хроническая сердечная недостаточность, хроническая легочно-сердечная недостаточность. Излечение достигается редко, и поэтому обеспечение оптимального ухода зависит от постоянного наблюдения и управления в сотрудничестве с экспертами в этой узкоспециализированной области. Специалисты по ведению ВПС должны обладать глубокими знаниями не только о врожденных пороках сердца и их лечении в младенчестве и детстве, но и об общей медицине. Обучение в области кардиологии для взрослых, включая ишемическую болезнь сердца, также имеет важное значение. Точно так же хирурги должны приобрести опыт и хорошую подготовку, как во взрослой, так и в детской кардиохирургии. Специалисты найдут этот источник информации, весьма актуальный для повседневной клинической практики.

### **Предисловие к серии**

В настоящее время в Европе, по оценкам, насчитывается 4,2 миллиона человек; взрослых с врожденными пороками сердца в настоящее время больше, чем детей (приблизительно 2,3 миллиона). Подавляющее большинство из них не может считаться вылеченными, а скорее имеют хроническое заболевание сердца, которое требует дальнейшего наблюдения и своевременного повторного вмешательства для остаточных или последующих анатомических и/или функциональных нарушений. Пациенты имеют очень особые потребности, и врачи, ухаживающие за ними, нуждаются в квалифицированной подготовке. Поэтому для удовлетворения потребностей этой особой группы населения требуются специальные программы организации здравоохранения и обучения для тех, кто занимается уходом.

Проблемы ВВПС остаются небольшой частью учебных программ по общей кардиологии во всем мире, и детские кардиологи обучаются лечению детей с ВПС и могут, по необходимости, продолжать ухаживать за этими пациентами, когда они перерастут детский возраст.

Очевидно, что существуют и другие проблемы со здоровьем взрослого человека с ВПС, выходящие за рамки педиатрической медицины, с которыми наши пациенты теперь регулярно сталкиваются. Таким образом, взрослые врачи, не имеющие фона опыта лечения ВПС, все чаще участвуют в повседневном ведении пациентов с ВПС.

Специалисты по врожденным порокам сердца должны работать над улучшением системы здравоохранения, чтобы подросткам и молодым взрослым было легче переходить от получения медицинской помощи в детских кардиологических центрах к получению помощи от специалистов по взрослой кардиологии.

Цель этой монографии пролить свет на наиболее значимые аспекты врожденных пороков сердца у подростков и взрослых и их лечения, такие как переход от детского возраста к взрослому, беременность и контрацепция, спорт и физические нагрузки, легочная гипертензия, актуальные вопросы связанные с интенсивной терапией и сердечной недостаточностью.

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

## Вступление

Область изучения врожденных пороков сердца у взрослых (ВВПС) 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.

Эта следующая эпоха будет доминировать над сердечной недостаточностью и аритмией—двумя наиболее распространенными долгосрочными осложнениями и неизбежным исходом для многих пожилых пациентов.

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

Эта книга призвана обобщить наше современное понимание ВВПС СН. Она подробно фокусируется на многочисленных причинах возникновения СН и их патофизиологии. Это также подчеркивает важность прогностической оценки и сопутствующих заболеваний, поскольку каждый пациент уникален и должен рассматриваться индивидуально. Особое внимание уделяется тем областям, где экстремальная физиология представляет собой у каждого больного отдельно причины возникновения СН, такие как системный правый желудочек, например. В следующем разделе обсуждаются многие потенциальные варианты лечения этих пациентов.

Клиницисты и пациенты ВВПС имеют возможность создавать инновационные клинические центры, чтобы исследовать эту новую область, охватывая все ее проблемы и продвигаясь вперед по этому пути врожденных пороков сердца у взрослых.



## **СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ВВПС ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

### **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.

### **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 предпочтение 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 перекрестные 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].

### **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.

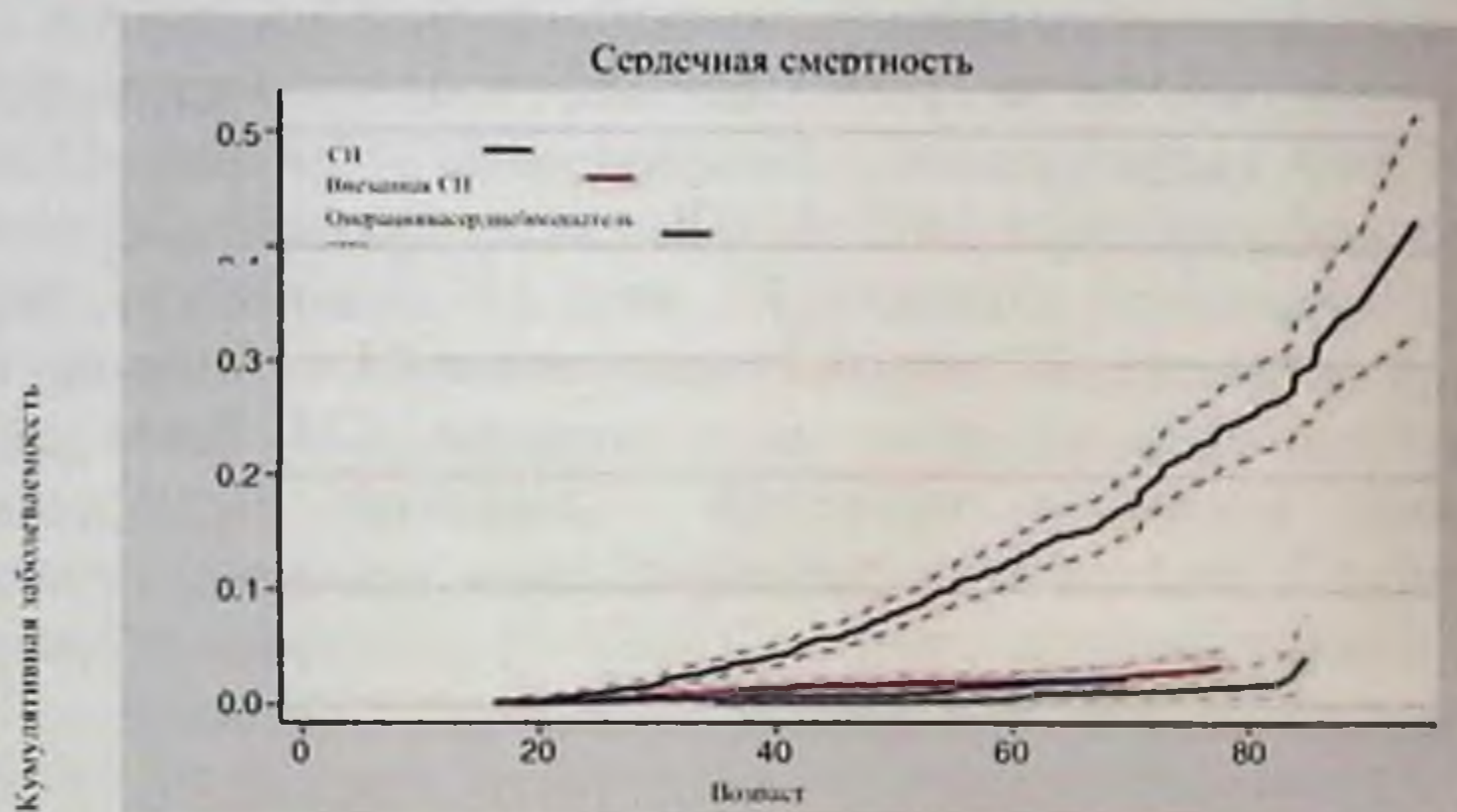


Рис. 1.1 Экспоненциальное увеличение смертности от сердечной недостаточности в разбивке по возрасту по сравнению с другими видами смертности

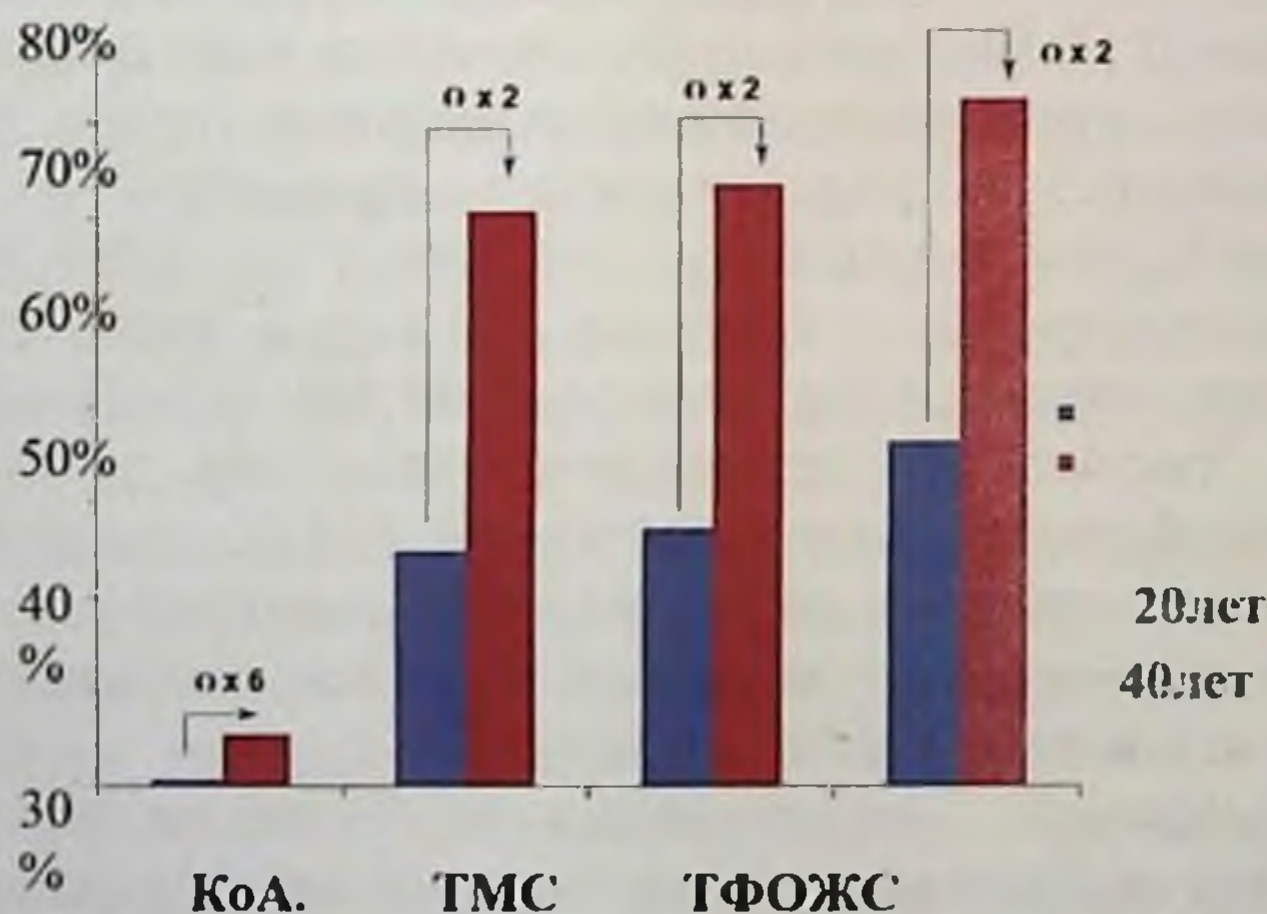


Рис.1.2. Изменение распространенности сердечной недостаточности у пациентов с коарктацией аорты (КоА), транспозицией магистральных артерий (ТМА), тетралогией Фалло (ТФ) и Одножелудочковыми сердцами (ОЖС) в возрасте от 20 до 40 лет. Данные, основанные на данных Норози и соавт. 2006 (Подробнее см. текст).

Рис. 1.2 иллюстрирует резкое увеличение смертности, связанной с СН, в этой популяции, в то время как, например, внезапная сердечная смерть, по-видимому, относительно не влияет на стареющую группу пациентов [12].

Имеются ограниченные данные о точной частоте СН в различных подгруппах пациентов. Норози и его коллеги сообщили о 345 пациентах с СН, обследованных в период с 2003 по 2004 год (рис. 1.3). 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.

### 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.

# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ПРИЧИНЫ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ

## 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.

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].

### 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 СНумФВ [6].

Пациенты с СНсФВ 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 СНпФВ (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].

### **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 перераспределении коллагена, а также чрезмерная деградация 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.

### **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- $\alpha$  (HIF1 $\alpha$ ) 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.

### **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  $\beta$ -окисления с понижением регуляции связывающего жирные кислоты белка и повышением регуляции киназ 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

### **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].

### Нейрогормональная активация

Хотя регуляция сигнала  $\beta$ -адренергических рецепторов, по-видимому, сходна при недостаточности ПЖ и ЛЖ, клинический ответ обоих желудочков на  $\beta$ -адреноблокаторы совершенно различен. При нормальной ПЖ, стимуляция  $\beta$ -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  $\beta_1$ ,  $\alpha_1$  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].

## 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  $dp/dt$  пайк 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].

### 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, вкуче 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  $MVO_2$  [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

### **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 дополнительная проблема плохой сохранности миокарда во время (несколько раз) операции сердечно-легочного шунтирования. Причины возникновения СН в ВВПС суммируются на рис.2.1.

## Генетика

Развитие сердца находится под генетическим контролем, и ВПС сильно зависит от генетических факторов, хотя тератогены и материнские факторы также могут способствовать проявлению болезни. Генетические причины ВПС включают как хромосомные аномалии, так и геномные нарушения.



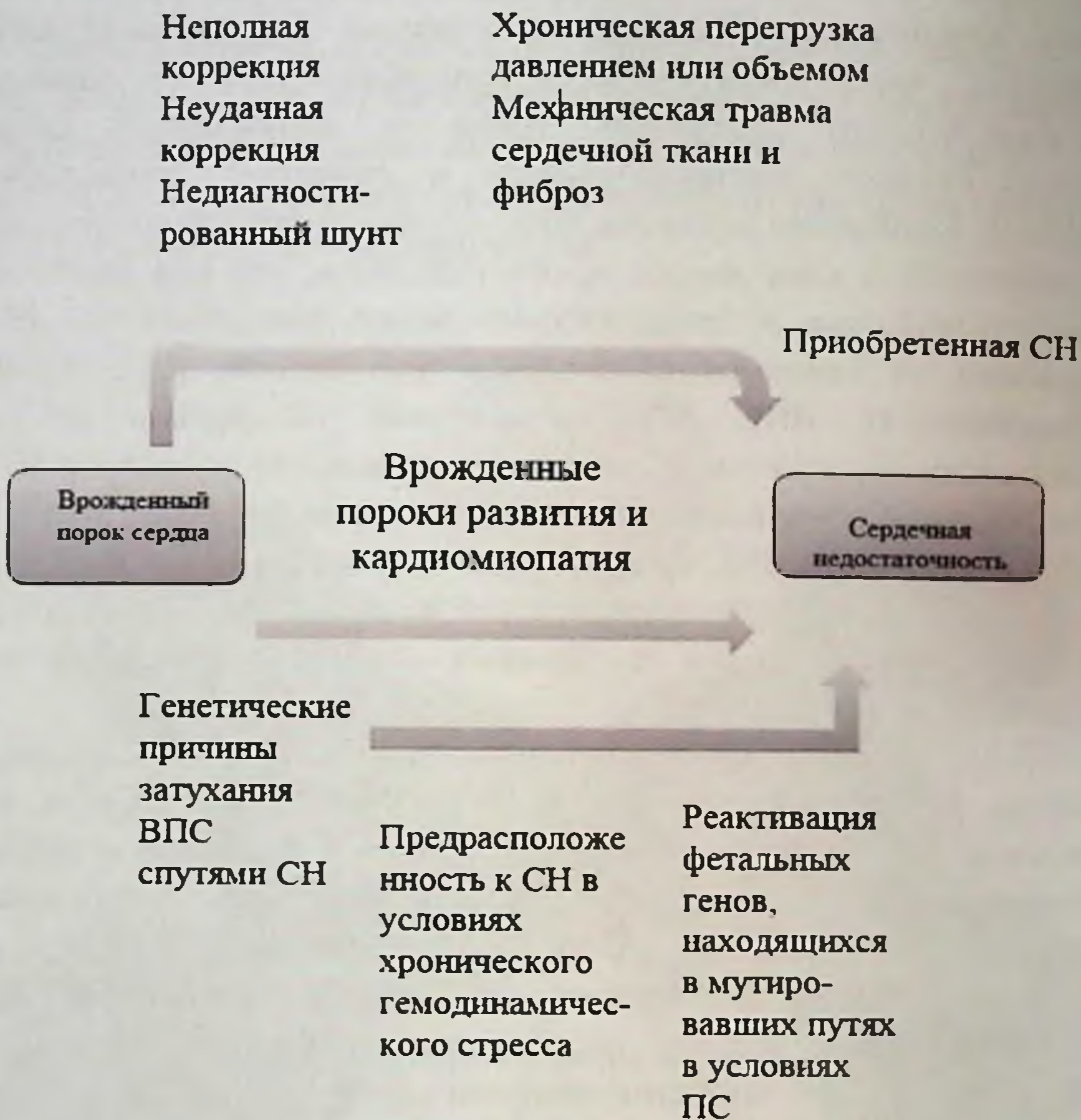
Рис. 2.1 Взаимо-зависимость между множественными причинами дисфункции миокарда у пациентов с ВПС

Семейная дилатационная кардиомиопатия, например, чаще всего иллюстрирует Менделевскую модель наследования. ВПС, напротив, чаще всего является многофакторным со сложным взаимодействием множества генов и окружающей среды, способствующей восприимчивости к развитию структурного дефекта. Глубинные причины ВПС остаются относительно плохо изученными, и хотя долгое время считалось, что она имеет как генетический, так и экологический вклад, эпидемиология ВПС указывает на генетический вклад в большинство ВПС. Общая заболеваемость ВПС была стабильной на уровне 0,8-1,1-живорождений, при этом небольшие изменения в частоте ВПС были связаны с улучшением методов диагностики. Риск рецидива родственных форм ВПС среди братьев и сестер повышен, варьируя от 3,4 для дефектов межпредсердной перегородки (ДМЖПП) до 79,1 для гетеротаксиса в датском национальном когортном исследовании [24].

Хотя повышенная распространенность СН при ВВПС в первую очередь рассматривается как результат перегрузки объема или давления, когда отправной точкой является аномальное сердце, независимый генетический компонент также будет присутствовать. Этот маршрут изображен на фиг. 2.2 с разрешения Фахеда и др. [25] очерчивает чисто генетический компонент, который вызывает как порок развития сердца, так и кардиомиопатию, приводящую к СН, не связанной с гемодинамическим стрессом. Многие из путей, участвующих в развитии сердца в утробе матери, также участвуют в структуре и стабильности миокарда. Поэтому неудивительно, что определенные молекулярные изменения могут вызвать как врожденный порок сердца, так и кардиомиопатию, которая может проявиться позже в жизни, часто в детском возрасте [25].

Последние данные указывают на то, что мутации в саркомерных генах ассоциированы с ВПС в дополнение к кардиомиопатии [26]. Мутации в специфических белковых доменах гена *MYH7* вызывают аномалию Эбштейна в дополнение к кардиомиопатии [27].

Неполная коррекция Неудачная коррекция Недиагности-  
рованный шунт



**Рис. 2.2** Схема гипотетических механизмов, связывающих врожденные пороки сердца с сердечной недостаточностью. Три предполагаемых маршрутов может привести к СН в ВПС: редкие моногенные объекты, которые вызывают обоих ВПС и СН (среднего звена), тяжелые ВПС поражения, при которых приобретенные гемодинамические эффекты ВПС и операции привели к СН (верхнее звено), и наиболее частому сочетанному воздействию комплекса генетики в перекрытии путей и приобретенного стресса, вызванного поражением (нижнее звено).

Интересно, что в первоначальном описании 6% пациентов из когорты с аномалией Эбштейна, дефектом формирования и положения трикуспидального клапана, имели мутации *MUN7*, из которых 75% имели кардиомиопатию левого желудочка [28].

Генетика, лежащая в основе ВПС, определила критические биологические пути, участвующие в ВПС, включая ремоделирование хроматина, сигнализацию Notch, функцию ресничек, структуру и функцию саркомеров и сигнализацию RAS. Предполагается, что эти пути дают прямое представление о механизме развития сердца и дают представление о потенциальных сопутствующих заболеваниях, таких как желудочковая дисфункция, наблюдаемая в условиях мутаций саркомерного и RAS-пути [3]. Потребуется много лет, чтобы установить, как генетические факторы играют определенную роль в функционировании клеток миокарда, и как эти факторы взаимодействуют, чтобы предрасполагать пациента с ВПС с миокардиальной дисфункцией и СН.

### 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 с последствиями, 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).

### 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.

### 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].

### 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. 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, БЛНП встречается чаще, чем БЛНП, особенно в условиях ТФ, дефектов межжелудочковой перегородки, вариантов правого желудочка с двойным выходом, операция Растелли, дефектов межжелудочковой перегородки и порока Эбштейна трехстворчатого клапана. В большинстве случаев БЛНП является осложнением хирургического лечения [40]. Все чаще используются аппаратные методы лечения, направленные на поддержание хронотропной компетентности, сердечной ресинхронизации и предотвращение внезапной смерти [38].

### 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].

## 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 гипофункции" 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 тахиаритмия 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].

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКАХ СЕРДЦА У ВЗРОСЛЫХ

### Введение

Термин сердечная недостаточность (СН) часто применим к взрослым с врожденными пороками сердца (ВВПС) 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 ВВПС 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.

### 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, но только «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 ВВПС. 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.

### 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 VO <sub>2</sub> или процент прогнозируемого пика VO <sub>2</sub>
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

внесклеточного 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].

### 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 внесклеточной 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.

### 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.

### 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.

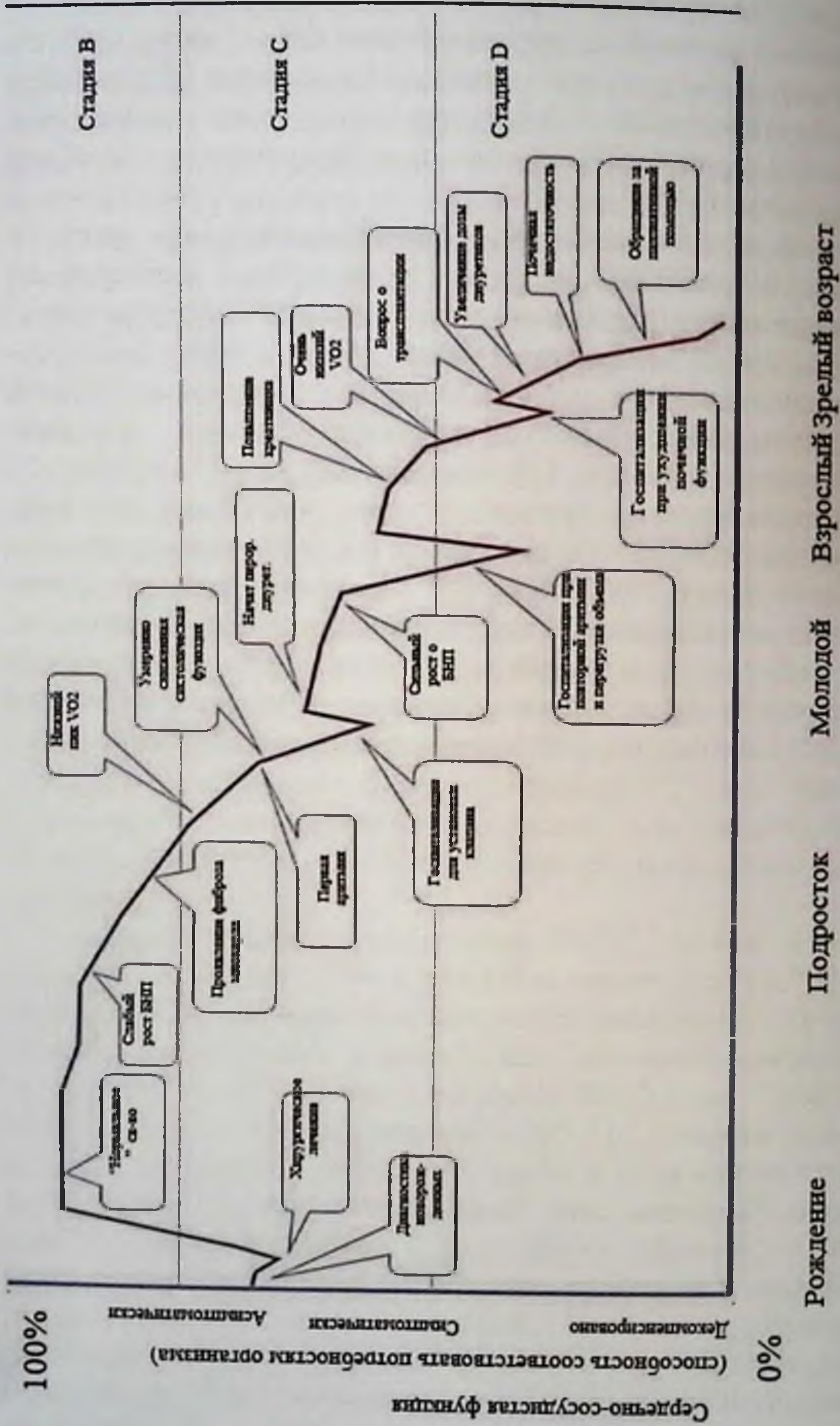


Рис. 3.1 Схематическое представление гипотетических проявлений и событий в течение теоретической жизни пациента.

На рисунке показаны различные стадии СН (стадия бессимптомная, стадия с ранними симптомами, стадия D прогрессирующими симптомами или декомпенсацией; стадия а, 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  $\dot{V}O_2$  при тестировании сердечно-легочной нагрузки

### 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 тахикардию в качестве подходящего критерия для обозначения СН.

### Отказ по Фонтену

Один из вариантов СН, "отказ по Фонтену", заслуживает отдельного рассмотрения. По определению все пациенты фонтена имеют дисфункцию миокарда в виде отсутствия субпульмонального желудочка, а также симптомы венозного застоя, которые неизбежно вытекают из физиологии фонтена. Однако определение всех этих пациентов как имеющих СН не помогает врачам планировать оптимальный уход. В одном исследовании пациентов с одножелудочковым фонтеном СН определяли как сочетание симптомов с системной желудочковой дисфункцией и отличали это от "недостаточности по Фонтену".

когда систолическая функция желудочков была сохранена [62]. Опять же, одна из многих проблем, связанных с этой тактикой, заключается в измерении функции желудочков одного желудочка, но есть важные различия в результатах.

### **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.

### **Диагностические инструменты при сердечной недостаточности с ВПС**

Диагностические инструменты, используемые для диагностики сердечной недостаточности, связанной с ВПС, 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 фонтеном 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 фонтеном, 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-проНПВ) 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.

### **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.

**Вывод**

Таким образом, СН-это непрерывн-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 ВВПС 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.

## СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПРОГНОЗ

### Введение

Популяция взрослых пациентов с врожденными пороками сердца неуклонно растет и стареет, благодаря крупным достижениям в области кардиоторакальной хирургии и детской кардиологии за последние десятилетия. Хотя выживаемость улучшилась и большинство этих пациентов не жалуются, сегодня широко признано, что врожденные пороки сердца поддаются паллиативному лечению, а не излечению. Остаточные или рецидивирующие структурные пороки сердца встречаются часто и могут привести к поздним осложнениям, таким как сердечная недостаточность и ранняя смерть. Поэтому эти пациенты нуждаются в пожизненном наблюдении и уходе в специализированных кардиоцентрах [1]. Для того чтобы адекватно управлять этой быстро растущей популяцией и оптимизировать исходы пациентов, точное прогнозирование имеет первостепенное значение.

Этимология слова «прогноз» восходит к древнегреческой цивилизации и буквально переводится как "предвидение".- Как медицинский термин, он используется для обозначения вероятного течения и исхода болезни. Мы стремимся определить этот прогноз с помощью ряда характеристик пациента и тестов, чтобы сделать индивидуальные прогнозы риска как можно более точными. Таким образом, эта глава структурирована рядом компонентов, которые могут быть полезны для стратификации риска развития сердечной недостаточности и других поздних осложнений у пациентов с ВПС. Несмотря на то, что современные методы прогнозирования и лечения у пациентов с ВПС часто основаны на экстраполированных данных от пациентов с хронической сердечной недостаточностью, эта глава направлена на то, чтобы сосредоточиться на доказательствах, имеющихся у врожденных пациентов.

## История болезни

### Врожденный дефект и коррекционная хирургия

Врожденные пороки сердца могут быть сгруппированы в легкие, умеренные и сложные поражения [2]. Эта классификация важна, поскольку хорошо известно, что выживаемость пациентов со сложным пороком сердца существенно хуже, чем выживаемость пациентов с легким типом порока сердца [3-6]. Пациенты с восстановленным патентованным артериальным протоком или восстановленным дефектом межпредсердной или желудочковой перегородки имеют самую низкую смертность от всех причин, будучи лишь немного выше или даже сопоставимыми с общей популяцией [4, 6, 7]. Напротив, длительная выживаемость пациентов с цианотическим дефектом, фонтенным кровообращением, системным желудочковым сердцем или другими сложными врожденными пороками сердца явно снижается при существенной заболеваемости [4, 5, 8]. Наиболее частой причиной смерти у этих пациентов является хроническая сердечная недостаточность [4].

Среди пациентов с одним и тем же врожденным дефектом при рождении очень важно, какой вид коррекционной операции был выполнен. У пациентов с транспозицией магистральных артерий (ТМА) существуют значительные различия в функции и функциональной емкости желудочков между пациентами с системным правым желудочком после процедуры Мастарда или Сеннинга по сравнению с теми, кто подвергся анатомической коррекции с помощью операции артериального переключения в более позднюю хирургическую эпоху [9]. Следовательно, выживаемость пациентов с ТМА заметно улучшилась [10]. Также предоперационная анатомия может различаться по степени тяжести, и могут присутствовать сопутствующие врожденные поражения в других органах. Например, у пациентов с фонтенным кровообращением предоперационная Анатомия значительно влияет на исходы пациентов, причем наименьшая общая выживаемость наблюдается у пациентов с гипопластическим синдромом левого

сердца [11] и синдромом гетеротаксиса [12]. Наличие сопутствующих поражений, требующих более обширной хирургической коррекции, таких как замена атриовентрикулярного клапана во время коррекции по Фонтену, также связано с более высоким риском заболеваемости и смертности при длительном наблюдении [12].

Среди пациентов с одним и тем же врожденным дефектом послеоперационный этап и сам процесс операции претерпел серьезные изменения за последние десятилетия. Помимо улучшения хирургического опыта и качества послеоперационной помощи, сегодняшние хирургические методы отличаются от тех, что были в прошлом, и адаптированы на основе поздних последствий, которые мы наблюдаем сейчас более чем через три десятилетия после операции. Например, у пациентов с тетрадой Фалло было показано, что более поздний возраст при начальной репарации и использование паллиативного шунта ассоциируются с худшими исходами [13-15]. Корректирующая хирургия теперь редко проводится после первой половины младенчества, и паллиативные шунты почти не используются. Современные стратегии, включающие отказ от использования трансаннулярного пластыря и щадящие подходы к легочным клапанам, могут улучшить прогноз болезни пациентов [15], хотя сравнение затруднено из-за различий в эпохах и отсутствия долгосрочных данных наблюдения за новыми подходами [16]. У пациентов с фонтенным кровообращением общая выживаемость также значительно улучшилась в более поздние хирургические периоды, причем худшие исходы наблюдались у пациентов с атриопульмональным соединением (оригинальная методика) [11, 17] и, вероятно, лучший прогноз - у пациентов с экстракардиальным кондуитом. Пациенты с операцией по Фонтену с более длительным временем шунтирования также имеют повышенный риск смертности [12].

Таблица 4.1 Модифицированная классификация Бетесда

Легкий врожденный порок сердца	Умеренный врожденный порок сердца	Сложный врожденный порок сердца
Невосстанавливаемое ОАП или маленький ДМЖП (не связанные поражения)	Невосстанавливаемые ОАП, ДМЖП, ДВС, ДМЖП (со значительным шунтом)	Врожденная коррекция ТМА
Невосстанавливаемый маленький ДМЖП (не связанные поражения)	ДПЖП (частичный или полный, восстанавливаемый или невосстанавливаемый)	Системный правый желудочек после восстановления по Мастарду / Сепнингу для ТМА
Восстанавливаемый ОАП	ЧАД ЛВ со значимым гемодинамическим шунтом или ПАВ ЛВ	Общий артериальный ствол
Восстанавливаемый ДМЖП Или ДВС без остаточного шунта	Аномалия Эбштейна	Поражения, клапанные или неклапанные
Восстанавливаемый ДМЖП без остаточного шунта	Коарктация аорты	Двойной вход левый желудочек или двойной выход правый желудочек
Легкое врожденное поражение аортального клапана	Умеренное / тяжелое врожденное поражение аорты (подклапанное, клапанное или суправальварное)	Гипопластический синдром левого или правого сердца
Легкое врожденное поражение митрального клапана (несвязанные поражения)	Умеренное / тяжелое поражение митрального клапана (включая перегрузочный клапан)	Митральная или трикуспидальная атрезия
Легкое заболевание легочного клапана	Умеренное / тяжелое поражение легочного клапана или непроходимость	операция Фонтена
	Операция артериального переключения для ТМА	ЛАГ – ВПС
	Восстановленная тетрада Фалло	Синдром Эйзенменгера
	Легочная атрезия с бивентрикулярной репарацией	Цианотичный врожденный порок сердца



*ДМЖП*-дефект межпредсердной перегородки; *ДПЖП*-дефект предсердно-желудочковой перегородки; *ЛАГ-ВПС*-легочная артериальная гипертензия вследствие врожденного порока сердца; *ЧАД ЛВ*-частичный аномальный дренаж лёгочных вен; *ОАП*-открытый аортальный проток; *ООО*-открытое овальное отверстие; *ПОПЖ* путь оттока правого желудочка; *ДВС*-дефект венозносинуса; *ПАВ ЛВ*-полное аномальное впадение легочных вен; *ТМА*-транспозиция магистральных артерий; *ДМЖП*-дефект межжелудочковой перегородки

В заключение следует отметить, что тяжесть врожденного порока сердца зависит не только от типа дефекта, но и от вида корригирующей операции, наличия сопутствующих поражений и хирургической операции. Исходя из этих различий, в таблице 4.1 приводится предложенная модификация первоначальной классификации Бетесда, которая может быть полезна для дальнейшего руководства последующими схемами.

### Генетика

Идентификация генетического синдрома или мутации важна не только потому, что она имеет значение для будущего потомства, но и потому, что специфические генетические вариации связаны с риском развития сопутствующих сердечных осложнений, таких как аритмии и сердечная недостаточность. Например, пациенты с ассоциированным синдромом НКХ2-5 имеют более высокий риск развития атриовентрикулярной блокады и желудочковой дисфункции [18] и даже могут привести к дилатационной кардиомиопатии. ТВХ5-это ген, который участвует в синдроме Холта-Орама, который включает в себя заболевание триовентрикулярных узлов, а также модулирует диастолическую дисфункцию [19]. Мутации МҮН6 ассоциированы с различными формами врожденных пороков сердца, а также с гипертрофической, дилатационной и некомпактной кардиомиопатией [20]. Кроме того, врожденная аномалия сердца как часть генетического синдрома (например, синдром Дауна, Патау, Эдварда, Дигеорга, Тернера, Уильямса-Берена, Нунана или Алагилля) также может включать некардиальные пороки развития [21]. Они могут влиять на периоперационную заболеваемость и могут иметь долгосрочные последствия для развития нервной системы и общего состояния здоровья [22].

## Возраст

Наличие хронической перегрузки давлением или объемом и цианоз, как результат клапанной дисфункции, шунтов или других остаточных поражений, несет в себе долгосрочные эффекты, которые неуклонно увеличиваются с течением времени. Эти эффекты включают дилатацию предсердий и желудочков, дисфункцию, фиброз и другие формы прогрессирования заболевания. Соответственно, наблюдательные исследования показывают, что риск развития сердечной недостаточности и смерти продолжает увеличиваться с возрастом у пациентов с ВПС [4, 23, 24]. Помимо прогрессирования заболевания, самые старые пациенты также происходят из более ранней хирургической эпохи, с соответствующим медианным более поздним возрастом при корректирующей хирургии и, возможно, устаревшими хирургическими методами [5]. Таким образом, самые старые пациенты с ВПС имеют множество факторов риска развития сердечной недостаточности. Однако сильная положительная корреляция между возрастом и возрастом в начальной корректирующей хирургии затрудняет различие их отдельных эффектов и прогнозирование скорости прогрессирования заболевания с возрастом у младенцев, оперированных сегодня по новым методикам..

## Пол

Среди населения в целом продолжительность жизни мужчин меньше, чем у женщин. Ведущие объяснения могут быть классифицированы как социальные/экологические (например, рискованное поведение, курение, алкоголь, убийство, самоубийство) и биологические (например, эффекты эстрогена против тестостерона) [25]. Этот половой разрыв также наблюдается у пациентов с ВПС [26] и в рамках специфических диагностических подгрупп, таких как паллиатив фонтена [11]. Неизвестно, может ли это быть непосредственно переведено из общей популяции или же другие факторы, такие как приверженность к медикаментозной терапии, также играют определенную роль.

### **Предыдущие (повторные) вмешательства**

Пациенты с множественными предыдущими хирургическими или чрескожными повторными вмешательствами чаще наблюдаются в третичном реферальном центре. Эти пациенты, вероятно, представляют собой более сложную врожденную группу и/или находятся в худшем клиническом состоянии с последующим более высоким риском смертности [3]. Множественные предшествующие стернотомии могут присутствовать у пациентов с врожденным заболеванием. И также могут быть фактором риска сами по себе, поскольку они увеличивают риск осложнений во время операции. Тем не менее, абсолютный риск повторной травмы грудины при повторной стернотомии при врожденных пороках сердца невелик [27].

### **Предшествующая сердечная недостаточность или аритмия**

Наличие в анамнезе сердечной недостаточности связано с более высокими показателями смертности, например, у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло [15]. Наличие аритмий в анамнезе также значительно ассоциируется с худшими исходами, такими как возникновение сердечной недостаточности, поздние аритмии или смертность у пациентов с тетралогией Фалло [14, 28], после паллиативных мер по Мастерду [5] и по Фонтену [12, 17]. Связь между ранними аритмиями и сердечной недостаточностью может быть объяснена хирургическим повреждением проводящей системы и послеоперационным рубцеванием. Кроме того, наличие кардиостимулятора было идентифицировано как фактор риска смертности [29]. Имплантация кардиостимулятора у молодых людей с врожденными пороками сердца связана с более высоким уровнем NT-проBNP, более низким пиковым поглощением кислорода и более длительной продолжительностью QRS, что указывает на то, что длительная аномальная венозная активация у пациентов с кардиостимулятором может способствовать прогрессирующей венозной дисфункции и возникновению сердечной недостаточности [30].

### **Использование сердечных препаратов**

Пациенты, которые не используют никаких сердечных препаратов, таких как иАПФ, блокатор рецепторов ангиотензина

(АРА), бета-блокатор, диуретик или антиаритмическое средство, с большей вероятностью находятся в хорошем клиническом состоянии и имеют гораздо более низкий риск развития сердечной недостаточности [23]. Пациенты, которые используют сердечные лекарства, могут иметь в анамнезе сердечную недостаточность или аритмию с последующим более высоким риском рецидива. Кроме того, хроническое применение отрицательных инотропных антиаритмических препаратов может негативно сказаться на функции желудочков. У пациентов после коррекции по Фонтену диуретическая терапия была тесно связана со смертью, трансплантацией [31] или госпитализацией по сердечным причинам [17].

Также отсутствие адекватной медикаментозной терапии может увеличить риск развития осложнений. Во многих центрах всем пациентам с фонтеном регулярно назначают системную антикоагулянтную терапию, чтобы справиться с высоким тромбозмболическим риском из-за низкого кровотока в контуре фонтена, снижения сердечного выброса, возможной обструкции фонтена и предсердных аритмий. Было показано, что пациенты после операции по Фонтену, не получающие тромбопрофилактическую терапию (варфарин или аспирин), несут более высокий риск смерти или трансплантации [31].

### **Клинические симптомы сердечной недостаточности**

Большинство пациентов с ВВПС не имеют никаких жалоб и не очень охотно сообщают о симптомах. Пациенты часто не распознают тонких изменений функционального класса и могут не иметь типичных симптомов сердечной недостаточности. В настоящее время симптомы сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца включают симптомы системной желудочковой недостаточности (усталость, одышка, сухой кашель, снижение толерантности к физической нагрузке, ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, хрипы) и симптомы сублегочной желудочковой недостаточности (усталость, вздутие живота, увеличение массы тела, потеря аппетита, снижение толерантности к физической нагрузке, увеличение абдоминального обхвата) [32]. Клиническая сердечная недостаточность, основанная на анамнезе, обследовании и дальнейших исследованиях, документируется у

22% пациентов с репарацией ТМА по Мастерду, у 32% пациентов с врожденной коррекцией ТМА и у 40% пациентов после операции Фонтена [32]. Раннее распознавание и диагностика клинической сердечной недостаточности очень важны. Функциональный класс Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA) может быть использован для классификации симптомов сердечной недостаточности, причем пациенты, которые сообщают об отсутствии ограничений в обычной физической активности, рассматриваются как функциональный класс NYHA I. Известно, что класс NYHA достоверно ассоциирован с неблагоприятными исходами в общей популяции пациентов с ВВПС [4], а также, например, в подгруппах пациентов с восстановленной тетрадой Фалло [33] и паллиативной Фонтена [34].

### **Физическое обследование**

#### **Клинические признаки сердечной недостаточности**

Признаки системной желудочковой недостаточности при физикальном обследовании у пациентов с ВВПС включают третий или четвертый сердечный звук, латерально смещенный апикальный импульс, базальные потрескивания, отсутствующие звуки дыхания и тупую перкуссию в базальных полях легких. Признаками субпульмональной недостаточности являются повышенное яремно-венозное давление, гепатомегалия, асцит, изъязвление ножки, отек крестца или мошонки [32]. Следует отметить, что аритмии также могут быть первым клиническим проявлением сердечной недостаточности. Кроме того, ухудшение цианоза может наблюдаться у пациентов с внутри-или внекардиальными шунтами или фенестрациями.

#### **Насыщение кислородом**

Пульсоксиметрия регулярно проводится наряду с клиническим обследованием, главным образом в диагностических целях. Однако он также дает прогностическую информацию. Системная десатурация кислорода связана с более высоким риском сердечно-сосудистых событий, смерти или сердечной недостаточности во всей популяции ВВПС [23], а также прогнозирует риск смертности в конкретных подгруппах, таких как

пациенты с синдромом Эйзенменгера [24] и пациенты с процедурой по Фонтену [29].

### Электрокардиография и холтеровское мониторирование

Большинство пациентов с ВВПС имеют аномальные электрокардиограммы (ЭКГ). Поэтому сравнение с предыдущими ЭКГ с целью выявления внутрииндивидуальных изменений морфологии ЭКГ наиболее актуально для выявления прогрессирования основного заболевания с более высоким риском развития нежелательных явлений.

В соответствии с наличием аритмии в анамнезе также потеря синусового ритма при стандартной электрокардиографической оценке является сильным предиктором клинических исходов, например, у пациентов с синдромом Эйзенменгера [24]. Дополнительная оценка аритмий в основном проводится у симптоматических пациентов и может потребовать амбулаторного мониторинга ЭКГ (холтеровского), регистраторов событий или имплантируемых петлевых регистраторов. Было показано, что желудочковая аритмия II степени или большей степени на амбулаторной ЭКГ (которая включает  $\geq 30$  однофокальных или мультифокальных преждевременных желудочковых комплексов в час, нестационарную или устойчивую желудочковую тахикардию) является маркером риска внезапной смерти в некоторых когортах пациентов с восстановленной тетралогией Фалло [35], но не во всех случаях. [15, 36].

Было показано, что увеличение продолжительности QRS связано с возникновением сердечной недостаточности у пациентов с кардиостимулятором [30]. Также у пациентов с восстановленной тетрадой Фалло пролонгированная длительность QRS была предиктором желудочковой тахикардии и смерти [15, 37]; однако были получены противоречивые данные [14].

Хотя в настоящее время выживаемость пациентов после операции артериального переключения для ТМА превосходна, наиболее частой причиной заболеваемости и смертности является обструкция коронарных артерий, которая присутствует у 5-7% выживших. Поэтому всем пациентам с остиальным стенозом, выявленным в детском возрасте, рекомендуется ежегодная оценка

ЭКГ на наличие признаков ишемии (при наличии расширенной визуализации по показаниям).[10].

### **Трансторакальная эхокардиография**

Эхокардиография-это широко доступный, портативный, дешевый и неинвазивный метод визуализации, который играет ключевую роль в клиническом наблюдении за пациентами с ВВПС. Однако качество эхокардиографических измерений сильно зависит от пользователя, а функция и объем желудочков могут быть сложными для оценки у взрослых со сложными врожденными пороками сердца, такими как одножелудочковые сердца или системные правые желудочки [38]. Обзор некоторых важных эхокардиографических предикторов, которые обсуждаются ниже, также представлен на Рис. 4.1.

### **Систолическая функция желудочков**

Систолическая функция желудочков является одним из наиболее важных прогностических параметров, полученных с помощью эхокардиографии в популяции ВВПС. Умеренное или тяжелое нарушение системной функции желудочков (выраженное фракцией выброса менее 40%) является независимым предиктором внезапной сердечной смерти в общей популяции [39]. Это также имеет место в специфических субпопуляциях ВВПС, таких как у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло [40] и у пациентов с системным правым желудочком после процедуры Мастарда [41]. Также было показано, что систолическая функция правого желудочка (или субпульмональной) имеет прогностическое значение, например, в количественном выражении с использованием фракционного изменения площади [42].

Систолическое смещение трикуспидального кольца (ССТК) количественно определяет длительную функцию правого желудочка в М - режиме. У пациентов с гипертензией легочных артерий ССТК часто упоминается как важный предиктор неблагоприятных клинических исходов [43]. Соответственно, у пациентов с синдромом Эйзенменгера одно исследование показало, что ССТК ассоциируется с риском смертности [44]; однако в этой группе пациентов были опубликованы противоречивые результаты [24].

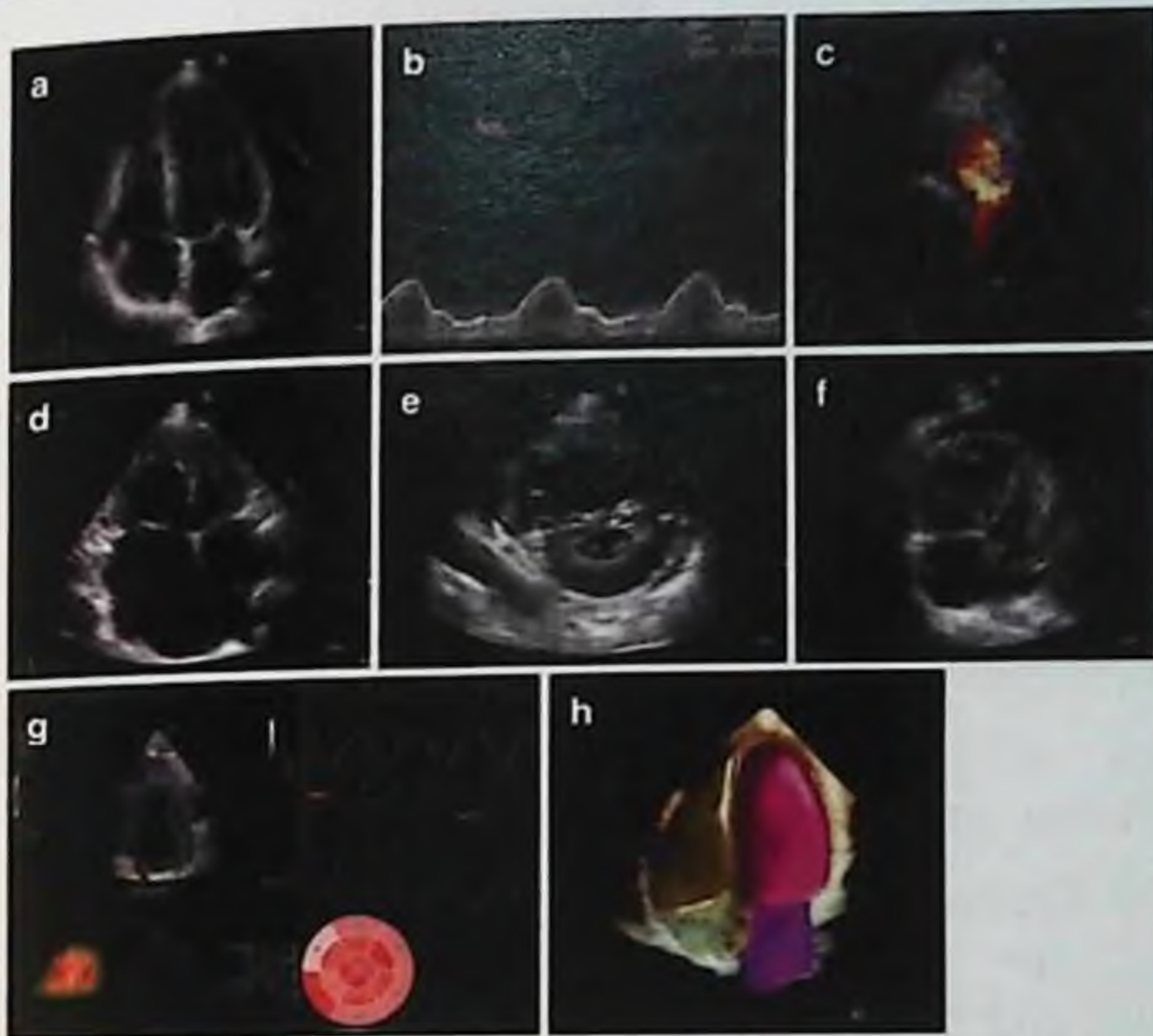


Рис. 4.1 Эхокардиографические предикторы неблагоприятного клинического исхода у больных с ВВПС. (а) измерение фракции выброса левого желудочка с использованием бипланарного метода дисков (модифицированное правило Симпсона) у пациента с коарктацией аорты. (b) незначительное снижение ССТК ( $< 16 \text{ мм}$ ) у пациента с тетралогией Фалло. (с) тяжелая регургитация легочного клапана, визуализируемая с помощью цветового Допплера потока у пациента с тетралогией Фалло. (d) тяжелая дилатация биатриального канала и (е) D-образный левый желудочек у пациента с легочной артериальной гипертензией после хирургического устранения дефекта синусовой вены и частичного аномального возврата легочной вены. (f) перикардальный выпот у пациента с легочной артериальной гипертензией. (g) глобальная продольная деформация левого желудочка, количественно измеренная с помощью спекл-трекинг эхокардиографии. (h) анализ 3D-эхокардиографии с использованием автоматизированного программного обеспечения (модель сердца)

Тем не менее, ССТК не был связан с фракцией выброса правого желудочка, измеренной с помощью магнитно-резонансной томографии сердца (МРТ) у этих пациентов [46], и считается, что картина сокращения системного правого желудочка смещается от продольного к окружному укорочению [47]. Поэтому прогностическая ценность ССТК может быть ограничена в этой группе пациентов. Несмотря на менее частое применение, было обнаружено, что систолическое смещение митрального кольца



(ССМК) ассоциируется с внезапной сердечной смертью и желудочковыми аритмиями у пациентов с восстановленной тетрадой Фалло, даже за пределами фракции выброса левого желудочка [42].

Другими показателями глобальной функции желудочков являются индекс производительности миокарда (Teiindex) и отношение систолической и диастолической длительности. Систолическая и диастолическая длительность были зарегистрированы как независимый предиктор смертности у пациентов с кровообращением по Фонтену и относительно легко поддаются измерению, несмотря на сложную анатомию сердца [48].

### **Расширение (дилатация) желудочков и предсердий**

У пациентов с системным правым желудочком фракция выброса не всегда может быть хорошим показателем систолической функции желудочков из-за частого возникновения регургитации атриовентрикулярного клапана, что парадоксально увеличивает фракцию выброса. В одном исследовании сообщалось, что системный конечный диастолический объем правого желудочка является лучшим параметром для неблагоприятных исходов у пациентов с системным правым желудочком [49]. У пациентов с восстановленной тетралогией Фалло часто используется дилатация правого желудочка во время замены легочного клапана, поскольку считается, что сильно расширенный правый желудочек не способен к обратному ремоделированию.

Сердечная недостаточность может привести к дилатации предсердий вследствие хронической диастолической дисфункции [50]. Несколько исследований показали, что увеличение как левого, так и правого предсердий связано с ухудшением клинического прогноза [51]. У пациентов с легочной гипертензией и у пациентов с синдромом Эйзенменгера было обнаружено, что увеличение площади правого предсердия является сильным предиктором неблагоприятных клинических исходов [43, 44, 52]. Его связь с тяжестью заболевания может быть объяснена неспособностью правого сердца преодолеть высокое легочное давление. В результате давление в правом желудочке и правом предсердии

будет увеличиваться, что часто отражается на увеличении правого предсердия

### **Повреждения шунтов и клапанов**

Допплеровская эхокардиография также может быть использована для выявления повреждений шунтов и оценки тяжести заболевания клапанов. Наличие существенного поражения шунта или гемодинамически значимого остаточного шунта после ДМЖП или репарации ДМЖП важно обнаружить, и может потребовать адекватной визуализации чреспищеводной эхокардиографии, поскольку она влияет на классификацию тяжести порока сердца и стратегию последующего наблюдения [2]. Было сообщено, что наличие претрикуспидального шунта является независимым предиктором смерти у пациентов с Эйзенменгером [24].

Степень стеноза клапанов или регургитации также определяет тяжесть порока сердца [2] и имеет важное значение для регулярной оценки в ходе рутинного эхокардиографического наблюдения за пациентами с клапанной патологией. Например, у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло умеренная или тяжелая регургитация трикуспидального или легочного клапана была связана с повышенным риском внезапной сердечной смерти и аритмий [15].

### **Легочная артериальная гипертензия**

У значительной части пациентов с ВВПС развивается легочная артериальная гипертензия и в конечном итоге синдром Эйзенменгера [53]. Допплеровская эхокардиография может быть использована для оценки легочного давления на основе максимальной скорости трикуспидальной регургитации (вместе с оцененным давлением правого предсердия, основанным на диаметре нижней полой вены и коллапсе) или максимальной и конечной диастолической скорости легочной регургитации. Длительная перегрузка давлением правого желудочка может привести к прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности. Поэтому неудивительно, что повышенное легочное давление сильно свидетельствует о плохом прогнозе, и

важно регулярно следить за систолическим давлением и функцией правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией, чтобы своевременно обнаружить дальнейшее ухудшение.

Перикардальный выпот может развиваться у пациентов с повышенным давлением наполнения правой стороны сердца [54]. У пациентов с легочной артериальной гипертензией перикардальный выпот является наиболее широко документированным параметром, который, как известно, имеет прогностическое значение [43]. В многоцентровом исследовании, включавшем пациентов с синдромом Эйзенменгера, у 9,2% пациентов наблюдался перикардальный выпот. Было установлено, что наличие перикардального выпота является сильным предиктором смертности от всех причин, даже после корректировки на другие факторы риска, такие как возраст, класс NYHA, претрикуспидальный шунт, синусовый ритм и насыщение кислородом [24].

Еще одним специфическим прогностическим параметром при легочной артериальной гипертензии является сдвиг перегородки во время систолы из-за повышенного давления в правом желудочке [52], который также известен как "D-знак", видимый на эхокардиографии.

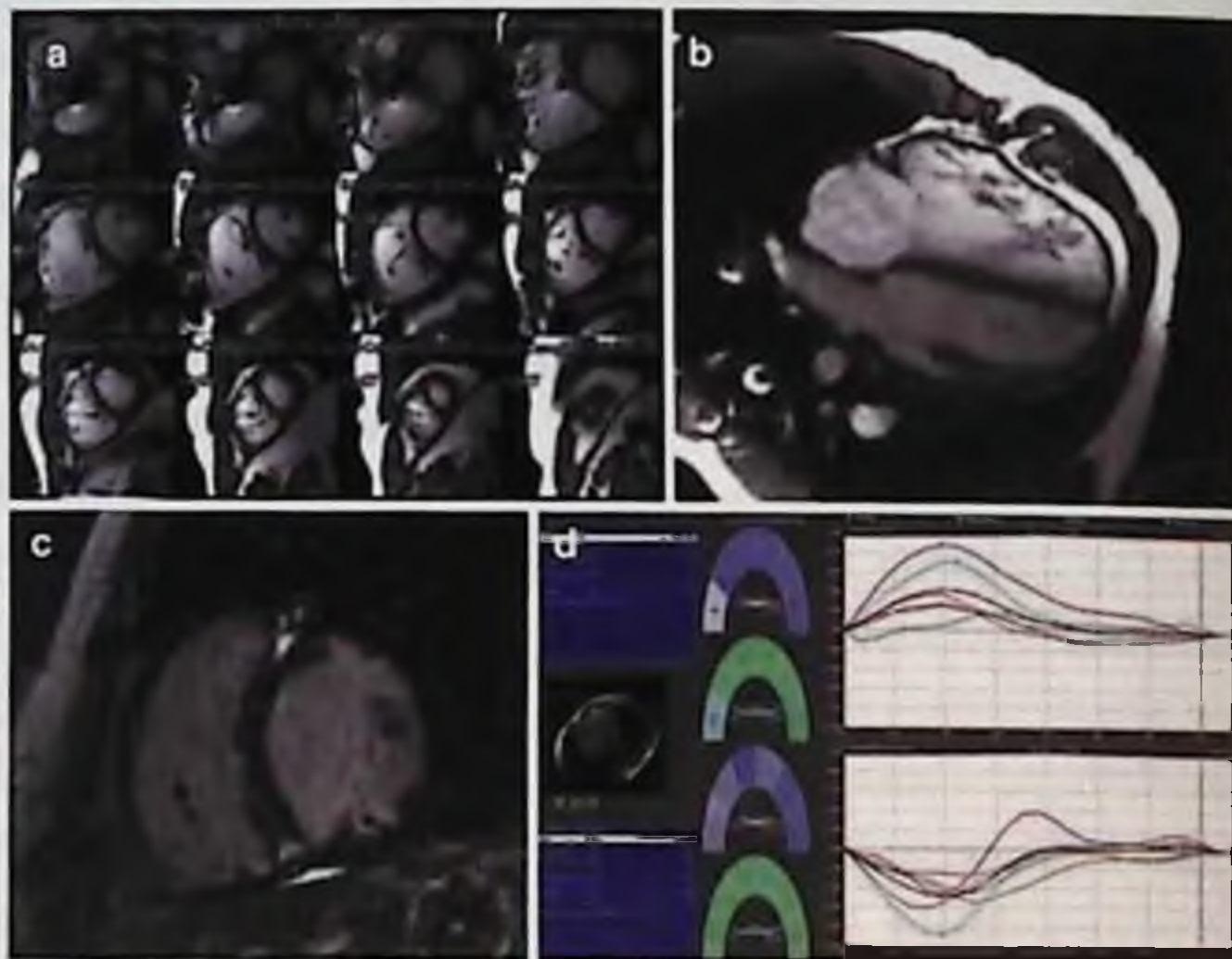
### **Новые эхокардиографические методы**

Спекл-трекинговая эхокардиография - это метод, который может быть использован для получения функции желудочков на основе количественной оценки деформации миокарда (деформации) и смещения миокарда по скорости смещения (скорости) с высоким временным разрешением [55, 56]. Одно исследование показало, что системная двумерная продольная деформация правого желудочка была связана с неблагоприятными клиническими исходами, такими как смерть, аритмии и увеличение класса NYHA у пациентов с системным правым желудочком [45]. У пациентов с тетралогией Фалло продольное напряжение левого желудочка было связано с внезапной сердечной смертью или опасными для жизни аритмиями и ассоциировалось с более высоким классом NYHA [42].

Трехмерная (3D) эхокардиография является отличным методом визуализации для визуализации сложных врожденных анатомий, и этот метод значительно улучшился за последние годы. К сожалению, он до сих пор не получил широкого распространения и в основном опирается на ручной ввод, что делает его трудоемким эхокардиографическим методом. Было разработано новое программное обеспечение для автоматического анализа 3D-изображений, чтобы сократить время анализа и сделать его более выполнимым для рутинных практик. Было показано, что это новое программное обеспечение позволяет измерять объем левого предсердия, объем левого желудочка и фракцию выброса левого желудочка в сильном согласии с измерениями СМР [57, 58], а также в определенных подгруппах, таких как пациенты с болезнью двустворчатого клапана аорты [59]. 3D-эхокардиография может значительно способствовать стратификации риска ВВПС пациентов в будущем, когда качество изображения еще больше улучшится.

### **Кардиальная магнитная резонансная томография**

Сердечная магнитная резонансная томография (СМР) обычно принимается в качестве эталонного стандарта, когда речь заходит об измерении объема, массы и фракции выброса, как правого, так и левого желудочка. СМР также имеет свои ограничения, такие как более высокая стоимость, меньшая доступность и ограниченная способность сканировать пациентов с помощью внутрисердечных устройств, но это очень полезно, когда эхокардиография не может обеспечить изображения достаточного качества или когда эхо-измерения являются пограничными или неоднозначными [53, 60]. Поэтому СМР очень подходит для пациентов со сложными врожденными аномалиями, у которых часто трудно получить хорошие эхокардиографические изображения анатомии сердца. Графическая иллюстрация предикторов СМР, которые обсуждаются ниже, приведена на рис.4.2.



**Рис. 4.2** Параметры магнитно-резонансной томографии сердца, которые, как сообщается, имеют прогностическое значение у пациентов с ВВПС. (а) фракция выброса левого и правого желудочков, измеренная с помощью многосрезной короткоосевой кино съемки у пациента с врожденным стенозом аорты (b) дилатация правого желудочка и выраженная трабекуляризация, визуализируемые на четырехкамерном изображении у пациента с тетралогией Фалло (с) позднее повышение уровня гадолиния в точках введения правого желудочка (d) отслеживание особенностей для получения регионального и глобального напряжения левого желудочка у пациента с тетралогией Фалло.

### Функция и объем желудочков

В соответствии с исследованиями, которые оценивали функцию желудочков при эхокардиографии, производная фракция выброса является сильным предиктором смертности или неблагоприятных сердечных событий в нескольких подгруппах пациентов с ввпс, включая пациентов с системным правым желудочком, восстановленной тетралогией Фалло, синдромом Эйзенменгера и легочной гипертензией [45, 61-63]. Кроме того, более высокие конечные диастолические объемы желудочков независимо связаны с более высоким риском смертности у пациентов с Фонтенной циркуляцией [64] и у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло [62].

## Миокардиальный фиброз

С помощью метода повышения гадолиния в СМР можно обнаружить рубцевание и фиброз миокарда. Повышенное позднее повышение уровня гадолиния в левом желудочке у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло связано с дисфункцией миокарда и связано с неблагоприятными исходами после коррекции по возрасту [65]. Считается также, что наличие позднего усиления гадолиния, расположенного в точках введения правого желудочка, отражает более прогрессирующее заболевание и плохой прогноз у пациентов с тетралогией Фалло и у пациентов с легочной артериальной гипертензией [66]. Таким образом, фиброз миокарда, количественно определяемый поздним усилением, может быть ценным дополнительным инструментом для стратификации риска. T1-картирование миокарда-это относительно новый метод, который способен обнаружить диффузный фиброз, отраженный длительным временем T1, и определить внесклеточный объем [67]. У пациентов с системным правым желудочком после коррекции ТМА более высокие внесклеточные объемы септала коррелируют с другими прогностическими параметрами, такими как уровень NT-proBNP и хронотропный индекс во время КПТФН (кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой) [68], что позволяет предположить, что он может иметь прогностическое значение у этих пациентов.

## Визуализация деформаций

Метод визуализации деформаций, доступный в СМР, известен как отслеживание объектов. Продольная и Окружная глобальная функция левого желудочка, измеренная методом отслеживания признаков, тесно согласуется с теми же параметрами, измеренными методом спекл-трекинга. Кроме того, было показано, что параметры отслеживания функций правого желудочка связаны с физической нагрузкой у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло, что позволяет предположить, что он может быть полезен в качестве прогностического параметра [69]. Также было обнаружено, что диссинхрония левого желудочка, оцениваемая с помощью визуализации деформации миокарда, ассоциируется с неблагоприятными исходами у пациента с восстановленной тетралогией Фалло [62]. Однако были получены противоречивые результаты по измерениям деформации у пациентов с

восстановленной тетралогией Фалло, которые не показали никакой связи между измерениями деформации и ухудшением функции левого и правого желудочков [70]. Следовательно, необходимы дополнительные исследования, чтобы доказать прогностическую ценность этой многообещающей новой методики.

### **Компьютерная томография сердца**

Компьютерная томография (КТ) ангиография имеет очень высокое пространственное разрешение и поэтому может надежно оценить размер аорты и небольшую сосудистую сеть сердца. Поэтому пациенты с внутренним более высоким риском дилатации аорты и в конечном итоге рассечения аорты, такие как пациенты с двустворчатым аортальным клапаном, синдромом Марфана или мутацией SMAD3, нуждаются в последующем наблюдении с помощью компьютерной томографии сердца для своевременного выявления любого прогрессирования дилатации аорты [71]. Отношение площади восходящей аорты к высоте более  $10 \text{ см}^2 / \text{м}$  независимо ассоциируется с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном [72].

Тем не менее в общей популяции пациентов с ВВПС серийные КТ-измерения сердца малопривлекательны из-за необходимости высоких доз ионизирующего излучения и поэтому не находят широкого применения для стратификации риска у пациентов с ВВПС [53]. Однако по мере старения популяции взрослых с врожденными пороками сердца в этой популяции может начаться развитие ишемической болезни сердца, что, возможно, расширит роль КТ-ангиографии в последующем наблюдении и стратификации риска пожилых пациентов с ВВПС в будущем.

#### **4.1 Кардиопульмональные тесты с физической нагрузкой**

Кардиопульмональное тестирование физических нагрузок (КПТФН) состоит из оценки непереносимости физических нагрузок и вентиляционного газообмена во время физических нагрузок и может рассматриваться как часть регулярного наблюдения за пациентами с ввпс. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется нарушением сердечного выброса в ответ на физические нагрузки, и поэтому КПТФН широко используется в

клиническом наблюдении за развитием сердечной недостаточности у пациентов с ВВПС [73].

### Пиковое поглощение кислорода

Пиковое поглощение кислорода (пик  $VO_2$ ) является одним из наиболее важных показателей для количественной оценки физической работоспособности [74]. Пик  $VO_2$  уменьшается как у симптоматических, так и у бессимптомных пациентов ВВПС [75], причем самый низкий пик  $VO_2$  обнаруживается при синдроме Эйзенменгера и других цианотических больных [76]. Большинство пациентов с кровообращением по Фонтену не достигают  $>80\%$  прогнозируемого пика  $VO_2$ , независимо от типа операции по Фонтену [17]. Более низкий пик  $VO_2$  связан с более высоким риском госпитализации или смерти [75], развитием сердечной недостаточности и независимо предсказывает смертность [76], указывая на то, что он является мощным прогностическим инструментом во всей популяции ВВПС. Исследования в конкретных популяциях ВВПС, такие как тетралогия Фалло, транспозиция магистральных артерий (ТМА), скорректированная процедурой переключения предсердий, и аномалия Эбштейна, сообщают о сопоставимых результатах в отношении прогностической значимости пика  $VO_2$  [37, 77, 78]. Пик  $VO_2$  также может быть пригоден для оценки периоперационного риска у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло, перенесших хирургическое протезирование легочного клапана [79].

У пациентов с кровообращением по Фонтену были получены противоречивые результаты относительно прогностической способности пика  $VO_2$ . Некоторые исследования выявили повышенный риск смертности или заболеваемости у пациентов с более низким пиком  $VO_2$ , даже независимо от других факторов риска [80]. Другие предполагают, что нарушение пика  $VO_2$  в циркуляции фонтена возникает не из-за недостаточности одножелудочковой циркуляции, а из-за внутренней неспособности адекватно реагировать на физические нагрузки и поэтому не имеет никакой прогностической способности [17].



### Эффективность вентиляции

Эффективность вентиляции может быть выражена наклоном минутной вентиляции по отношению к производству  $\text{CO}_2$  ( $\text{VE}/\text{VCO}_2$ ), оцененному во время КПТФН. Повышенный наклон  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  ( $>30$ ) указывает на несоответствие легочной вентиляции и перфузии из-за адекватной вентиляции, но плохую перфузию из-за неспособности сердца адекватно увеличить сердечный выброс во время физической нагрузки. В общей популяции ВВПС было обнаружено, что более высокий наклон  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  связан с более высоким риском смертности; однако эта ассоциация была отрицательна после корректировки на пик  $\text{VO}_2$  [76]. Тем не менее, исследования, в которых изучались конкретные диагностические подгруппы, такие как тетралогия Фалло, кровообращение по Фонтену и ТМА, скорректированные с процедурой Мастарда или Сеннинга, показали, что наклон  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  независимо предсказывал госпитализацию, связанную с сердечной недостаточностью, или смерть, связанную с сердечной недостаточностью [37, 78]. Комбинированная интерпретация наклона  $\text{VE}/\text{VCO}_2$  вместе с пиком  $\text{VO}_2$  может еще больше повысить точность прогнозов риска.

### Резерв сердечного ритма

Хронотропная реакция-это способность сердца реагировать на физические нагрузки, увеличивая частоту сердечных сокращений. Большинство исследований используют неспособность достичь  $\geq 80\%$  резерва сердечного ритма как отсечение хронотропной некомпетентности [81]. В большой когорте из 727 пациентов хронотропная некомпетентность присутствовала у 62% пациентов и была связана с тяжестью симптомов сердечной недостаточности, выраженной по классу NYHA [82]. Резерв сердечного ритма и пиковая частота сердечных сокращений являются одновременно предикторами госпитализации или смертности в общей популяции [82]. Резерв сердечного ритма у пациентов с фонтенным кровообращением является сильным прогностическим параметром для прогнозирования смертности или трансплантации сердца, независимо от возраста, типа операции по Фонтену и применения антиаритмических препаратов. Однако прогностическая ценность резерва сердечного ритма в этой популяции, по-видимому, уступает

другим неидентифицированным факторам риска, таким как признаки и симптомы сердечной недостаточности, не тотальный кавопульмональный тип кровообращения по Фонтену и наличие в анамнезе клинически значимой аритмии [17]. Также у пациентов с аномалией Эбштейна было показано, что резерв сердечного ритма является значимым предиктором неблагоприятных исходов [77].

### Другие прогностические параметры

В дополнение к наиболее ясным прогностическим параметрам, как уже упоминалось ранее, есть еще несколько параметров КПТФН, которые могут иметь прогностическое значение. Пиковая нагрузка (Ватт) как мера физической мощности относительно легко получить по сравнению с пиковой  $VO_2$ , так как никаких измерений газообмена не требуется. Таким образом, пиковая нагрузка может быть легче использована в повседневной клинической практике. Несмотря на менее обширные исследования, было показано, что пиковая нагрузка связана с более высоким риском смертности у пациентов с системным правым желудочком из-за врожденной коррекции ТМА или скорректированной процедурой переключения предсердий [49]. Кроме того, снижение сатурации более чем на 5% во время физической нагрузки является предиктором смертности от всех причин в общей популяции [76], а более низкий пик систолического артериального давления при физической нагрузке связан с повышенным риском неблагоприятных сердечных исходов у пациентов с системным правым желудочком [49].

### Биомаркеры

#### Стандартные лабораторные испытания

Основные лабораторные исследования должны проводиться у врожденных больных с подозрением на сердечную недостаточность, которые включают полный анализ крови, железа, функции почек, печени, белка и альбумина, а также функции щитовидной железы [32]. Анемия не является редкостью у пациентов с ВВПС и связана с втрое более высоким риском смерти. Низкий MCV и использование диуретиков связаны с наличием анемии этих пациентов, что позволяет предположить, что истощение железа и синдром сердечной недостаточности играют

определенную роль в ее патогенезе. Дефицит железа также был напрямую связан с неблагоприятными исходами у пациентов с синдромом Эйзенменгера [83], и заместительная терапия железом может даже улучшить физическую работоспособность у этих пациентов [84].

Нарушение функции почек чаще наблюдается у пациентов с цианотической болезнью сердца и связано с худшим прогнозом. Например, пациенты с послеоперационной почечной недостаточностью или более высоким уровнем креатинина имеют значительно более неблагоприятный исход [12]. Дисфункция печени наиболее часто регистрируется у пациентов с несостоятельным контуром Фонтена и, как известно, оказывает прямое влияние на заболеваемость и смертность. Оценка MELD-XI, рассчитанная на основе креатинина и общего билирубина, которая первоначально была разработана для пациентов с терминальной стадией заболевания печени, также предсказывает сердечную смертность и трансплантацию у пациентов с кровообращением по Фонтену [85].

Пациенты с кровообращением по Фонтену, у которых развивается белковая энтеропатия (БЭП), диагностируемая по энтеральной потере альфа-1-антитрипсина или наличию низкого уровня сывороточного общего белка/альбумина в дополнение к персистирующему или прерывистому отеку, особенно подвержены высокому риску смерти [12, 31]. БЭП трудно поддается лечению, однако с учетом последних достижений 5-летняя выживаемость после постановки диагноза БЭП улучшилась с 50 до 88 лет% [86].

### Натрийуретические пептиды

У пациентов с сердечной недостаточностью натрийуретические пептиды являются прочно установленными прогностическими инструментами. Нейрогормональная активация натрийуретической, эндотелиновой, симпато-адренергической и ренин-альдостероновой систем также происходит при всех типах врожденных пороков сердца [87]. Накопленные данные показывают, что N-терминальный натрийуретический пептид ПРО-В-типа (NT - proBNP) связан с тяжестью заболевания и что он полезен для стратификации риска у пациентов с клинически стабильным ВВПС, даже за пределами условных маркеров риска

[23, 88]. Интересно, что нормальные уровни NT-proBNP (<14 пмоль / л) могут точно исключить риск смерти и сердечной недостаточности с высокой отрицательной прогностической ценностью [23]. Поэтому все больший интерес вызывают натрийуретические пептиды, которые в настоящее время предлагаются в качестве компонента клинического обследования пациентов с ВВПС [32]. Пока нет опубликованных данных, подтверждающих, что изменения в натрийуретических пептидах с течением времени могут быть использованы в качестве маркера исхода; однако данные пациентов с приобретенной сердечной недостаточностью свидетельствуют о том, что прогрессирование заболевания связано с существенными изменениями NT-proBNP с течением времени [89]. Таким образом, в позиционном документе рабочей группы по врожденным порокам сердца взрослых и Ассоциации сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов говорится, что двукратное увеличение исходного уровня NT-proBNP в течение 6 месяцев рассматривается как значительное увеличение, указывающее на необходимость оптимизации медикаментозной терапии сердечной недостаточности [32].

### Новые биомаркеры

Биомаркеры, отражающие другие патофизиологические механизмы, участвующие в синдроме сердечной недостаточности, такие как высокочувствительный тропонин-Т (hs-TnT) и фактор роста-дифференцировки 15 (GDF - 15), также связаны с возникновением сердечной недостаточности у пациентов с ВВПС. В проспективной когорте из 595 пациентов с умеренным и комбинированным ВВПС повышенные уровни hs-TnT (>14 нг/л, 8% пациентов) и GDF-15 (>1109 нг/л, 15% пациентов) могли бы предсказать исходы у пациентов с повышенными уровнями NT-proBNP, что свидетельствует о потенциальной пользе мульти-маркерного подхода [23]. Другими перспективными новыми сердечными маркерами являются ширина распределения эритроцитов, галектин-3 и ST-2, но продольные исследования у пациентов с ВВПС пока недоступны.

## Катетеризация сердца

У пациентов с ВВПС катетеризация сердца обычно выполняется для решения конкретных анатомических, диагностических или физиологических вопросов или для вмешательства. В некоторых исследованиях сообщалось, что гемодинамические переменные являются предикторами клинического исхода. Как было более подробно описано выше, наличие легочной артериальной гипертензии является важным предиктором смертности [90]. Также у пациентов с кровообращением по Фонтену в качестве факторов риска смертности были определены повышенное предоперационное давление в легочной артерии [91], повышенное давление по Фонтену, портальная гипертензия [29] и повышенное давление в правом [31] и левом предсердиях [12].

## Стратификация риска при беременности

Хотя многие женщины с заболеваниями сердца могут находиться в стабильном клиническом состоянии, беременность связана с существенными гемодинамическими изменениями, которые несут повышенный риск сердечных осложнений. На риск развития осложнений сильно влияет тип порока сердца и наличие остаточных очагов поражения. Модифицированная классификация Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), по-видимому, является наиболее точным инструментом прогнозирования этих рисков [92]. Он стратифицирует пациентов на основе их основного диагноза на четыре группы: от пациентов с очень низким риском (mWHO I) до пациентов с высоким риском, у которых беременность считается угрожающей жизни и поэтому противопоказанной (mWHO IV) [93]. Беременность противопоказана (mWHO IV) женщинам с легочной гипертензией, выраженным цианозом, сниженной функцией левого желудочка, предшествующей перипартальной кардиомиопатией с неполным восстановлением, симптоматической обструкцией тракта оттока левого желудочка и пациентками Марфана с расширенным корнем аорты.

Наиболее часто встречающимися осложнениями являются сердечная недостаточность и аритмия. Сердечная недостаточность наблюдалась у 13% пациенток в регистре беременности и

сердечных заболеваний (ROPAC), большом Всемирном регистре пациентов с сердечными заболеваниями, становящихся беременными. Сердечная недостаточность чаще возникала в конце второго триместра и около родов. В группе повышенного риска находились пациентки с кардиомиопатией или с сердечной недостаточностью до беременности [94]. Хотя суправентрикулярная эктопия и суправентрикулярная тахикардия часто наблюдаются у нормальных беременных женщин, мерцательная аритмия или трепетание предсердий встречаются очень редко. В ROPAC мерцательная аритмия или трепетание предсердий встречались у 1,3% беременных со структурными заболеваниями сердца и были связаны с выраженным увеличением материнской смертности и низкой массой тела при рождении [95]. Желудочковая тахиаритмия встречалась у 1,4% беременных с сердечнососудистыми заболеваниями в ROPAC, главным образом в третьем триместре, и была связана с сердечной недостаточностью во время беременности и влияла на исход плода [96].

Советы по контрацепции и тщательное планирование беременности имеют важное значение для женщин с сердечными заболеваниями [92]. Консультация по прегнгансу должна проводиться у всех женщин с известными сердечными заболеваниями в экспертном центре. Опытная мультидисциплинарная команда должна быть доступна для оказания медицинской помощи до, во время и после беременности и должна своевременно обсуждать способ родов. Вагинальное родоразрешение является предпочтительным способом родоразрешения у большинства пациентов, когда это необходимо с эпидуральной анестезией и вспомогательной второй стадией. Кесарево сечение предпочтительно только в определенных группах высокого риска, таких как пациенты с расширенной аортой или тяжелой сердечной недостаточностью [97].

### Прогнозирование рисков

Лишь в немногих исследованиях предпринимались попытки разработать модели прогнозирования риска специально для пациентов с ВВПС [76, 98] или проверить существующие модели, разработанные для общей популяции сердечной недостаточности [99, 100]. Сиэтлская модель сердечной недостаточности (SCHM)

позволяет прогнозировать выживаемость с использованием легко полученных клинических характеристик, таких как возраст, пол, вес, класс NYHA, фракция системного выброса, систолическое артериальное давление, использование сердечных препаратов, лабораторные показатели и наличие устройства. У пациентов с сердечной недостаточностью модель обеспечивает точную оценку средней, 1-, 2- и 3-летней выживаемости и позволяет оценить эффекты добавления лекарств или устройств к режиму пациента. Несмотря на то, что прогнозируемые риски смертности с помощью SCHM не отражают фактическую выживаемость, это может помочь идентифицировать пациентов с риском неблагоприятного исхода и низкой сердечно-легочной эффективностью [100].

### Выводы и рекомендации

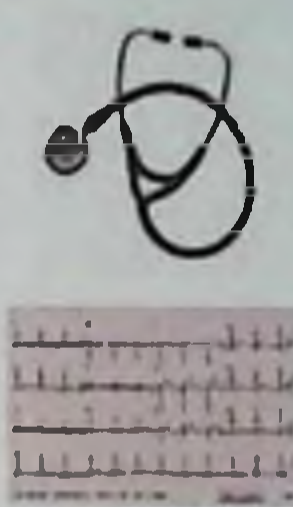
Цель данной главы - дать всесторонний обзор факторов, которые могут быть использованы в повседневной клинической практике для стратификации риска пациентов с ВВПС. Обзор наиболее важных сообщенных прогностических факторов представлен на Рис.1. 4.3. Следует отметить, что точная стратификация рисков не зависит от одного параметра. Интегральная перспектива клинической перспективы пациента всегда должна основываться на сочетании всей доступной информации, которая состоит из медицинской истории, физического обследования, визуализации, тестирования физических упражнений и биомаркеров. Частота, с которой отдельные пациенты должны находиться под наблюдением в амбулатории, а также тип и частота дополнительных исследований основаны на экспертном заключении в специализированных центрах. Предложенная схема наблюдения за клинически стабильными пациентами с ВВПС представлена в таблице 4.2. Тем не менее, учитывая огромную гетерогенность населения, отсутствие доказательств и различия в доступности дополнительных исследований между центрами, остается сложной задача стандартизации мониторинга и наблюдения за отдельными пациентами с ВВПС.

## Регулярное наблюдение

### История болезни

- Сложность врожденного порока сердца
- Вид корригирующей операции
- Предоперационная анатомия и сопутствующие поражения
- Хирургическая эра и хирургическая техника
- Генетический синдром или мутации
- Возраст и пол
- Предыдущие (повторные) вмешательства
- Предыдущая сердечная недостаточность или аритмия
- Использование сердечных препаратов
- Клинические симптомы сердечной недостаточности


### Физическое обследование и ЭКГ



- Клинические признаки сердечной недостаточности
- Насыщение
- Изменения в морфологии ЭКГ
- Потеря синусового ритма
- Продолжительность QRS

## Дополнительные исследования

### Эхокардиография




- Систолическая желудочковая функции (ФВЛЖ, RVFAC, TAPSE, визуальный контроль)
- Расширение желудочков и предсердий
- (Остаточные) повреждение шунта
- Тяжесть нарушения клапана
- Давление в правом желудочке
- Перикардиальный выпот
- Новые методы (плотная 3D-эхокардиография)

### МРТ (КТ) сердца




- Систолическая функции желудочков (ФВЛЖ, ФВЛЖА)
- Расширение желудочков сердца
- Новые методы (полное количественное гадolinium отслеживание особенностей)

### Нагрузочное тестирование



- Пиковое поглощение кислорода ( $\text{maxVO}_2$ )
- Вентиляторная эффективность (выдох  $\text{VE/VC}_{O_2}$ )
- Резерв сердечного ритма (хронотропная некомпетентность)
- Пиковая нагрузка (Watt)

### Биомаркеры



- Полный анализ крови, железа, функции почек, печени, белка и альбумина, функции щитовидной железы
- NT-proBNP
- Высокочувствительный тропонин-T
- Фактор роста-дифференциация 15
- Потенциальные новые биомаркеры (галектин-3, ST-2)

Рис. 4.3 Факторы риска развития сердечной недостаточности и смертности у пациентов с ВВПС



**Таблица 4.2** Амбулаторно-клиническая схема наблюдения клинически стабильных больных с ВВПС (предложенная)

	<b>Легкий врожденный порок сердца</b>	<b>Умеренный врожденный порок сердца</b>	<b>Сложный врожденный порок сердца</b>
<b>Клиническое наблюдение</b>	Каждые 2-5 лет, в зависимости от гемодинамических остатков; пациенты длительно (>5 лет) после закрытия ДМЖП без остаточного шунта или рН может быть разряжен	Каждые 1-2 года, в зависимости от степени тяжести в пределах подкласса и гемодинамических остатков	Не реже одного раза в год (при наличии клинически стабильного состояния)
<b>ЭКГ</b>	Регулярно (при каждом осмотре)	Регулярно (при каждом осмотре)	Регулярно (при каждом осмотре)
<b>Рентген грудной клетки</b>	Не рекомендуется регулярно	Не рекомендуется регулярно	Не рекомендуется регулярно
<b>Амбулаторный мониторинг ЭКГ (Холтер)</b>	По показаниям (учащенное сердцебиение)	По показаниям (учащенное сердцебиение)	Каждые 3-5 лет и по показаниям (учащенное сердцебиение)
<b>Амбулаторный мониторинг АД</b>	По показаниям	По показаниям (коарктация аорты)	По показаниям
<b>Эхокардиография</b>	Каждые 2-5 лет, в зависимости от гемодинамических остатков	Каждые 2 года, ежегодно в случае тяжелого нарушения функции клапана	Каждые 2 года, ежегодно в случае тяжелого нарушения функции клапана или по показанию
<b>Нагрузочное тестирование</b>	По крайней мере, один раз (для сравнения в случае будущего клинического ухудшения)	Каждые 3-5 лет и перед беременностью	Каждые 3-5 лет и перед беременностью

<b>СМР</b>	По показаниям	Рассматривать каждые 3-5 лет	Рассматривать каждые 3-5 лет
<b>КТ</b>	Не рекомендуется регулярно	По показаниям (оценка размера аорты/коарктация)	По показаниям
Общий анализ крови, железа, функции почек, функции печени, белка, альбумина, функции щитовидной железы	Не рекомендуется регулярно	По крайней мере, один раз и при подозрении на сердечную недостаточность	По крайней мере, один раз и при подозрении на сердечную недостаточность; каждые 2 года у пациентов с кровообращением по Фонтену
<b>NT-proBNP</b>	Каждые 5 лет, ежегодно при >15 пмоль/л (>125 пг / мл)	Каждые 5 лет, ежегодно при >15 пмоль/л (>125 пг / мл)	Каждые 5 лет, ежегодно при >15 пмоль/л (>125 пг / мл)

## СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

### 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.

### 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 Bracher et al. 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.

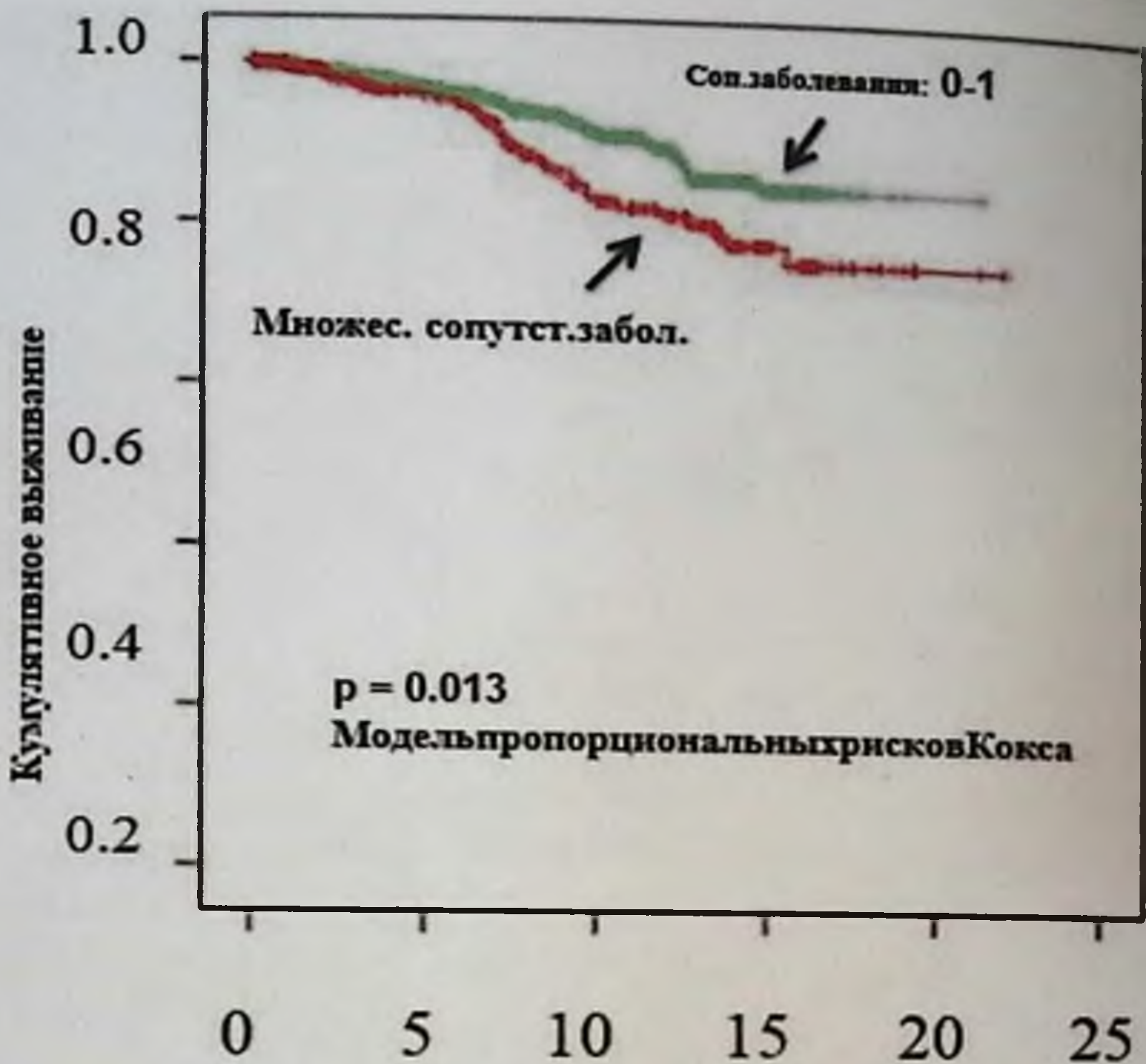
Наряду с их высокой распространенностью внекардиальные состояния могут играть неотъемлемую роль в прогрессировании и ответе на терапию и были признаны важными модификаторами исходов [7]. Большинство сопутствующих заболеваний приводят к увеличению числа госпитализаций [42, 43], ухудшению качества жизни 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]. Orotowsky и соавт. [42] сообщили о значительном увеличении доли пациентов с сопутствующими заболеваниями  $\geq 2$  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], Bracher et al. [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 5.1** Сопутствующие заболевания при ВПС с сердечной недостаточностью

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

Легочное заболевание	синдром [17]	
	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	
Эндокринные нарушения	Гепатокарцинома [35]	Лекарственный гепатит Гепатит, связанный с переливанием крови
	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	



## Время наблюдения (г)

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 Вгасегг соавт. [44])

### Почечная дисфункция

Хорошо известно, что сердечнососудистые и почечные функции тесно связаны между собой. Многие пациенты с СН имеют признаки почечной дисфункции при отсутствии внутрпочечной 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 взрослом возрасте со средним возрастом  $36 \pm 14$  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..

### Механизмы, связывающие ВПС с нарушением функции почек

Сообщалось о синдромных ассоциациях между знакомыми формами обструкции тракта оттока 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 гломерулярное артериолярное 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.

### Прогноз

Взрослые люди с умеренной и тяжелой скоростью клубочковой фильтрации имеют более низкую выживаемость [26]. Афилало 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].

### Управление

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 стандартными. 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].

### Гематологические нарушения

#### Анемия

У пациентов с приобретенной СН 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 ВВПС 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 Конг - тивный 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.

### **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 железodefицитным цианозом без увеличения риска развития гипервязкости [58].

Цианотичные пациенты с СН имеют повышенный тромбозмболический риск [59], и решения по анти тромботической 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

## **Лёгочные болезни**

### **Пневмония**

Пневмония является основным случаем 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.

### **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, ОАС 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].

### Рестриктивные дефекты легких

Аномальная функция легких часто встречается при ВВПС 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].

## Эндокринные нарушения

### 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.

### 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 хромаффиновой 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.

### 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 Madsen et al. 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.

### **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].

#### **5.7 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.

### **Сердечнососудистые факторы риска**

Moons и 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].

### **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. главу 2) [9].

### **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.

### **Распространенность заболевания**

Распространенность атеросклеротической ИБС в 1% случаев была зарегистрирована в одном центральном исследовании со средним возрастом на момент постановки диагноза 56 лет [8]. Афило 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 Ялонекский и др. [8] сообщалось о случаях ИБС у пациентов с синдромом Айзенменгера, цианоз рассматривался как фактор защиты от ИБС.

### Прогностическая значимость

Как следствие старения населения, вполне вероятно, что частота приобретенных атеросклеротических ИБС, способствующих прогрессирующим формам СН, увеличивается у пациентов с ВВПС. Острый инфаркт миокарда был фактором риска смертности во время госпитализации, связанной с СН [74], и Stulaket al. 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].

### Сердечнососудистое заболевание

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.

### **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.

### **5.8 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.

### **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].

### **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]. Афило 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 нейropsихологическая 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.

### **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].

### 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

### 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.

### **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.

### **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].

### Исследование печеночной дисфункции

Оценка основывается на клинических, лабораторных и рентгенологических данных.

### Сывороточные 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 элеватизированы. 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-фетопротейна (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 Мнопатия 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	Пассивный застой Центральная венозная гипертензия	Застойная гепатопатия
Отремонтированная тетралогия Фалло	Легочная регургитация	Дилатация правого желудочка Дисфункция правого желудочка Вторичная трикуспидальная регургитация Желудочковое взаимодействие	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	Застойная гепатопатия Ишемический гепатит

				Низкопоточны е состояния	
Процедура переключения 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 Фонтгену	Неудача физиологии по Фонтгену с течением времени Сужение пути Тромбоз	Повышенное легочное сосудистое сопротивление Один желудочек Повышение конечного диастолического давления	Непульсирую щая Центральная венозная гипертензия Низкий сердечный выброс	Застойная гепатопатия Цирроз сердца/портальная гипертензия Фиброз печени/гепатокарци нома	
Обструкция тракта оттока левого желудочка	Дисфункция левого желудочка	Гипотония Вторичная легочная гипертензия	Пассивная гиперемия Низкий сердечный выброс	Ишемический гепатит	

## 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 фонтоном [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].

## Инвазивная 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].

## Лечение 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 спровоцировать гепаторенальный синдром у пациента со значительным заболеванием печени. Несселективные 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. Трудные вопросы, такие как определение того, может ли печень переносить кардиохирургическую операцию или трансплантацию, или же следует ли проводить комбинированную пересадку печени и сердца, будут более широко рассматриваться в главе 6 "Сердце по Фонтену и одножелудочковое сердце."

# ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ВЗРОСЛЫХ С ВРОЖДЕННЫМ ПОРОКОМ СЕРДЦА

## 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 (РААС-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.

### **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 (РААС), 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 РААС, 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].

### 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 пользу путем улучшения фракции выброса и продолжительности упражнения, никакой разницы не наблюдалось 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 об обобщенных клинических испытаниях препаратов для лечения СН в этой группе пациентов.

#### **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 тетрады Фалло) 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.

### **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 имеют место симптомы СН, каждый из этих сегментов циркуляции Фонтена следует рассматривать как причину.

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

**Таблица 5.1** Клинические испытания препаратов для лечения сердечной недостаточности у пациентов с системным правым желудочком.

Использованная литература	Дизайн	Популяция	n	Вмешательство	Длительность	Сравнение	Результат
Шадди [54]	Многоцентровая РСТ/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Дети и подростки с симптоматической СН систолической СН	101	Карведи лос	8 месяцев	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> комбинированная конечная точка результатов сердечной недостаточности
Исибаша [48]	Перспективное когортное исследование	Фонтен, двунправленный Гленн, одножелудочковое сердце без вмешательства	51	Карведи лос	11 месяцев	До и после бета-блокеры	Положительный: кардиоторакальный индекс с дозой диуретиков, фракция выброса, клинические признаки, симптомы и класс NYHA
Куатли [47]	РСТ/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Фонтен	18	Эналапр или	10 недель	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> продолжительность нагрузки, эхо параметры диастолической функции, увеличение сердечного выброса при физическом напряжении
Хсу [45]	Многоцентровое РСТ/ Двойной слепой метод/ Плацебо	Младенцы с физиологией единственного желудочка	230	Эналапр или	14 месяцев	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> соматическо-развитие, терапия функции желудочка или сердечной недостаточности

Мале [36]	Перспективное когортное исследование	Фонтеп
Рингель [37]	Ретроспективное наблюдательное исследование	Фонтеп
Джардини [38]	Вмешательство	Фонтеп
Ван Де Брюэн [39]	Вмешательство	Фонтеп
Голдберг [40]	RCT/ Двойной слепой метод/ перекрестное исследование	Фонтеп
Шабаян [41]	Перспективное когортное исследование	Фонтеп

10	Спиронолактон	4 недели	До и после MRA	Отрицательный-эндотелиальная функция
3	Спиронолактон	2–3 года	Наблюдательное	Положительный: улучшение энтеропатии с потерей белка
27	Разовая доза Силденафила	Разовая доза	До и после PDE2-I	Положительный: способность к нагрузке, гемодинамическая реакция на физическую нагрузку
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 (MPT)
27	Силденафил	6 недель	Плацебо/перекрестное исследование	Положительный: индекс производительности миокарда и VTI (интеграл скорости кровотока) x ЧСС (эхо)
23	Силденафил	1 неделя	До и после PDE2-I	Положительный: желудочково-артериальная связь (эхо)

Оварт [42]	Перспективное когортное исследование	Фонген	10	Бозентан	16 недель	До и после антагониста рецепторов эндотелина	Отрицательный: насыщение кислородом, физическая работоспособность, QoL
Шууринг[43]	Многоцентровое, перспективное рандомизированное, открытое	Фонген	42	Бозентан	6 месяцев	До и после антагониста рецепторов эндотелина	Отрицательный: способность к нагрузке, NT-проВNP, 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

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 вазо-расширительной 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].

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-блокады у пациентов с одножелудочковой физиологией, показывающий улучшенные клинических параметров и меньше симптомов СН с использованием резексилла 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, чьей 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.

### **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.



Используемые интервалы	Дизайн	Получения	#	Временные интервалы	Длительность	Сравнение	Результат
Хехтер [23]	Наблюдательное ретроспективное исследование	TGA Мастарда	14	АПФ-1	2 года	До и после АПФ-1	<i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке и фракция выброса. измеренная МРТ
Лестер [24]	РСТ/ерекрестное исследование	Переключение предсердия TGA	7	Лозартан	8 недель	Плацебо/перекрестное исследование	Положительный: продолжительность физической нагрузки, ТР. фракция выброса
Робинсон [21]	Перспективное когортное исследование	Переключение предсердия TGA	9	Эналаприл	12 месяцев	До и во время АПФ-1	<i>Отрицательный:</i> физическая работоспособность. сердечный индекс
Доре [18]	Многоцентровое РСТ/ Двойной слепой метод / перекрестное исследование	Переключение предсердия TGA	29	Лозартан	15 недель	Плацебо/перекрестное исследование	<i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке, BNP (МНП)
Террвен [22]	РСТ/ Двойной слепой метод / Плацебо	Переключение предсердия TGA	17	Рамиприл	1 год	Плацебо	<i>Отрицательный:</i> Функция ПЖ (МРТ). размер ПЖ (МРТ). способность к нагрузке. QoL

Ван Дер Бом [19]	Многоцентровое RCT/ Двойной слепой метод	Переключенное предсердия с TGA (врожденной корригированной транспозиции) или TGA	88	Вальсартан
Тутарель [28]	Ретроспективный наблюдательный контроль	TGA Мастарда	14	Эналаприл
Джозефсон [26]	Ретроспективное когортное наблюдение	Переключение предсердия TGA	8	Бета-блокаторы
Бухаллал [55]	Перспективное когортное исследование	Переключение предсердия с TGA (врожденной корригированной транспозиции) или TGA	14	Бисопролол Карведилол

3 года	Плацебо	<p>Положительный: Объемы и масса ПЖ (МРТ)</p> <p><i>Отрицательный:</i> частота клинических случаев, Функция ПЖ (МРТ), способность к нагрузке, TR, QoL, нейрогормональная активация</p>
13 месяцев	До и после АПФ-1	<p>Положительный: NT-proBNP</p> <p><i>Отрицательный:</i> NYHA, эхо параметры, способность к нагрузке</p>
36 месяцев	До и после бета-блокады	Тенденция к улучшению симптомов, меньше TR и улучшение NYHA
13 месяцев	До и после бета-блокады	<p>Положительный: NYHA, QoL, Фракция выброса ПЖ (радионуклидная вентрикулография)</p> <p><i>Отрицательный:</i> Фракция выброса (МРТ), способность к нагрузке, BNP (МНП)</p>

Джарзини [25]	Перспективное когортное исследование	Переключение предсердия с ТГА (врожденной корригированной транспозиции) или ТГА	8	Карведилол	12 месяцев	До и после бета-блокеры	Положительный: Фракция выброса ЛЖ и ЛЖ (МРТ) <i>Отрицательный:</i> способность к нагрузке
Дафан [20]	Ретроспективное когортное исследование	Переключение предсердия ТГА	60	Метопролол ХЛ Карведилол	4 месяца	Бета-блокеры в сравнении с отсутствием лечения	Положительный: НУНА после начала бета-блокеры (в группе)
Хайри [56]	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование	Переключение предсердия ТГА	37	Бета-блокеры	3 года	Бета-блокеры в сравнении с отсутствием лечения	Отсутствие бета-блокеры предсказывает соответствующий шок у пациентов с АКСД
Дос [27]	РСТ, Двойной слепой метод	Переключение предсердия ТГА	26	Элперенон	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 *симптоматичных* 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].

### **Другие медицинские вмешательства в популяции 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 изосорбида динитрата, 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 врожденным пороком сердца синего 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 ВПСВ 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 постнагрузки на шунтирование справа-налево принимается во внимание. В случае недостаточности правого желудочка (системного или легочного) или в случае функционально одного желудочка, доказательства еще более ограничены, а рекомендации в основном основаны на физиологических обоснованиях и экспертном мнении. У каждого пациента, возможные побочные явления медикаментозной терапии всегда должны быть взвешены относительно возможной пользы.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCE

### 1 ГЛАВА

1. Moons P, Bovijn L, Budts W, Belmans A, Gewillig M. временные тенденции в выживаемости до зрелого возраста среди пациентов, родившихся с врожденными пороками сердца с 1970 по 1992 год в Бельгии. *Кровообращение*. 2010;122(22):2264–72.

2. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Пожизненное преобладание врожденных пороков сердца в общей популяции с 2000 по 2010 год. *Кровообращение*. 2014;130(9):749–56.

3. Пул-Уилсон П.А, Буллер Н.П. Причины возникновения симптомов хронической застойной сердечной недостаточности и последствия для лечения. *AmJCardiol*. 1988;62 (2): 31A–4A.

4. Hunt SA, Американская Коллегия Кардиологии, Целевая группа американской Ассоциации Сердца по практическим рекомендациям. ACC / АНА 2005 обновление руководства по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых: доклад целевой группы Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца по практическим руководящим принципам (комитет по подготовке документов для обновления руководства 2001 года по оценке и лечению сердечной недостаточности). *JAmCollCardiol*. 2005;46 (6): E1–82..

5. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Руководство ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года: целевая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2008 года Европейского Общества Кардиологов. Разработан в сотрудничестве с Ассоциацией сердечной недостаточности ESC (HFA) и одобрен Европейским обществом интенсивной медицины (ESICM). *EurJHeartFail*. 2008;10(10):933–89.

6. GoAS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, et al. Статистика сердечных заболеваний и инсультов - 2014 обновление: отчет американской Ассоциации Сердца. *Кровообращение*. 2014;129(3):e28–e292.

7. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. Эпидемиология сердечной недостаточности: Фрамингемское исследование. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22(4 SupplA):6A–13A.

8. Christiansen MN, Kober L, Weeke P, Vasan RS, Jeppesen JL, Smith JG, et al. Возрастные тенденции заболеваемости, смертности и сопутствующих заболеваний сердечной недостаточности в Дании, 1995-2012 годы. *Кровообращение.* 2017;135(13):1214–23.

9. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Сердечная недостаточность и желудочковая дисфункция у пациентов с одиночными или системными правыми желудочками. *Кровообращение.* 2002;105(10):1189–94.

10. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, et al. Нейрогормональная активация и синдром хронической сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. *Кровообращение.* 2002;106(1):92–9.

11. Sharma R, Bolger AP, Li W, Davlouros PA, Volk HD, Poole-Wilson PA, et al. Повышенные циркулирующие уровни воспалительных цитокинов и бактериального эндотоксина у взрослых с врожденными пороками сердца. *AmJCardiol.* 2003;92(2):188–93.

12. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, et al. Перспективы выживания и обстоятельства смерти у современных взрослых пациентов с врожденными пороками сердца, находящихся под наблюдением в крупном третичном центре. *Кровообращение.* 2015;132(22):2118–25.

13. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen H. Причины поздней смерти после детской кардиохирургии: популяционное исследование. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(13):1263–71.

14. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Виды смерти у взрослых с врожденными пороками сердца. *AmJCardiol.* 2000;86(10):1111–6.

15. Verheugt CL, Uiterwaal CS, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, et al. Смертность при врожденных пороках сердца у взрослых. *EurHeartJ.* 2010;31(10):1220–9.

16. Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UM, Baumgartner H, et al. Причина смерти у взрослых с



врожденными пороками сердца-анализ Немецкого национального регистра врожденных пороков сердца. *IntJCardiol.* 2016;211:31–6.

17. Nogozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, et al. Частота и риск развития сердечной недостаточности у подростков и взрослых с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. *AmJCardiol.* 2006;97(8):1238–43.

18. Rodriguez FH III, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DL, Zafar F, et al. Исходы госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, у взрослых с врожденными пороками сердца в США. *Врожденный Порок Сердца.* 2013;8(6):513–9.

19. Zomer AC, Vaartjes I, van der Velde ET, de Jong HM, Konings TC, Wagenaar LJ, et al. Госпитализация с сердечной недостаточностью у взрослых с врожденными пороками сердца; факторы риска и прогноз. *IntJCardiol.* 2013;168(3):2487–93.

## 2 ГЛАВА

1. Stout K, Broberg C, Book W, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu D, Kuvin J, Law Y, Martin C, Murphy AM, Ross H, Singh G, Spray TL. Хроническая сердечная недостаточность при врожденных пороках сердца: научное заявление Американской ассоциации сердца. *Кровообращение*. 2016;133(8):770–801.
2. Hinton R, Ware SM. Сердечная недостаточность у детей с врожденными пороками сердца. *CircRes*. 2017;120:978–9942.
3. Zaidi S, Brueckner M. Генетика и геномика врожденных пороков сердца. *CircRes*. 2017; 120(6):923–40.
4. Reddy S, Bernstein D. Молекулярные механизмы развития правожелудочковой недостаточности. *Кровообращение*. 2015;132(18):1734–42.
5. Iacobazzi D, M-S Suleiman MG, SJ George MC, Tulloh RM. Клеточные и молекулярные основы гипертрофии ПЖ при врожденных пороках сердца. *Сердце*. 2016;102:12–7.
6. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, González- Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, vander Meer P, Authors/Task Force Members. 2016 ESC Руководство по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности: целевая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов (ESC). Разработано при особом участии Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) ESC. *EurHeartJ*. 2016;37(27):2129–200.
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, Drazner MH, Filippatos GS, Fonarow GC, Givertz MM, Hollenberg SM, Lindenfeld J, Masoudi FA, McBride PE, Peterson PN, Stevenson LW, Westlake C. 2017 ACC/AHA/HFSA Целенаправленное обновление руководства ACCF/AHA по лечению сердечной недостаточности 2013 года: доклад целевой группы Американского колледжа кардиологии / Американской ассоциации сердца по руководящим принципам клинической практики и Американского общества сердечной

недостаточности. *JAmCollCardiol*. 2017;70(6):776–803.

<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.025>. Epub 2017 Apr 28.

8. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, et al. Нейрогормональная активация и синдром хронической сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. *Кровообращение*. 2002;106(1):92–9.

9. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt JU. Рекомендации по количественному определению кардиальной камеры с помощью эхокардиографии у взрослых: обновление от Американского общества эхокардиографии и Европейской Ассоциации сердечно-сосудистой визуализации. *JAmSocEchocardiogr*. 2015;28(1):1–39.e14.

10. Friedberg MK, Redington AN. Правая и левая желудочковые недостаточности: различия, сходства и взаимодействия. *Кровообращение*. 2014;129(9):1033–44.

11. Reddy S, Zhao M, Hu DQ, Fajardo G, Katznelson E, Punn R, Spin JM, Chan FP, Bernstein D. Физиологическая и молекулярная характеристика мышинной модели объемной перегрузки правого желудочка. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H1314–27.

12. Zong P, Tune JD, Downey CH. Механизмы баланса спроса и предложения кислорода в правом желудочке. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2005;230:507–19.

13. Saito D, Tani H, Kusachi S, Uchida S, Ohbayashi N, Marutani M, Maekawa K, Tsuji T, Nagaoka S. Кислородный обмен гипертрофированного правого желудочка у собак с открытой грудной клеткой. *Cardiovasc Res*. 1991;25:731–9.

14. van der Bom T, Winter MM, Bouma BJ, Groenink M, Vliegen HW, Pieper PG, van Dijk AP, Sieswerda GT, Roos-Hesselink JW, Zwinderman AH, Mulder BJ. Влияние валсартана на системную функцию правого желудочка: двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое пилотное исследование. *Кровообращение*. 2013;127:322–30.

15. Schertz C, Pinsky MR. Влияние перикарда на систолическую желудочковую взаимозависимость у собаки. *J Crit Care*. 1993;8:17–23.

16. Feneley MP, Gavaghan TP, Baron DW, Branson JA, Roy PR, Morgan JJ. Вклад сокращения левого желудочка в формирование систолического давления правого желудочка в сердце человека. *Кровообращение*. 1985;71:473–80.

17. Danton MH, Byrne JG, Flores KQ, Hsin M, Martin JS, Laurence RG, Cohn LH, Aklog L. Модифицированное соединение Гленна для лечения острой ишемической недостаточности правого желудочка обращает вспять вторичную дисфункцию левого желудочка. *JThoracCardiovascSurg*. 2001;122:80–91.

18. Gan C, Lankhaar JW, Marcus JT, Westerhof N, Marques KM, Bronzwaer JG, Boonstra A, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Нарушение наполнения левого желудочка вследствие взаимодействия правого и левого желудочков у больных легочной артериальной гипертензией. *AmJPhysiolHeartCircPhysiol*. 2006;290(4):H1528–33.

19. Lurz P, Puranik R, Nordmeyer J, Muthurangu V, Hansen MS, Schievano S, Marek J, Bonhoeffer P, Taylor AM. Улучшение пломбировочных свойств левого желудочка после купирования обструкции проводника правого желудочка к легочной артерии: вклад септального движения и межжелудочковой механической задержки. *EurHeartJ*. 2009;30:2266–74.

20. Panesar DK, Burch M. Оценка диастолической функции при врожденных пороках сердца. *FrontCardiovascMed*. 2017;4:5.

21. Tay EL, Frogoudaki A, Inuzuka R, Giannakoulas G, Prapa M, Li W, Pantely G, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Непереносимость физической нагрузки у пациентов с врожденно скорректированной транспозицией магистральных артерий связана с давлением наполнения правого желудочка. *IntJCardiol*. 2011;147(2):219–23.

22. Ladouceur M, Kachenoura N, Soulat G, Bollache E, Redheuil A, Azizi M, Delclaux C, Chatellier G, Boutouyrie P, Iserin L, Bonnet D, Mousseaux E. Нарушение атриовентрикулярного транспорта у пациентов с транспозицией магистральных артерий, паллиативизированной переключением предсердий и сохраненной систолической функцией правого желудочка: исследование магнитно-резонансной томографии. *Congenit Heart Dis*. 2017. <https://doi.org/10.1111/ВПС.12472>. [Epub ahead of print].

23. Shin YR, Jung JW, Kim NK, Choi JY, Kim YJ, Shin HJ, Park YH, Park HK. Факторы, ассоциированные с прогрессированием

расширения и дисфункции правого желудочка после восстановления тетралогии Фалло на основе последовательной магнитно-резонансной томографии сердца. *EurJCardiothoracSurg.* 2016;50(3):464–9.

24. Oyen N, Poulsen G, Boyd HA, Wohlfahrt J, Jensen PK, Melbye M. Рецидивы врожденных пороков сердца в семьях. *Кровообращение.* 2009;120:295–301.

25. Fahed AC, Roberts AE, Mital S, Lakdawala NK. Сердечная недостаточность при врожденных пороках сердца: слияние приобретенного и врожденного. *HeartFailClin.* 2014;10(1):219–27.

26. Wessels MW, Willems PJ. Мутации в генах саркомерных белков приводят не только к кардиомиопатии, но и к врожденным порокам развития сердечнососудистой системы. *ClinGenet.* 2008;74:16–9.

27. Kelle AM, Bentley SJ, Rohena LO, Cabalka AK, Olson TM. Аномалия Эбштейна, отсутствие уплотнения левого желудочка и ранняя сердечная недостаточность, связанная с мутацией гена  $\alpha$ -тропомиеозина *de novo*. *AmJMedGenetA.* 2016;170(8):2186–90.

28. Argustini E, Favalli V, Narula N, Serio A, Grasso M. Некомпактность левого желудочка: отчетливая генетическая кардиомиопатия? *JAmCollCardiol.* 2016;68:949–66.

29. Ghonim S, Voges I, Gatehouse PD, Keegan J, Gatzoulis MA, Kilner PJ, Babu-Narayan S. Архитектура, механика и фиброз миокарда при врожденных пороках сердца. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:30. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2017.00030>.

30. Sanchez-Quintana D, Anderson RH, Ho SY. Миоархитектура желудочков в тетралогии Фалло. *Heart.* 1996;76(3):280–6.

31. Redington A, Anderson R, Van Arsdell G. Врожденные заболевания в правом сердце. Лондон: Springer; 2009.

32. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Количественная оценка диффузного фиброза миокарда и его связи с дисфункцией миокарда при врожденных пороках сердца. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:727–34.

33. Perloff JK. Цианозный врожденный порок сердца: коронарное артериальное кровообращение. *CurrCardiolRev.* 2012;8:1–5.

34. Ghorbe IMT, Cherif M, Jenkins E, Mokhtari A, Kenny D, Angelini GD, Caputo M. Транскриптомный анализ пациентов с

тетралогией Фалло выявил влияние хронической гипоксии на экспрессию генов миокарда. *JThorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(2):337–45.

35. Imura H, Caputo M, Parry A, Pawade A, Angelini GD, Suleiman MS. Возрастные и связанные с гипоксией различия в защите миокарда при проведении детской операции на открытом сердце. *Кровообращение.* 2001;103:1551–6.

36. Modi P, Imura H, Caputo M, Pawade A, Parry A, Angelini GD, et al. Нарушение реоксигенации миокарда, вызванное сердечно-легочным шунтированием, у детей с цианозом. *JThorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:1035–6.

37. Rutz T, de Marchi SF, Schwerzmann M, Vogel R, Seiler C. Абсолютный миокардиальный кровоток правого желудочка при сложных врожденных пороках сердца. *Сердце.* 2010;96:1056–62.

38. Mondésert B, Dubin AM, Khaïry P. Диагностические средства для выявления аритмий у взрослых с врожденными пороками сердца и сердечной недостаточностью. *HeartFailClin.* 2014;10(1):57–67.

39. Escudero C, Khaïry P, Sanatani S. Электрофизиологические соображения при врожденных пороках сердца и их связь с сердечной недостаточностью. *CanJCardiol.* 2013;29:821–9.

40. Khaïry P, Van Hare GF, Balaji S, Berul CI, Cecchin F, Cohen MI, Daniels C, Deal BJ, Dearani JA, de Groot N, Dubin AM, Harris L, Janousek J, Kanter RJ, Karpawich PP, Perry JC, Seslar SP, Shah MJ, Silka MJ, Triedman JK, Walsh EP, Warnes CA. Экспертное консенсусное заявление PAC / HRS о признании и лечении аритмий при врожденных пороках сердца у взрослых. Разработано в партнерстве между педиатрическим и врожденным обществом электрофизиологии (PAC) и обществом сердечного ритма (HRS). Одобрено руководящими органами PAC, HRS, Американского колледжа кардиологии (ACC), Американской ассоциации сердца (AHA), Европейской ассоциации сердечного ритма (EHRA), Канадского общества сердечного ритма (CHRS) и Международного общества по врожденным порокам сердца взрослых (ISBCHD). *CanJCardiol.* 2014;30:e1–e63.

41. Bhatt A, Foster E, Kuehl K, et al. Врожденные пороки сердца у пожилых людей: научное заявление Американской ассоциации сердца. *Кровообращение.* 2015;131(21):1884–931.

42. Tutarel O. Приобретенные пороки сердца у взрослых с врожденными пороками сердца: растущая проблема. Сердце. 2014;100(17):1317–21.

43. Lee MGY, Hemmes RA, Mynard J, Lambert E, Head GA, Cheung MMH, Konstantinov IE, Brizard CP, Lambert G, d'Udekem Y. Повышенная симпатическая активность, эндотелиальная дисфункция и поздняя гипертензия после восстановления коарктации аорты. *Int J Cardiol.* 2017;243:185–90.

44. Madsen NL, Marino BS, Woo JG, Thomsen RW, Videbæk J, Laursen HB, Olsen M. Врожденные пороки сердца с цианотическим потенциалом и без него и долгосрочный риск развития сахарного диабета: популяционное последующее исследование. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(7).

45. Budts W, Roos-Hesselink J, Rädle-Hurst T, Eicken A, McDonagh TA, Lambrinou E, Crespo-Leiro MG, Walker F, Frogoudaki AA. Лечение сердечной недостаточности при врожденных пороках сердца у взрослых: позиционный документ рабочей группы по врожденным порокам сердца у взрослых и Ассоциации сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества. *EurHeartJ.* 2016;37(18):1419–27.

46. Wald R, Valente AM, Marelli A. Сердечная недостаточность при врожденных пороках сердца у взрослых: новые концепции с акцентом на тетралогию Фалло. *Trends Cardiovasc Med.* 2015;25(5):422–32.

47. Broberg CS, Aboulhosn J, Mongeon FP. Распространенность систолической дисфункции левого желудочка у взрослых с восстановленной тетралогией Фалло. *Am J Cardiol.* 2011;107(8):1215–20.

48. Cuypers J, Eindhoven J, Slager M, et al. Естественная и неестественная история горчичной процедуры: отдаленный результат до 40 лет. *EurHeartJ.* 2014;35:1666–74.

49. Rydman R, Gatzoulis M, Yen Ho S, et al. Системный фиброз правого желудочка, выявленный с помощью кар-диоваскулярного магнитного резонанса, ассоциируется с клиническим исходом, главным образом с новой предсердной аритмией, у пациентов после операции по перенаправлению предсердий для транспозиции магистральных артерий. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002628.

50. Warnes C. Транспозиция магистральных артерий. Кровообращение. 2006; 114:2699–709.

51. Frogoudaki AA. Оценка недостаточности системного правого желудочка. Ангиология. 2008; 59(2 Suppl): 93S–6S.

52. Gewillig M. Кровообращение по Фонтену. Сердце. 2005; 91:839–46.

53. Deal B, Jacobs M. Неудавшееся Кровообращение по Фонтену. Сердце. 2012; 98:1098e1104.

54. Dimopoulos K, Okonko D, Diller GP. Аномальная вентиляторная реакция на физические нагрузки у взрослых с врожденными пороками сердца связана с цианозом и предсказывает выживаемость. Кровообращение. 2006; 113:2796–802.

55. Broberg C, Prasad S, Carr C, et al. Фиброз миокарда при синдроме Эйзенменгера: описательное когортное исследование, изучающее ассоциации позднего повышения уровня гадолиния с клиническим статусом и выживаемостью. JCardiovascMagnRes. 2014; 16:32.

56. Giannakoulas G, Dimopoulos K, Engel R, et al. Бремя ишемической болезни сердца у взрослых с врожденными пороками сердца и ее связь с врожденными и традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. AmJCardiol. 2009; 103:1445–50.

57. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, Spinale FG, Lakkireddy D, Olshansky B. Кардиомиопатии, индуцированные аритмией: механизмы, распознавание и лечение. AmCollCardiol. 2015; 66(15):1714–28.

58. Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, et al. Быстрая желудочковая стимуляция у собаки: патофизиологические исследования сердечной недостаточности. Кровообращение. 1986; 74:1075–84.

59. Stämpfli SF, Plass A, Müller A, Greutmann M. Полное выздоровление от тяжелой тахикардин-индуцированной кардиомиопатии у пациента с аномалией Эбштейна. WoRBL J Pediatr Congenit Heart Surg. 2014; 5(3):484–7.



### 3 ГЛАВА

1. Bolger AP, Coats AJ, Gatzoulis MA. Врожденный порок сердца: оригинальный синдром сердечной недостаточности. *EurHeartJ*. 2003;24:970–6.

2. Denolin H, Kuhn H, Krayenbuehl HP, Loogen F, Reale A. Определение сердечной недостаточности. *EurHeartJ*. 1983; 4:445–8.

3. Stout KK, Broberg CS, Book WM, Cecchin F, Chen JM, Dimopoulos K, Everitt MD, Gatzoulis M, Harris L, Hsu DT, Kuvin JT, Law Y, Martin CM, Murphy AM, Ross HJ, Singh G, Spray TL, Совет американской Ассоциации Сердца по клинической кардиологии CoFG, Трансляционная биология, Совет по сердечно-сосудистой радиологии и визуализации. Хроническая сердечная недостаточность при врожденной сердечной недостаточности: научное заявление Американской ассоциации сердца. *Кровообращение*. 2016;133:770–801.

4. Nieminen HP, Jokinen EV, Sairanen HI. Причины поздней смерти после детской кардиохирургии: популяционное исследование. *JAmCollCardiol*. 2007;50:1263–71.

5. Oechslin EN, Harrison DA, Connelly MS, Webb GD, Siu SC. Виды смерти у взрослых с врожденными пороками сердца. *AmJCardiol*. 2000;86:1111–6.

6. Verheugt CL, Uiterwaal CS, vander Vel de ET, Meijboom FJ, Pieper PG, van Dijk AP, Vliegen HW, Grobbee DE, Mulder BJ. Смертность при врожденных пороках сердца у взрослых. *EurHeartJ*. 2010;31:1220–9.

7. Bjork JB, Alton KK, Georgiopoulou VV, Butler J, Kalogeropoulos AP. Определение прогрессирующей сердечной недостаточности: систематический обзор критериев, используемых в клинических испытаниях. *JCardFail*. 2016;22:569–77.

8. Словарь Мерриэм-Уэбстер. 2017.

9. Медицинский Словарь Farlex. 2017.

10. Иллюстрированный медицинский словарь Дорланда. 28-е изд. Филадельфия: В.Б Сондерс; 1994.

11. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH,

Tsai EJ, Wilkoff BL. ACCF/AHA 2013 руководства для лечения сердечной недостаточности: резюме: доклад Американского колледжа кардиологии Фонда/Американской ассоциации сердца целевой группы по практические рекомендации. Кровообращение. 2013;128:1810–52.

12. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Jessup M, Konstam MA, Mancini DM, Michl K, Oates JA, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW, Antman EM, Smith SC Jr, Adams CD, Anderson JL, Faxon DP, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Jacobs AK, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B, Американский колледж кардиологии, целевая группа Американской ассоциации сердца по практическим рекомендациям, Американский колледж грудных врачей, Международное общество трансплантации сердца и легких, общество сердечного ритма. ACC / AHA 2005 Обновление руководства по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности у взрослых: доклад целевой группы Американского колледжа кардиологии/Американской ассоциации сердца по практическим руководящим принципам (Комитет по подготовке документов для обновления руководства 2001 года по оценке и лечению сердечной недостаточности): разработан в сотрудничестве с Американским колледжем грудных врачей и Международным обществом трансплантации сердца и легких: одобрен обществом сердечного ритма. Кровообращение. 2005;112:e154–235.

13. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. Естественная история застойной сердечной недостаточности: Фрамингемское исследование. N Engl J Med. 1971;285:1441–6.

14. Broberg CS, Burchill LJ. Пересмотр миокардиального фактора: значение фиброза миокарда у взрослых с врожденными пороками сердца. Int J Cardiol. 2015;189:204–10.

15. Bolger AP, Gatzoulis MA. К определению сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. Int J Cardiol. 2004;97(Suppl 1):15–23.

16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez- Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP,

Rosano GM, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, vander Meer P, Авторы/Члены Целевой Группы. 2016 руководство ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности: целевая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского Общества Кардиологов (ESC), разработанное при особом участии Ассоциации сердечной недостаточности (CHA) ESC. EurHeartJ.2016;37:2129–200.

17. McIntosh HD, Cohen AI. Легочный стеноз; значение миокардиального фактора в определении клинического течения и результатов хирургического вмешательства. AmHeartJ.1963;65:715–6.

18. Rodriguez FH III, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DL, Zafar F, Adams GJ, Friedman RA, Rossano JW. Исходы госпитализации, связанной с сердечной недостаточностью, у взрослых с врожденными пороками сердца в США. Врожденный Порок Сердца. 2013;8:513–9.

19. McCormick N, Lacaille D, Bhole V, Avina-Zubieta JA. Оценка диагнозов сердечной недостаточности в административных базах данных: систематический обзор и метаанализ. Биохимия.2014;9:e104519.

20. Piran S, Veldtman G, Siu S, Webb GD, Liu PP. Сердечная недостаточность и желудочковая дисфункция у пациентов с одиночными или системными правыми желудочками. Кровообращение.2002;105:1189–94.

21. Moussa NB, Karsenty C, Pontnau F, Malekzadeh-Milani S, Boudjemline Y, Legendre A, Bonnet D, Iserin L, Ladouceur M. Характеристика и исходы госпитализации по поводу сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца.2017;110:283–91.

22. Stefanescu A, Macklin EA, Lin E, Dudzinski DM, Johnson J, Kennedy KF, Jacoby D, DeFaria Yeh D, Lewis GD, Yeh RW, Liberthson R, Lui G, Bhatt AB. Полезность Сиэтлской модели сердечной недостаточности для выявления взрослых с врожденными пороками сердца с высоким риском неблагоприятного исхода. AmJCardiol. 2014;113:865–70.

23. Lin EY, Cohen HW, Bhatt AB, Stefanescu A, Dudzinski D, DeFaria Yeh D, Johnson J, Lui GK. Прогнозирование исходов с использованием показателя выживаемости при сердечной недостаточности у взрослых с умеренным или сложным врожденным пороком сердца. *CongenitHeartDis*.2015;10:387–95.

24. Connolly D, Rutkowski M, Auslender M, Artman M. Индекс детской сердечной недостаточности Нью-Йоркского университета: новый метод количественной оценки тяжести хронической сердечной недостаточности у детей. *JPediatr*. 2001;138:644–8.

25. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Частота и распределение риска развития сердечной недостаточности у подростков и взрослых с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. *Am J Cardiol*.2006;97:1238–43.

26. Schoonbeek RC, Pieper PG, van Slooten YJ, Freling HG, Sieswerda GT, van Dijk AP, Jongbloed MR, Post MC, Bouma BJ, Berger RM, Ebels T, van Melle JP. NT-proBNP и физическая работоспособность у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца и протезным клапаном: многоцентровое исследование PROSTAVA. *NethHeartJ*.2016;24:653–65.

27. Koch AM, Zink S, Singer H. Натрийуретический пептид в-типа у пациентов с системной правой веной. *Кардиология*.2008;110:1–7.

28. Garg R, Raman SV, Hoffman TM, Hayes J, Daniels CJ. Сывороточные маркеры системной функции правого желудочка и физической работоспособности. *Педиатрическая кардиология*.2008;29:641–8.

29. Oosterhof T, Tulevski II, Vliegen HW, Spijkerboer AM, Mulder VJ. Влияние объемной и / или давящей перегрузки, вторичной по отношению к врожденным порокам сердца (тетралогия Фалло или легочный стеноз), на функцию правого желудочка с использованием сердечнососудистого магнитного резонанса и уровней натрийуретических пептидов типа B. *AmJCardiol*.2006;97:1051–5.

30. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ. Полезность плазменного натрийуретического пептида в-типа для выявления

желудочковой дисфункции у детей и взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *AmJCardiol.* 2005;95:474–8.

31. Tulevski II, Groenink M, van Der Wall EE, van Veldhuisen DJ, Boomsma F, Stoker J, Hirsch A, Lemkes JS, Mulder BJ. Повышенное содержание мозговых и предсердных натрийуретических пептидов у пациентов с хронической перегрузкой давлением правого желудочка: корреляция между плазменными нейрогормонами и дисфункцией правого желудочка. *Сердце.* 2001;86:27–30.

32. Schuurings MJ, van Gulik EC, Koolbergen DR, Hazekamp MG, Lagrand WK, Backx AP, Mulder BJ, Bouma BJ. Детерминанты клинической правожелудочковой недостаточности после врожденных пороков сердца у взрослых. *JCardiothoracVascAnesth.* 2013;27:723–7.

33. Engelings CC, Helm PC, Abdul-Khaliq H, Asfour B, Bauer UM, Baumgartner H, Kesecioglu D, Korten MA, Diller GP, Tutarel O. Причина смерти у взрослых с врожденными пороками сердца—анализ Немецкого национального регистра врожденных пороков сердца. *IntJCardiol.* 2016;211:31–6.

34. Zomer AC, Vaartjes I, vander Velde ET, de Jong HM, Konings TC, Wagenaar LJ, Heesen WF, Eerens F, Baur LH, Grobbee DE, Mulder BJ. Госпитализация с сердечной недостаточностью у взрослых с врожденными пороками сердца; факторы риска и прогноз. *IntJCardiol.* 2013;168:2487–93.

35. Miyamoto K, Takeuchi D, Inai K, Shinohara T, Nakanishi T. Прогностическое значение множественных биомаркеров сердечно-сосудистой смертности при врожденных пороках сердца у взрослых: сравнение физиологии одного / двух желудочков и системной морфологии правого / левого желудочков. *HeartVessel.* 2016;31:1834–47.

36. Lipczynska M, Szymanski P, Kumor M, Klisiewicz A, Hoffman P. Биомаркеры оборота коллагена и системное ремоделирование правого желудочка у взрослых с предшествующей процедурой переключения предсердий для транспозиции магистральных артерий. *PLoSOne.* 2017;12:e0180629.

37. Bolger AP, Sharma R, Li W, Leenarts M, Kalra PR, Kemp M, Coats AJ, Anker SD, Gatzoulis MA. Нейрогормональная активация и синдром хронической сердечной недостаточности у взрослых с

конгенитальными пороками сердца. *Кровообращение*. 2002;106:92–9.

38. Kowalik E, Klisiewicz A, Rybicka J, Biernacka EK, Hoffman P. Высокая чувствительность сердечного тропонина Т и системная функция правого желудочка у взрослых с врожденно корригированной транспозицией магистральных артерий. *IntJCardiol*. 2017;241:168–72.

39. Burchill LJ, Redington AN, Silversides CK, Ross HJ, Jimenez-Juan L, Mital S, Oechslin EN, Dragulescu A, Slorach C, Mertens L, Wald RM. Генотип ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и сывороточный BNP в современной когорте взрослых на поздних сроках после паллиативного лечения по Фонтену. *IntJCardiol*. 2015;197:209–15.

40. Broberg CS, Chugh SS, Conklin C, Sahn DJ, Jerosch-Herold M. Количественная оценка диффузного фиброза миокарда и его связи с дисфункцией миокарда при врожденных пороках сердца. *CircCardiovascImaging*. 2010;3:727–34.

41. Chen CA, Dusenbery SM, Valente AM, Powell AJ, Geva T. Фракция ЭКВ миокарда, оцениваемая по СМР, ассоциируется с типом гемодинамической нагрузки и аритмией в восстановленной тетралогии Фалло. *JACCCardiovascImaging*. 2016;9:1–10.

42. Kozak MF, Redington A, Yoo SJ, Seed M, Greiser A, Grosse-Wortmann L. Диффузный фиброз миокарда после тетралогии восстановления Фалло: T1-картирование магнитно-резонансного исследования сердца. *Pediatr Radiol*. 2014;44:403–9.

43. Auger DA, Bilchick KC, Gonzalez JA, Cui SX, Holmes JW, Kramer CM, Salerno M и Epstein FH. Визуализация механической активации левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью с помощью кинетической плотной МРТ: валидация и последствия для сердечной ресинхронизирующей терапии. *JMagnResonImaging*. 2017.

44. Tutarel O, Orwat S, Radke RM, Westhoff-Bleck M, Vossler C, Schulke C, Baumgartner H, Bauersachs J, Rontgen P, Diller GP. Оценка функции миокарда с помощью МРТ-трекинга признаков у взрослых после репарации предсердий транспозиции магистральных артерий: референтные значения и клиническая полезность. *IntJCardiol*. 2016;220:246–50.

45. Orwat S, Diller GP, Kempny A, Radke R, Peters B, Kuhne T, Boethig D, Gutberlet M, Dubowy KO, Beerbaum P, Sarikouch S, Baumgartner H. Немецкая Компетентностная сеть по врожденным порокам сердца I. Параметры деформации миокарда предсказывают исход у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло. Сердце.2016;102:209–15.

46. Krieger EV, Valente AM. Лечение сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца: где мы находимся в 2014 году? Сердце.2014;100:1329–34.

47. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Непереносимость физических нагрузок при врожденных пороках сердца у взрослых: сравнительная тяжесть, корреляты и прогностические последствия. Кровообращение. 2005;112:828–35.

48. Cedars AM, Stefanescu Schmidt A, Broberg C, Zaidi A, Opatowsky A, Grewal J, Kay J, Bhatt AB, Novak E, Spertus J. Взрослые пациенты с врожденными пороками сердца испытывают сходные симптомы активности заболевания. CircCardiovascQualOutcomes.2016;9:161–70.

49. Winter MM, Bernink FJ, Groenink M, Bouma BJ, van Dijk AP, Helbing WA, Tijssen JG, Mulder VJ. Оценка системного состояния правого желудочка с помощью СМР: важность последовательного и воспроизводимого очерчивания полости. JCardiovascMagnReson.2008;10:40.

50. Book W, McConnell M, Oster M, Lyle T, Kogon B. Прогнозирование функциональных возможностей у пациентов с системным поражением правого желудочка: субъективная самооценка пациента лучше, чем уровень натрийуретического пептида типа В и систолическая функция правого желудочка. CongenitHeartDis.2013;8:550–5.

51. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Uebing A, Broberg CS, Babu-Narayan S, Bayne S, Poole-Wilson PA, Sutton R, Francis DP, Gatzoulis MA. Реакция сердечного ритма во время физической нагрузки предсказывает выживаемость у взрослых с врожденными пороками сердца. JAmCollCardiol.2006;48(6):1250.

52. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, Benson L, Tay EL, Alonso-Gonzalez R, Silva M, Charalambides M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Комплексное использование сердечно-легочного тестирования физических нагрузок выявляет взрослых с врожденными пороками сердца с повышенным риском смертности в среднесрочной перспективе. *Кровообращение*. 2012;125:250–9.

53. Koch AM, Zink S, Singer H, Dittrich S. Уровень натрийуретического пептида в-типа у пациентов с функционально одножелудочковым сердцем после тотального кавопульмонального соединения. *EurJHeartFail*. 2008;10:60–2.

54. Walsh EP, Cecchin F. Аритмии у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *Кровообращение*. 2007;115:534–45.

55. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Fernandes SM, Barlow A, Mercier LA, Viswanathan S, Chetaille P, Gordon E, Dore A, Cecchin F. Внезапная смерть и дефибрилляторы при транспозиции магистральных артерий с внутрисердечными перегородками: многоцентровое исследование. *CircArrhythmElectrophysiol*. 2008;1:250–7.

56. Khairy P, Aboulhosn J, Gurvitz MZ, Opatowsky AR, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Lui G, Gersony DR, Cook S, Ting JG, Nickolaus MJ, Webb G, Landzberg MJ, Broberg CS. Альянс для взрослого исследования при врожденных брeмя аритмия у взрослых с прооперирована Тетрада Фалло: мульти-институциональное исследование. *Кровообращение*. 2010;122:868–75.

57. Khairy P, Harris L, Landzberg MJ, Viswanathan S, Barlow A, Gatzoulis MA, Fernandes SM, Beauchesne L, Therrien J, Chetaille P, Gordon E, Vonder Muhll, Cecchin F. Имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы в тетралогии Фалло. *Кровообращение*. 2008;117:363–70.

58. Bouchardy J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Bottega N, Marelli AJ. Предсердные аритмии у взрослых с врожденными пороками сердца. *Кровообращение*. 2009;120:1679–86.

59. Babu-Narayan SV, Goktekin O, Moon JC, Broberg CS, Pantely GA, Pennell DJ, Gatzoulis MA, Kilner PJ. Поздний гадолиний усиливает сердечнососудистый магнитный резонанс системного



правого желудочка у взрослых с предшествующей операцией по перенаправлению предсердий для транспозиции магистральных артерий. *Кровообращение*. 2005;111:2091–8.

60. Babu-Narayan SV, Kilner PJ, Li W, Moon JC, Goktekin O, Davlouros PA, Khan M, Ho SY, Pennell DJ, Gatzoulis MA. Фиброз желудочков, вызванный сердечно-сосудистым магнитным резонансом у взрослых с восстановленной тетралогией Фалло и ее связью с неблагоприятными маркерами клинического исхода. *Кровообращение*. 2006;113:405–13.

61. Aboulhosn JA, Lluri G, Gurvitz MZ, Khairy P, Mongeon FP, Kay J, Valente AM, Earing MG, Opatowsky AR, Lui G, Gersony DR, Cook S, Child J, Ting J, Webb G, Landzberg M, Broberg CS. Alliance for Adult Research in Congenital C. Left and right ventricular diastolic function in adults with surgically repaired tetralogy of Fallot: a multi-institutional study. *Can J Cardiol*. 2013;29:866–72.

62. Law YM, Etedgui J, Beerman L, Maisel A, T Fovic S. Сравнение уровней натрийуретических пептидов плазмы в-типа у пациентов с системной сердечной недостаточностью с одним желудочком и изолированной кавопульмональной недостаточностью. *Am J Cardiol*. 2006;98(4):520.

63. Flachskampf FA, Wouters PF, Edvardsen T, Evangelista A, Habib G, Hoffman P, Hoffmann R, Lancellotti P, Pepi M, Европейская ассоциация сердечно-сосудистой визуализации рецензенты документов: Erwan D и Fausto R. рекомендации по трансэзофагеальной эхокардиографии: EACVI обновлено 2014. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:353–65.

64. Dimopoulos K, Giannakoulas G, Bendayan I, Liodakis E, Petraco R, Diller GP, Piepoli MF, Swan L, Mullen M, Best N, Poole-Wilson PA, Francis DP, Rubens MB, Gatzoulis MA. Кардиоторакальное соотношение на рентгенограммах задней и передней грудной клетки: простой, воспроизводимый и независимый маркер тяжести и исхода заболевания у взрослых с врожденными пороками сердца. *Int J Cardiol*. 2013;166:453–7.

65. Valente AM, Cook S, Festa P, Ko HN, Krishnamurthy R, Taylor AM, Warnes CA, Kreutzer J, Geva T. Рекомендации по мультимодальной визуализации для пациентов с восстановленной тетралогией Фалло: отчет Американского общества эхокардиографии: разработан в сотрудничестве с обществом

сердечно-сосудистого магнитного резонанса и обществом детской радиологии. *JAm Soc Echocardiogr.* 2014;27:111–41.

66. Niemann PS, Pinho L, Balbach T, Galuschky C, Blankenhagen M, Silberbach M, Broberg C, Jerosch-Herold M, Sahn DJ. Анатомически ориентированные измерения объема правого желудочка с помощью динамической трехмерной эхокардиографии, подтвержденной магнитно-резонансной томографией 3 Тесла. *JAmCollCardiol.* 2007;50:1668–76.

67. Ait-Ali L, Siciliano V, Passino C, Molinaro S, Pasanisi E, Sicari R, Pingitore A, Festa P. Роль стресс-эхокардиографии в оперируемом Фалло: целесообразность и выявление реакции правого желудочка. *JAmSocEchocardiogr.* 2014;27:1319–28.

68. Picano E, Pellikka PA. Стресс Эхо приложения за пределами ишемической болезни сердца. *EurHeartJ.* 2014;35:1033–40.

69. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Рекомендации по проведению сердечно-сосудистого магнитного резонанса у взрослых с врожденными пороками сердца от соответствующих рабочих групп Европейского Общества Кардиологов. *EurHeartJ.* 2010;31:794–805.

70. Kempny A, Dimopoulos K, Uebing A, Mocerri P, Swan L, Gatzoulis MA, Diller GP. Референтные значения ограничений физических нагрузок у взрослых с врожденными пороками сердца. Связь с деятельностью повседневной жизни-опыт единого центра и обзор опубликованных данных. *EurHeartJ.* 2012;33:1386–96.

71. Kempny A, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Uebing A, Rafiq I, Li W, Swan L, Hooper J, Donovan J, Wort SJ, Gatzoulis MA, Dimopoulos K. Гипоальбуминемия прогнозирует исход у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *Сердце.* 2015;101:699–705.

72. Dimopoulos K, Diller GP, Petraco R, Koltsida E, Giannakoulas G, Tay EL, Best N, Piepoli MF, Francis DP, Poole-Wilson PA, Gatzoulis MA. Гипонатриемия: сильный предиктор смертности у взрослых с врожденными пороками сердца. *EurHeartJ.* 2010;31:595–601.

73. Zomer AC, Uiterwaal CS, vanderVelde ET, Tijssen JG, Mariman EC, Verheugt CL, Vaartjes I, Pieper PG, Meijboom FJ, Grobbee DE, Mulder VJ. Смертность при врожденных пороках сердца у взрослых: надежны ли национальные регистры в отношении причин смерти? *IntJCardiol.* 2011;152:212–7.

#### 4 ГЛАВА

1. Moons P, Engelfriet P, Kaemmerer H, et al. Оказание медицинской помощи взрослым пациентам с конгенитальной болезнью сердца в Европе: результаты исследования EuroHeartSurvey. *EurHeartJ.* 2006;27: 1324–30.

2. Warnes CA, Liberthson R, Danielson GK, et al. Целевая группа I: изменение профиля конгениальных заболеваний сердца во взрослой жизни. *JAmCollCardiol.* 2001;37(5):1170.

3. van der Bom T, Mulder BJ, Meijboom FJ, et al. Современная выживаемость взрослых с врожденными пороками сердца. *Сердце.* 2015;101:1989–95.

4. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, et al. Перспективы выживания и обстоятельства смерти у современных взрослых пациентов с врожденными пороками сердца, находящихся под наблюдением в крупном стороннем центре. *Кровообращение.* 2015;132:2118–25.

5. Cuypers JA, Eindhoven JA, Slager MA, et al. Естественная и неестественная история процедуры Мастарда: отдаленный результат до 40 лет. *EurHeartJ.* 2014;35:1666–74.

6. Cuypers JA, Opic P, Menting ME, et al. Неестественный анамнез дефекта межпредсердной перегородки: продольное 35-летнее наблюдение после хирургического закрытия в молодом возрасте. *Сердце.* 2013;99:1346–52.

7. Menting ME, Cuypers JA, Opic P, et al. Неестественный анамнез дефекта межжелудочковой перегородки: исход до 40 лет после хирургического закрытия. *JAmCollCardiol.* 2015;65:1941–51.

8. Engelfriet P, Voersma E, Oechslin E, et al. Спектр врожденных пороков сердца у взрослых в Европе: заболеваемость и смертность за 5-летний период наблюдения. *TheEuroHeartSurveyonadultcongenitalheartdisease.* *Eur Heart J.* 2005;26:2325–33.

9. Junge C, Westhoff-Bleck M, Schoof S, et al. Сравнение поздних результатов операции артериального переключения и предсердного переключения (горчичная процедура) для транспозиции магистральных артерий. *AmJCardiol.* 2013;111:1505–9.

10. Villafane J, Lantin-Hermoso MR, Bhatt AB, et al. D-транспозиция магистральных артерий: современная эра работы артериального коммутатора. *JAmCollCardiol.* 2014;64:498–511.
11. d'Udekem Y, Iyengar AJ, Galati JC, et al. Пересмотр ожиданий относительно долгосрочного выживания после процедуры фонтена: двадцать пять лет наблюдения за всем населением Австралии и Новой Зеландии. *Кровообращение.* 2014;130:S32–8.
12. Pundi KN, Johnson JN, Dearani JA, et al. 40-летнее наблюдение после операции по Фонтену: отдаленные исходы у 1052 пациентов. *JAmCollCardiol.* 2015;66:1700–10.
13. Van Arsdell GS, Maharaj GS, Tom J, et al. Каков оптимальный возраст для восстановления тетралогии Фалло? *Кровообращение.* 2000;102:III123–9.
14. Cuypers JA, Menting ME, Konings EE, et al. Противостоит ли история тетралогии Фалло: проспективное наблюдение через 40 лет после хирургической коррекции. *Кровообращение.* 2014;130:1944–53.
15. Gatzoulis MA, Balaji S, Webber SA, et al. Факторы риска развития аритмии и внезапной сердечной смерти в поздние сроки после восстановления тетралогии Фалло: многоцентровое исследование. *Ланцет.* 2000;356:975–81.
16. Bichell DP. Четвертое десятилетие после восстановления тетралогии Фалло: прицеливание в движущиеся мишени. *Кровообращение.* 2014;130:1931–2.
17. Diller GP, Giardini A, Dimopoulos K, et al. Предикторы заболеваемости и смертности у пациентов с хроническим фонтеном: результаты многоцентрового исследования, включающего тестирование сердечно-легочной физической нагрузки у 321 пациента. *EurHeartJ.* 2010;31:3073–83.
18. Pashmforoush M, Lu JT, Chen H, et al. Nkx2-5 пути и врожденные пороки сердца; потеря спецификации линии миоцитов желудочков приводит к прогрессирующей кардиомиопатии и полной блокаде сердца. *Клетка.* 2004;117:373–86.
19. Zhu Y, Gramolini AO, Walsh MA, et al. Tbx5-зависимый путь регуляции диастолической функции при врожденных пороках сердца. *ProcNatlAcadSciUSA.* 2008;105:5519–24.

20. Granados-Riveron JT, Ghosh TK, Pope M, et al. Мутации тяжелой цепи Альфа-сердечного миозина (MYH6), влияющие на образование миофибрилл, связаны с врожденными пороками сердца. *HumMolGenet.* 2010;19:4007–16.

21. Egbe A, Lee S, Ho D, Uppu S, Srivastava S. Распространенность врожденных аномалий у новорожденных с диагнозом врожденный порок сердца. *AnnPediatrCardiol.* 2014;7:86–91.

22. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, et al. Генетическая основа врожденных пороков сердца: современные знания: научное заявление Комитета по врожденным порокам сердца Американской ассоциации сердца, Совета по сердечно-сосудистым заболеваниям у молодых: одобрено Американской академией педиатрии. *Кровообращение.* 2007;115:3015–38.

23. Baggen VJ, van den Bosch AE, Eindhoven JA, et al. Прогностическое значение N-терминального Про-в-типа натрийуретического пептида, тропонина-T и фактора роста-дифференцировки 15 при врожденных пороках сердца у взрослых. *Кровообращение.* 2017;135:264–79.

24. Kempny A, Hjortshoj CS, Gu H, et al. Предикторы смерти у современных взрослых пациентов с синдромом Эйзенменгера: многоцентровое исследование. *Кровообращение.* 2017;135:1432–40.

25. Rogers RG, Everett BG, Onge JM, Krueger PM. Социальные, поведенческие и биологические факторы, а также половые различия в смертности. *Демография.* 2010;47:555–78.

26. Zomer AC, Ionescu-Ittu R, Vaartjes I, et al. Половые различия в госпитальной смертности у взрослых с врожденными пороками сердца: влияние репродуктивного здоровья. *JAmCollCardiol.* 2013;62:58–67.

27. Kirshbom PM, Myung RJ, Simsic JM, et al. Тысяча повторных стернотомий при врожденной кардиохирургии: факторы риска повторной травмы сердца. *AnnThoracSurg.* 2009;88:158–61.

28. Valente AM, Gauvreau K, Assenza GE, et al. Современные предикторы смерти и суицидальной желудочковой тахикардии у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло, включенных в индикаторную когорту. *Сердце.* 2014;100:247–53.

29. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, et al. Особенности портальной гипертензии связаны с основными нежелательными

явлениями у пациентов с фонтеном: обширное исследование. *IntJCardiol.* 2013;168:3764–9.

30. Nothroff J, Norozi K, Alpers V, et al. Имплантация кардиостимулятора как фактор риска развития сердечной недостаточности у молодых людей с врожденными пороками сердца. *PacingClinElectrophysiol.* 2006;29: 386–92.

31. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, et al. Долгосрочная выживаемость, способы смерти и предикторы смертности у пациентов с операцией фонтена. *Кровообращение.* 2008;117:85–92.

32. Budts W, Roos-Hesselink J, Radle-Hurst T, et al. Лечение сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца: позиционный документ рабочей группы по врожденным порокам сердца взрослых и Ассоциации сердечной недостаточности Европейского кардиологического общества. *EurHeartJ.* 2016;37:1419–27.

33. Sabate Rotes A, Eidem BW, Connolly NM, et al. Длительное наблюдение после замены легочного клапана в восстановленной тетралогии Фалло. *AmJCardiol.* 2014;114:901–8.

34. Driscoll DJ, Offord KP, Feldt RH, Schaff HV, Puga FJ, Danielson GK. Пять-пятнадцать лет наблюдения после операции по Фонтену. *Кровообращение.* 1992;85:469–96.

35. Garson A Jr, Nihill MR, McNamara DG, Cooley DA. Состояние взрослого и подростка после восстановления тетралогии Фалло. *Кровообращение.* 1979;59:1232–40.

36. Cullen S, Celermajer DS, Franklin RC, Halliday-Smith KA, Deanfield JE. Прогностическое значение желудочковой аритмии после восстановления тетралогии Фалло: 12-летнее проспективное исследование. *JAmCollCardiol.* 1994;23(5):1151.

37. Muller J, Hager A, Diller GP, et al. Пиковое поглощение кислорода, эффективность ИВЛ и QRS-длительность прогнозируют безрецидивную выживаемость пациентов на поздних сроках после хирургического лечения тетралогии Фалло. *IntJCardiol.* 2015;196:158–64.

38. Babu-Narayan SV, Giannakoulas G, Valente AM, Li W, Gatzoulis MA. Визуализация врожденных пороков сердца у взрослых. *Eur Heart J.* 2016;37:1182–95.

39. Koyak Z, Harris L, deGroot JR, et al. Внезапная сердечная смерть при врожденных пороках сердца у взрослых. Кровообращение. 2012;126:1944–54.

40. Ghai A, Silversides C, Harris L, Webb GD, Siu SC, Therrien J. Дисфункция левого желудочка является фактором риска внезапной сердечной смерти у взрослых поздно после восстановления тетралогии Фалло. JAmCollCardiol. 2002;40:1675–80.

41. Schwerzmann M, Salehian O, Harris L, et al. Желудочковые аритмии и внезапная смерть у взрослых после операции Мастарда по транспозиции магистральных артерий. EurHeartJ. 2009; 30:1873–9.

42. Diller GP, Kempny A, Lioudakis E, et al. Продольная функция левого желудочка предсказывает угрожающую жизни желудочковую аритмию и смерть у взрослых с восстановленной тетралогией Фалло. Кровообращение. 2012;125:2440–6.

43. Baggen VJ, Driessen MM, Post MC, et al. Эхокардиографические данные, связанные с морфологией или трансплантатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией: систематический обзор и мета-анализ. NethHeartJ. 2016;24:374–89.

44. Мосегі Р, Dimopoulos K, Lioudakis E, et al. Эхокардиографические предикторы исхода при синдроме Эйзенменгера. Кровообращение. 2012;126:1461–8.

45. Diller GP, Radojevic J, Kempny A, et al. Системная продольная деформация правого желудочка снижается у взрослых при транспозиции магистральных артерий, связана с субпульмональной функцией желудочков и прогнозирует неблагоприятный клинический исход. AmHeartJ. 2012;163:859–66.

46. De Caro E, Bondanza S, Calevo MG, et al. Трикуспидальная кольцевая плоскостная систолическая экскурсия для оценки функции желудочков у взрослых оперированных по методике Мастарда для полной транспозиции магистральных артерий. CongenitHeartDis. 2014;9:252–8.

47. Pettersen E, Helle-Valle T, Edvardsen T, et al. Характер сокращения системного сдвига правого желудочка от продольного к окружному укорочению и отсутствию глобального желудочкового торсиона. JAmCollCardiol. 2007;49:2450–6.

48. Cordina R, von Klemperer K, Kempny A, et al. Эхокардиографические предикторы смертности у взрослых с фонтаном Кровообращение. JACC кардиоваскулярная визуализация. 2017;10:212–3.

49. Vander Bom T, Winter MM, Groenink M, et al. Конечный диастолический объем правого желудочка в сочетании с пиковым систолическим артериальным давлением во время физической нагрузки идентифицирует пациентов с риском осложнений у взрослых с системным правым желудочком. JAmCollCardiol. 2013;62:926–36.

50. Tsang TS, Barnes ME, Gersh BJ, Bailey KR, Seward JB. Объем левого предсердия как морфофизиологическое выражение диастолической дисфункции левого желудочка и связь с нагрузкой сердечно-сосудистого риска. AmJCardiol. 2002;90:1284–9.

51. Baggen VJ, Schut AW, Cuypers JA, et al. Прогностическое значение размера и функции левого предсердия у взрослых с тетралогией Фалло. IntJCardiol. 2017;236:125–31.

52. Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Эхокардиографические предикторы неблагоприятных исходов при первичной легочной гипертензии. JAmCollCardiol. 2002;39:1214–9.

53. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. Руководство ESC по ведению взрослых с врожденными пороками сердца (новая версия 2010 года). EurHeartJ. 2010;31:2915–57.

54. Natanzon A, Kronzon I. Перикардальные и плевральные выпоты при застойной сердечной недостаточности-анатомические, патофизиологические и клинические аспекты. AmJMedSci. 2009;338:211–6.

55. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Определения для общего стандарта для 2D спекл-трекинговой эхокардиографии: консенсусный документ целевой группы EACVI/ASE/Industry по стандартизации деформационной визуализации. EurHeartJCardiovascImaging. 2015;16:1–11.

56. Mondillo S, Galderisi M, Mele D, et al. Спекл-трекинговая эхокардиография: новый метод оценки функции миокарда. JUltrasoundMed. 2011;30:71–83.

57. Tsang W, Salgo IS, Medvedofsky D, et al. Трансторакальная 3D-эхокардиографическая количественная оценка левой камеры



сердца с использованием автоматизированного адаптивного аналитического алгоритма. JACC кардиоваскулярная визуализация. 2016;9:769–82.

58. Medvedofsky D, Mor-Avi V, Amzulescu M, et al. Трехмерная эхокардиографическая количественная оценка левых камер сердца с использованием автоматизированного адаптивного аналитического алгоритма: многоцентровое валидационное исследование. EurHeartJ Cardiovasc Imaging. 2017.

59. van den Hoven AT, Mc-Ghie JS, Chelu RG, et al. Трансторакальное эхокардиографическое 3Д левого желудочка сердца определение у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном болезни. IntJCardiovascImaging. 2017.

60. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, Trindade PT, Schwitter J, Webb GD. Рекомендации по проведению сердечно сосудистого магнитного резонанса у взрослых с врожденными пороками сердца от соответствующих рабочих групп Европейского Общества Кардиологов. EurHeartJ. 2010;31:794–805.

61. Jensen AS, Broberg CS, Rydman R, et al. Нарушение правой, левой или бивентрикулярной функции и насыщение кислородом покоя ассоциированы со смертностью при синдроме Эйзенменгера: клиническое и сердечно-сосудистое магнитно-резонансное исследование. CircCardiovascImaging. 2015;8.

62. Ortega M, Friedman JK, Geva T, Harrild DM. Связь диссинхронии левого желудочка, измеренной методом магнитно-резонансного тканевого трекинга сердца в восстановленной тетралогии Фалло, с желудочковой тахикардией и смертью. AmJCardiol. 2011;107:1535–40.

63. Baggen VJ, Leiner T, Post MC, et al. Результаты магнитно-резонансной томографии сердца, прогнозирующие смертность у пациентов с легочной артериальной гипертензией: систематический обзор и метаанализ. EurRadiol. 2016;26:3771–80.

64. Rathod RH, Prakash A, Kim YY, et al. Параметры магнитно-резонансной томографии сердца прогнозируют выживаемость без трансплантации у пациентов с кровообращением по Фонтену. Circ Cardiovasc Imaging. 2014;7:502–9.

65. Dobson RJ, Mordi I, Danton MH, Walker NL, Walker HA, Tzemos N. Позднее повышение уровня гадолиния и

неблагоприятные исходы в современной когорте взрослых выживших после тетралогии Фалло. *Congenit Heart Dis.* 2017;12:58–66.

66. Freed BH, Gomberg-Maitland M, Chandra S, et al. Позднее усиление гадолиния кардиоваскулярным магнитным резонансом прогнозирует клиническое ухудшение у пациентов с легочной гипертензией. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:11.

67. Riesenkampff E, Messroghli DR, Redington AN, Grosse-Wortmann L. Картирование T1 миокарда в педиатрии и врожденных пороках сердца. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8:e002504.

68. Plymen CM, Sado DM, Taylor AM, et al. Диффузный фиброз миокарда в системном правом желудочке у пациентов на поздних сроках после операции иприта или Сенинга: равновесное контрастное кардиоваскулярное магнитно-резонансное исследование. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14:963–8.

69. Kempny A, Fernandez-Jimenez R, Orwat S, et al. Количественная оценка бивентрикулярной функции миокарда с использованием отслеживания магнитно-резонансных характеристик сердца, делинеции границ эндокарда и эхокардиографического спекл-трекинга у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло и здоровых контрольных групп. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2012;14:32.

70. Jing L, Wehner GJ, Suever JD, et al. Диссинхрония левого и правого желудочков и напряжения от сердечно-сосудистого магнитно-резонансного отслеживания признаков не прогнозируют ухудшения функции желудочков у пациентов с восстановленной тетралогией Фалло. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18:49.

71. Tadros TM, Klein MD, Shapiro OM. Восходящая дилатация аорты, связанная с двустворчатым клапаном аорты: патофизиология, молекулярная биология и клинические последствия. *Кровообращение.* 2009;119:880–90.

72. Masri A, Kalahasti V, Svensson LG, et al. Отношение площади поперечного сечения аорты к высоте и исходы у пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и расширенной восходящей аортой. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e006249.

73. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016: клинические рекомендации по оценке данных тестирования

сердечно-легочной физической нагрузки в конкретных группах пациентов. Кровообращение. 2016;133:e694–711.

74. Guazzi M, Adams V, Conraads V, et al. Научное заявление ЕАСРР/АНА. Клинические рекомендации по оценке данных тестирования сердечно-легочной физической нагрузки в конкретных группах пациентов. Кровообращение. 2012;126:2261–74.

75. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Непереносимость физических нагрузок при врожденных пороках сердца у взрослых: сравнительная тяжесть, корреляты и прогностические последствия. Кровообращение. 2005; 112:828–35.

76. Inuzuka R, Diller GP, Borgia F, et al. Комплексное использование кардиопульмонального тестирования физических нагрузок выявляет взрослых с врожденными пороками сердца с повышенным риском смертности в среднесрочной перспективе. Кровообращение. 2012;125:250–9.

77. Radojevic J, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, et al. Пиковое поглощение кислорода коррелирует с тяжестью заболевания и прогнозирует исход у взрослых пациентов с аномалией Эбштейна трехстворчатого клапана. Int J Cardiol. 2013;163:305–8.

78. Giardini A, Hager A, Lammers AE, et al. Вентиляторная эффективность и аэробная способность прогнозируют безрецидивную выживаемость у взрослых с репарацией предсердий для полной транспозиции магистральных артерий. J Am Coll Cardiol. 2009;53:1548–55.

79. Babu-Narayan SV, Diller GP, Gheta RR, et al. Клинические исходы хирургического протезирования клапана легочной артерии после репарации тетралогии Фалло и потенциальная прогностическая ценность предоперационного исследования сердечно-легочной нагрузки. Кровообращение. 2014;129:18–27.

80. Ohuchi H, Negishi J, Noritake K, et al. Прогностическое значение переменных физической нагрузки у 335 пациентов после операции фонтена: 23-летний одноцентровый опыт проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Congenit Heart Dis. 2015;10:105–16.

81. Brubaker PH, Kitzman DW. Хронотропная некомпетентность: причины, следствия и управление. Кровообращение. 2011;123:1010–20.

82. Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, et al. Реакция сердечного ритма при физической нагрузке предсказывает выживаемость у взрослых с врожденными пороками сердца. JAmCollCardiol. 2006;48(6):1250.

83. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, et al. Дефицит железа ассоциируется с неблагоприятным исходом у пациентов с синдромом Эйзенменгера. EurHeartJ. 2011;32:2790–9.

84. Tay EL, Peset A, Paraphylactou M, et al. Заместительная терапия при дефиците железа улучшает физическую работоспособность и качество жизни у пациентов с цианотическим врожденным пороком сердца и / или синдромом Эйзенменгера. IntJCardiol. 2011;151:307–12.

85. Assenza GE, Graham DA, Landzberg MJ, et al. Оценка MELD-XI и сердечная смертность или трансплантация у пациентов после операции по Фонтену. Сердце. 2013;99:491–6.

86. John AS, Johnson JA, Khan M, Driscoll DJ, Warnes CA, Cetta F. Клинические исходы и улучшение выживаемости у пациентов с белковой энтеропатией после операции по Фонтену. JAmCollCardiol. 2014;64:54–62.

87. Bolger AP, Sharma R, Li W, et al. Нейрогормональная активация и синдром хронической сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. Кровообращение. 2002;106:92–9.

88. Popelova JR, Kotaska K, Tomkova M, Tomek J. Полезность N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида для прогнозирования смертности у взрослых с врожденными пороками сердца. AmJCardiol. 2015;116:1425–30.

89. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Прогностическое значение изменений N-терминального про-мозгового натрийуретического пептида при Val-HeFT (исследование вальсартана) у пациентов с сердечной недостаточностью. JAmCollCardiol. 2008;52:997–1003.

90. Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, et al. Иной взгляд на предикторы легочной гипертензии при дефекте межпредсердной перегородки второго порядка. *IntJCardiol.*2014;176:833–40.

91. Burkhardt HM, Dearani JA, Mair DD, et al. Модифицированная процедура по Фонтену: ранние и поздние результаты у 132 взрослых пациентов. *JThoracCardiovascSurg.*2003;125:1252–9.

92. van Hagen IM, Boersma E, Johnson MR, et al. Глобальная оценка кардиального риска в регистре беременности и сердечно-сосудистых заболеваний: результаты регистра Европейского кардиологического общества. *EurJHeartFail.*2016;18:523–33.

93. Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Stein JI, et al. Исход беременности у пациенток со структурной или ишемической болезнью сердца: результаты регистра Европейского Общества Кардиологов. *EurHeartJ.* 2013;34:657–65.

94. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Сердечная недостаточность у беременных с сердечными заболеваниями: данные ROPAC. *Сердце.*2014;100:231–8.

95. Salam AM, Ertekin E, van Hagen IM, et al. Мерцательная аритмия или трепетание предсердий во время беременности у пациенток со структурными заболеваниями сердца. *JACClinElectrophysiol.*2015;1:284–92.

96. Ertekin E, van Hagen IM, Salam AM, et al. Желудочковая тахикардия во время беременности у женщин с пороками сердца: данные ROPAC, регистра Европейского Общества Кардиологов. *IntJCardiol.*2016;220:131–6.

97. Европейское Общество, Ассоциации европейского педиатрического сообщества в немецком обществе по вопросам гендерного м и соавт. Руководство ESC по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности: целевая группа по ведению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности Европейского Общества Кардиологов (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32:3147–97.

98. Yap SC, Harris L, Chauhan VS, Oechslin EN, Silversides CK. Выявление высокого риска у взрослых с врожденными пороками сердца и предсердными аритмиями. *AmJCardiol.*2011;108:723–8.

99. Lin EY, Cohen HW, Bhatt AB, et al. Прогнозирование исходов с использованием показателя выживаемости при сердечной недостаточности у взрослых с умеренным или сложным врожденным пороком сердца. *CongenitHeartDis.* 2015;10:387–95.

100. Stefanescu A, Macklin EA, Lin E, et al. Полезность Сиэтлской модели сердечной недостаточности для выявления взрослых с врожденными пороками сердца с высоким риском неблагоприятного исхода. *AmJCardiol.* 2014;113:865–70.

## 5 ГЛАВА

1. Norozi K, Wessel A, Alpers V, Arnhold JO, Geyer S, Zoega M, Buchhorn R. Частота и распределение риска развития сердечной недостаточности у подростков и взрослых с врожденными пороками сердца после кардиохирургических вмешательств. *AmJCardiol.* 2006;97:1238–43.

2. Marelli AJ, Ionescu-Ittu R, Mackie AS, Guo L, Dendukuri N, Kaouache M. Пожизненное преобладание врожденных пороков сердца в общей популяции с 2000 по 2010 год. *Кровообращение.* 2014;130(9):749–56.

3. Afilalo J, Therrien J, Pilote L, Ionescu-Ittu R, Martucci G, Marelli AJ. Гериатрический врожденный порок сердца: бремя болезни и предикторы смертности. *JAmCollCardiol.* 2011;58:1509–15.

4. Tutarel O, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Jabbour R, Li W, Uebing A, Dimopoulos K, Swan L, Gatzoulis M, Diller GP. Врожденные пороки сердца после 60 лет: появление новой популяции с высоким уровнем использования ресурсов, высокой заболеваемостью и высокой смертностью. *EurHeartJ.* 2014;35:725–32.

5. Billet J, Majeed A, Gatzoulis M, Cowie M. Тенденции госпитализации, летальности в стационаре и смертности населения от врожденных пороков сердца в Англии, 1994-2004 годы. *Heart.* 2008;94:342–8.

6. Lui GK, Fernandes S, MacElhinney DB. Управление факторами сердечнососудистого риска у взрослых с врожденными пороками сердца. *JAmHeartAssoc.* 2014;3(6):e001076.

7. Cohen SB, Ginde S, Bartz PJ, Earing MG. Экстракардиальные осложнения у взрослых с врожденными пороками сердца. *CongenitHeartDis.* 2013;8:370–80.

8. Yalonetsky S, Horlick EM, Osten MD, Benson LN, Oechslin EN, Silversides CK. Клиническая характеристика ишемической болезни сердца у взрослых с врожденными пороками сердца. *IntJCardiol.* 2013;164:217–20.

9. Fedchenko M, Mandalenaki, Rosengren A, Lappas G, Eriksson P, Skoglund K, Dellborg

М. Ишемическая болезнь сердца у детей и молодых людей с врожденными пороками сердца в Швеции. *IntJCardiol.* 2017;248:143–8. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.120>.

10. Lanz J, Brophy JM, Therrien J, Kaouache M, Guo L, Marelli AJ. Инсульт у взрослых с врожденными пороками сердца. Заболеваемость, кумулятивный риск и предикторы. *Кровообращение.* 2015;132:2385–94.

11. Valente AM, Bhatt AB, Cook S, Earing MG, Gersony DR, Aboulhosn J, Opatowsky AR, Lui G, Gurvitz M, Graham D, Fernandes SM, Khairy P, Webb G, Gerhard-Herman M, Landzberg MJ, Investigators A. Исследование CALF (Здоровье вен у взрослых пациентов с врожденным пороком сердца в нижних конечностях). *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:144–50.

12. Kuijpers JM, Mulder BJM. Аортопатии при врожденных пороках сердца у взрослых и синдромах генетической аортопатии: стратегии ведения и показания к хирургическому вмешательству. *Сердце.* 2017;103(12):952–66.

13. Martinez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F, Nieto-Lago V, Novoa FJ, Lopez-Rios L, Riaño-Ruiz M. Уровень глюкозы и липидов в сыворотке крови при врожденных пороках сердца у взрослых. *Метаболизм.* 2010;59:1642–8.

14. Rosenthal TM, Leung ST, Ahma dR, Young T, Lavie CJ, Moodie DS, Shah S. Изменение образа жизни для профилактики заболеваемости и смертности при врожденных пороках сердца у взрослых. *Congenit Heart Dis.* 2016;11:1189–98.

15. Dellborg M, Björk A, Pirouzi Fard MN, Ambring A, Eriksson P, Svensson AM, Gudbjörnsdottir

S. Высокая смертность и заболеваемость среди взрослых с врожденными пороками сердца и сахарным диабетом 2 типа. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49:344–50.

16. Tsai AG, Wadden TA. В клинике: ожирение. *Ann Intern Med.* 2013;159(5):ITC3-1–ITC3-15.

17. Deen JF, Krieger EV, Slee AE, Arslan A, Arterburn D, Stout K, Portman MA. Метаболический синдром у взрослых с врожденными пороками сердца. *J Am Heart Assoc.* 2016;5:e001132.

18. Diller GP, Kempny A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Uebing A, Li W, Babu-Narayan S, Wort SJ, Dimopoulos K, Gatzoulis M.



Перспективы выживания и обстоятельства смерти у современных взрослых пациентов с врожденными пороками сердца под наблюдением в крупном третичном центре. *Кровообращение*. 2015;132(22):2118–25.

19. Hjortshøj CS, Jensen AS, Christensen JAE, Jennum P, Sondergaard L. Нарушение дыхания во сне при синдроме Эйзенменгера. *Am J Cardiol*. 2016;214:23–4.

20. Cotts T, Smith KR, Lu J, Dorfman AL, Norris MD. Риск нарушения дыхания во сне у взрослых после ремонта предсердного переключателя для d-петлевой транспозиции магистральных артерий. *Pediatr Cardiol*. 2014;35:888–92.

21. Pillutla P, Shetty KD, Foster E. Смертность, связанная с врожденными пороками сердца у взрослых: тенденции в популяции США с 1979 по 2005 год. *Am J Cardiol*. 2009;158:874–9.

22. Alonso-Gonzalez R, Borgia F, Diller GP, Inuzuka R, Kempny A, Martinez-Naharro A, Tutarel O, Marino P, Wurstmann K, Charalambides M, Silva M, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis

M. Аномальная функция легких у взрослых с врожденными пороками сердца: Распространенность, связь с анатомией сердца и связь с выживаемостью. *Кровообращение*. 2013;127:882–90.

23. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, Kober L, Torp-Pedersen C, Hassager C, Vestbo J, Kjoller E, ECHOS Lung Function Study Group. Показана прогностическая значимость функции легких у больных, поступивших с сердечной недостаточностью. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:685–91.

24. Dimopoulos K, Diller GP, Petrarco R, Chamaidi A, Karaoli E, Mullen M, Swan L, Piepoli MF, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis M, Giannakoulas G. Анемия у взрослых с врожденными пороками сердца относится к неблагоприятным исходам. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:2093–100.

25. Collins N, Piran S, Harrison J, Azevedo E, Oechslin E, Silversides C. Распространенность и детерминанты анемии у взрослых с врожденными пороками сердца и желудочковой дисфункцией (субаортальная физиология правого желудочка и одиночного желудочка). *Am J Cardiol*. 2008;102:625–8.

26. Dimopoulos K, Diller GP, Koltsida E, Pijuan-Domenech A, Papadopoulos SA, Babu-Narayan S, Salukhe TV, Pieroli MF, Pool-Wilson PA, Best N, Francis DP, Gatzoulis M. Распространенность, предикторы и прогностическое значение почечной дисфункции у взрослых с врожденными пороками сердца. *Кровообращение*. 2008;117:2320–8.

27. Marelli AJ, Miller SP, Marino BL, Jefferson AL, Newburger JW. Мозг при врожденных пороках сердца на протяжении всей жизни: совокупное бремя травм. *Кровообращение*. 2016;133:1951–62.

28. Iardi D, Ono KE, McCartney R, Book W, Stringer AY. Нейрокогнитивное функционирование у взрослых с врожденными пороками сердца. *Congenit Heart Dis*. 2017;12(2):166–73.

29. Diller GP, Bräutingam A, Kempny A, Uebing A, Alonso-Gonzalez R, Swan L, Babu-Narayan SV, Baumgartner H, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Депрессия, требующая антидепрессантной медикаментозной терапии при врожденных пороках сердца у взрослых: Распространенность, факторы риска и прогностическое значение. *Eur Heart J*. 2016;37:771–82.

30. Kovacs AH, Saidi AS, Kuhl EA, Sears SF, Silversides C, Harrison JL, Ong L, Colman J, Oechslin E, Nolan RP. Депрессия и тревога при врожденных пороках сердца у взрослых: предикторы и распространенность. *Int J Cardiol*. 2009;137:158–64.

31. Billet J, Cowie MR, Gatzoulis MA, VonderMuhl JF, Majeed A. Коморбидность, медицинское использование и процесс оказания медицинской помощи пациентам с врожденными пороками сердца в Великобритании: кросс-секционное популяционное исследование с анализом случай-контроль. *Сердце*. 2008;94:1194–9.

32. Asrani SK, Asrani NS, Freese DK, Phillips SD, Warnes CA, Heimbach J, Kamath PS. Врожденные пороки сердца и печени. *Гепатология*. 2012;56:1160–9.

33. Bigger R, Takuda Y, Takaga T. Гипоксическая гепатопатия: патофизиология и прогноз. *Intern Med*. 2007;46:1063–70.

34. Shiina Y, Toyoda T, Kawasoe Y, Tateno S, Shirai T, Matsuo K, et al. Распространенность и факторы риска развития желчнокаменной болезни и бессимптомных камней в желчном

пузыре у взрослых с врожденными пороками сердца. *IntJCardiol.* 2011;152:171–6.

35. Bryant T, Ahmad Z, Millward-Sadler H, Burney K, Stedman B, Kendall T, et al. Артериализованные печеночные узелки в кровообращении по Фонтену: печеночно-сердечные осложнения. *IntJCardiol.* 2010;151:268–72.

36. Floriani C, Gencer B, Collet TH, Rondoni N. Субклиническая дисфункция щитовидной железы и сердечно-сосудистые заболевания: 2016. *Eur Heart J.* 2018;39(7):503–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx050>.

37. Martínez-Quintana E, Rodriguez-Gonzalez F, Nieto-Lago V. Субклинический гипотиреоз у взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:912–7.

38. Thorne SA, Barnes I, Cullinan P, Somerville J. Амиодарон ассоциировал дисфункцию щитовидной железы. Факторы риска у взрослых с врожденными пороками сердца. *Кровообращение.* 1999;100:149–54.

39. Opatowsky AR, Moko LE, Ginns J, Rosenbaum M, Gretumann M, Aboulhosn J, Hageman A, Kim Y, Deng LX, Grewal J, Zaidi AN, Almanssori G, Oechsling E, Earing M, Landzberg M, Singh MN, Wu F, Vaidya A. Феохромоцитома и параганглиома при цианотичном врожденном пороке сердца. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1325–34.

40. Ponz de Antonio I, Ruiz-Cantador J, Gonzalez AE, Oliver JM, Sanchez-Recalde A, Lopez-Sendon JL. Распространенность нейроэндокринных опухолей у больных с сложным «синим» врожденным пороком сердца. *RevEspCardiol.* 2017;70(8):669–81.

41. Mayer O, Campbell R, Cahill P, Redding G. Синдром торакальной недостаточности. *CurrProblPediatrAdolescHealthCare.* 2016;46(3):72–97.

42. Opatowsky AR, Siddiqi OK, Webb GD. Тенденции госпитализации взрослых с врожденными пороками сердца в США. *JAmCollCardiol.* 2009;54(5):460–7.

43. Vergeut G, Uiterwaal CSPM, van der Velde ET, Meijboom FJ, Pieper PG, Sieswerd GT, Plokker HW, Grobbee DE, Mulder BJ. Формирующееся бремя госпитализации взрослых пациентов с врожденными пороками сердца. *Сердце.* 2010;96:872–8.

44. Bracherl, Padrutt M, Bonassin F, Santos Lopes B, Gruner C, Stämpfli SF, Oxenious A, DePasquale G, Seliger T, Lüscher TF, Attenhoffer Jost C, Greutmann M. Бремя и влияние врожденных синдромов и сопутствующих заболеваний у взрослых с врожденными пороками сердца. *Int J Cardiol.* 2017;240:159–64.

45. Braunstein JB, Anderson G, Gerstenblith GF, Weller W, Niefeld M, Herbert R, Wu AW. Некардиальная коморбидность увеличивает предотвратимые госпитализации и смертность среди получателей медицинской помощи с хронической сердечной недостаточностью. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1226–33.

46. Dimopoulos K, Diller GP, Giannakoulas G, Petrarco R, Chamaidi A, Karaoli E, Mullen M, Swan L, Piepoli MF, Pool-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis M. Анемия у взрослых с врожденными пороками сердца относится к неблагоприятным исходам. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(22): 2093–100.

47. Damman K, Valente AM, Voors AA, O'Connor CM, van Veldhuisen DJ, Hillege HL. Нарушение функции почек, ухудшение функции почек и исход заболевания у пациентов с сердечной недостаточностью: метаанализ. *Eur Heart J.* 2014;35:455–69.

48. Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A. Частота и спектр нарушений функции почек при синдроме Вильямса-Берена. *Am J Med Genet.* 1996;63:301–4.

49. Morgan C, Al-Aklabi M, Garcia Guerra G. Хроническая болезнь почек у пациентов с врожденными пороками сердца: обзор фактических данных. *Can J Kidney Health Dis.* 2015;2:163–9.

50. Buelow MW, Dall A, Bartz PJ, Tweddell JS, Sowinski J, Rudd N, Karzmark L, Earing MG. Почечная дисфункция часто встречается у взрослых после паллиативного лечения предыдущей тетралогии Фалло. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(1):165–9.

51. Ohuchi H, Diller GP. Биомаркеры врожденных пороков сердца у взрослых сердечная недостаточность. *Heart Fail Clin.* 2014;10:43–56.

52. Chong VH, Singh J, Parry H, Saunders J, Chowdhury F, Mancini DM, Lang CC. Лечение некардиальных сопутствующих заболеваний при хронической сердечной недостаточности. *Cardiovasc Ther.* 2015;33:300–15.

53. Aydin SI, Seiden HS, Blaufox AD, Parnell VA, Choudhury T, Punnose A, et al. Острая травма почек после операции по поводу врожденного порока сердца. *AnnThoracSurg*.2012;945:1589–95.

54. Lam CC, Mancini D. Некардиальные сопутствующие заболевания при хронической сердечной недостаточности. *Сердце*. 2007;93: 665–71.

55. Opasich C, Cazzola M, Scelsi L, De Feo S, Bosimini E, Lagioia R, Feb o O, Ferrari R, Fucili A, Moratti R, et al. Притупленная продукция эритропоэтина и недостаточное поступление железа для эритропоэза как основные причины анемии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *EurHeartJ*. 2005;26: 2232–7.

56. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. Применение подкожного эритропоэтина и внутривенного железа для лечения анемии тяжелой, резистентной застойной сердечной недостаточности улучшает сердечную и почечную функцию и функциональный класс и заметно снижает госпитализацию. *JAmCollCardiol*. 2000;35:1737–44.

57. Broberg CS, Jayaweera AR, Diller GP, Prasad SK, Lay Thein S, Bax B E, Burman J, Gatzoulis

M. Поиск оптимального соотношения между насыщением кислородом и концентрацией гемоглобина у взрослых с цианозом врожденных пороков сердца. *AmJCardiol*. 2011;107(4):595–9.

58. Tay ELW, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Tzifa A, Goletto S, Broberg C, Dimopoulos K, Gatzoulis M. Заместительная терапия дефицита железа улучшает физическую работоспособность и качество жизни пациентов с цианотическим врожденным пороком сердца и / или синдромом Эйзенменгера. *Int J Cardiol*. 2011;151(3):307–12.

59. Jensen AS, Idorn L, Thomsen C, VonderRecke P, Mortensen J, Sorensen KE, Thilen U, Nagy E, Kofoed KF, Ostrowski SR, Sondergaard L. Распространенность церебральных и пульмонарных тромбозов у больных с сложным «синим» врожденным пороком сердца. *Сердце*. 2015;101(19):1540–6.

60. Jensen AS, Johanson PI, Sorensen KE, Thilen U, Nagy E, Furenäs L, Sondergaard L. Гематокрит - важный фактор, вызывающий

нарушение гемостаза у больных с цианотическим врожденным пороком сердца. *Int J Cardiol.* 2013;167:1317–21.

61. Rosove MH, Perloff JK, Hocking WG, Child JS, Cannobbio MM, Skorton DJ. Хроническая гипоксемия и декомпенсированный эритроцитоз при сложном «синем» врожденном пороке сердца. *Ланцет.* 1996; 2:313–5.

62. Wolk R, Kara T, Somers VR. Сон-нарушение дыхания и сердечнососудистые заболевания. *Кровообращение.* 2003;108:9–12.

63. Young T, Palta J, Dempsey J, Skatrud J, Badr S. Возникновение нарушений дыхания во сне у взрослых среднего возраста. *N Engl J Med.* 1993;328:1230–5.

64. Cormican LJ, Williams A. Сон-нарушение дыхания и его лечение при хронической сердечной недостаточности. *Сердце.* 2005;91:1264–70.

65. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Проспективное исследование обструктивного апноэ сна и инцидентной ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности: исследование здоровья сердца во время сна. *Кровообращение.* 2010;122:352–60.

66. Ginde S, Bartz PJ, Hill GD, Danduran MJ, Sowinski J, Biller J, et al. Рестриктивная болезнь легких является независимым предиктором непереносимости физических нагрузок у взрослого человека с врожденным пороком сердца. *Congenit Heart Dis.* 2013;8:246–54.

67. Opatowsky AR. Аномальная спирометрия при врожденных пороках сердца. И куда мы теперь пойдём? *Кровообращение.* 2013;127:865–7.

68. Pianosi PT, Johnson JN, Turchetta A, Johnson B D. Легочная функция и вентиляторное ограничение физических нагрузок при врожденных пороках сердца. *Congenit Heart Dis.* 2009;4:2–11.

69. Hollman RR, Paul SK, Bethel MA, Mathews DR, Neal HA. 10-летнее наблюдение за интенсивным контролем уровня глюкозы при сахарном диабете 2 типа. *N Engl J Med.* 2008;359:1577–89.

70. Ohuchi H, Miyamoto Y, Yamamoto M, Ishihara H, Takata H, Miyazaki A, Yamada O, Yagihara

Т. Высокая распространенность патологического метаболизма глюкозы у молодых взрослых пациентов со сложными врожденными пороками сердца. *AmHeartJ.* 2009;158:30–9.

71. Moons P, VanDeuyk K, Dedroog D, Troost E, Budts W. Распространенность факторов сердечнососудистого риска у взрослых с врожденными пороками сердца. *EurJCardiovascPrevRehabil.* 2006;13:612–6.

72. Giannakoulas G, Dimpoulos K, Engel R, Goktekin O, Kucukdurmaz Z, Vantankulu MA, Berdard E, Diller GP, Paraphylactou M, Francis DP, DiMario C, Gatzoulis M. Бремя ишемической болезни сердца у взрослых с врожденными пороками сердца и ее связь с врожденными и традиционными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. *AmJCardiol.* 2009;103:1445–50.

73. Roifmann I, Therrien J, Ionescu-Itu G, Pilote L, Guo L, Kotowycz MA, Martucci G, Marelli AJ. Коарктация аорты и ишемическая болезнь сердца: факт или вымысел? *Кровообращение.* 2012; 126(1):16–21.

74. Rodriguez FH, Moodie DS, Parekh DR, Franklin WJ, Morales DL, Zafar F, Adams GJ, Fiedman RA, Rossano JW. Исходы госпитализаций, связанных с сердечной недостаточностью, у взрослых с врожденными пороками сердца в США. *CongenitHeartDis.* 2013;8:513–9.

75. Stulak JM, Dearani JA, Bukhart NM, Ammash NM, Philips SD, Schaff HV. Ишемическая болезнь сердца у взрослых врожденные пороки сердца: исход после аортокоронарного шунтирования. *AnnThoracSurg.* 2012;93:116–22.

76. Gibbs CR, Blann AD, Watson RD, Lip GY. Нарушения гемореологической, эндотелиальной и тромбоцитарной функции у больных хронической сердечной недостаточностью в синусовом ритме: эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и бета-блокаторов терапии. *Кровообращение.* 2001;103:1746–51.

77. Cohen M, Fuster V, Steele PM, Driscoll D, McGoon DC. Коарктация аорты. Длительное наблюдение и прогнозирование исхода после хирургической коррекции. *Кровообращение.* 1989;80:840–5.

78. Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, Seshadri S, O'Donnell CJ, Manning WJ, Wolf PA, Au R, Benjamin EJ. Низкий сердечный индекс связан с падающей деменцией и болезнью Альцгеймера: Фрамингемское исследование сердца. Кровообращение. 2015;131:1333–9.

79. Krowka MJ. Гепатопульмональный синдром и портопупульмональная гипертензия. Curr Treat Options Cardiovasc Med. 2002;4:267–73.

80. Wong VW-S, Chan HL-Y. Переходная эластография. J Gastroenterol Hepatol. 2010;25:1726–31.

81. Rychik J, Veldman G, Rand E, Russo P, Rome JJ, Krok K, Goldberg DJ, Cahill AM, Wells

R. Тяжелое состояние печени после операции по Фонтену. Резюме многодисциплинарного симпозиума. PediatrCardiol. 2012;33:1001–12.

82. Watson NF, Bushnell T, Jones TK, Stout K. Разработан новый метод оценки и лечения обструктивного апноэ сна у четырех взрослых пациентов со сложными врожденными пороками сердца и фонтенирующими заболеваниями. Дыхание во сне. 2009;13:421–4.



## 6 ГЛАВА

1. Тутарель О, Кемпни А., Алонсо-Гонсалес Р, Джаббур Р, Ли В, Узбин А., Димопулос К, Свон Л, Гацулис М.А., Диллер Г.П. Врожденный порок сердца у пациентов старше 60 лет: появление новой популяции с высоким использованием ресурсов, высокой заболеваемостью и высокой смертностью. Евр.кард. Ж. 2014;35:725–32.

2. Ферхойгт К.Л., Уйтерваал К.С, ван дер Вельде Е.Т, Мейбум Ф.Дж., Пипер П.Г, ван Дейк А.П, Флиген Х.В, Гробби Д.Е, Малдер Б.Дж. Смертность при врожденных пороках сердца у взрослых. Евр.кард. Ж.. 2010;31:1220–9.

3. Пониковский П, Воорс А.а, Анкер С.Д, Буэно Х, Клеланд Дж.Г, Коутс А.Дж, Фальк В, Гонсалес-Хуанати Дж.Р, Харьола В.П., Янковская Е.А., Джессап М, Линде С, Нихояннопулос П, Париссис Дж.Т, Пьеске Б, Райли Дж.П, Росано Г.М, Руилоп Л.М, Ручицкая Ф, Рутген ФХ, ван дер Меер П., члены АТФ. 2016 Руководящие принципы ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности: Целевая рабочая группа по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов (ESC), созданная с помощью специального вклада Ассоциации сердечной недостаточности (HFA) ESC. Евр.кард. Ж.2016;37:2129–200.

4. Мк Мюррей Дж.Дж., Пакер М, Десаи АС, Гонг Дж, Лефковиц М.П, Рицкала А.Р, Руло Дж.Л, Ши В.К, Соломон С.Д, Сведберг К, Зиле М.Р, Комитеты Р-НІа. Ингибирование ангиотензин-неприлизина в сравнении с эналаприлом при сердечной недостаточности. Англ. Мед. Ж.2014;371:993–1004.

5. Болджер АП, Шарма Р, Ли В, Леенартс ММ, Калра Пр, Кемп М, Коутс А.Дж, Анкер С.Д, Гацулис М.А. Нейрогормональная активация и синдром хронической сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. Кровообращение. 2002;106:92–9.

6. Бадтс В, Роос-Хесселинк Дж, Рёдл-Херст Т, Эйкен А, Макдонах Макдонах Т.А, Ламбрину Е, Креспо-Лейро М.Г, Уокер Ф., Фрогудаки А.А.. Лечение сердечной недостаточности у взрослых с врожденным пороком сердца: согласительный документ Рабочей группы по врожденным заболеваниям сердца и Ассоциации

сердечной недостаточности Европейского общества кардиологии. Евр. Кард. Ж.. 2016;37:1419–27.

7. Оути Н, Такасуги Х, Охаши Х., Окада И, Ямада О, Оно И, Ягихара Т, Эчиго С., Стратификация детской сердечной недостаточности на основе нейрогормональной и сердечной вегетативной нервной деятельности у пациентов с врожденными пороками сердца. Кровообращение. 2003;108:2368–76.

8. Стаут К.К, Броберг К.С. , БукВМ, Чекчин Ф, Чен Дж. М, Димопулос К., Эверитт М.Д, Гацулис М, Харрис Л, Хсю Д.Т, Кувин Дж.Т, ЛоИ, Мартин СМ, Мерфи АМ, Росс Х.Дж., Сингх С, Спрей Т.Л, Совет Американской ассоциации кардиологов по клинической кардиологии СуоFGaTB, и Совет по сердечно-сосудистой радиологии и визуализации/ Хроническая сердечная недостаточность при врожденных пороках сердца: научное заявление От Американской ассоциации кардиологов. Кровообращение. 2016;133:770–801.

9. Молтцер Е, Маттаче Расо Ф.У, Карамермер И., Бурсма Е, Уэбб Г.Д, Симунс М.Л, Дансер А.Х, ван ден Мейракер А.Х., Роос-Хесселинк Дж.В. Сравнение кандесартана с метопрололом для лечения системной гипертензии после лечения аортальной коарктации. Ам. Кардиол.Ж.. 2010;105:217–22.

10. Джентцер Дж.С, Дьюальд Т.А, Эрнандес АФ. Сочетание петлевых диуретиков с тиазидными диуретиками при сердечной недостаточности.. Ж. АмКолл. Кард.. 2010;56:1527–34.

11. Кюйперс Дж.А., Эйндховен Дж.А, Слейгер М.А., Опич П, Утенс Э.М, Хельбинг В.А, Витсенбург М, ван ден Бош А.Е, Ухлус М, ван Домбург Р.Т, Ризопулос Д, Мейбум Ф.Дж., Богерс А.Дж. Роос-Хесселинк Дж.В. Естественная и неестественная история процедуры Мастарда: долгосрочный результат до 40 лет. Евр. Кардиол. Ж. 2014;35:1666–74.

12. Добсон Р., Дантон М., Никола В., Хэмиш В. Естественная и неестественная история системного правого желудочка у взрослых выживших. Ж. Торак. Кардиоваск. Хирургия. 2013;145:1493–501. Обсуждение 1501–3

13. Винтер М.М, Бума Б.Дж, ван Дейк АП, Грённик М., Ньюукерк П.Т, ван дер Плас МН, Сисверда Г.Т, Конингс ТК, Малдер Б.Дж. Отношение физической активности, сердечной

функции, способности к физическим нагрузкам и качества жизни у пациентов с системным правым желудочком. Ам. Кардиол.Ж.2008;102:1258–62.

14. Винтер М.М . Шерптонг Р.В, Кумар С, Бума Б.Дж, Тулевский ИИ, Топс Л.Ф, Роэст АА, Флиген Й.В, де Роос А, Грёнинк М, Малдер БДж. Желудочковая реакция на стресс предсказывает результат у взрослых пациентов с системным правым желудочком. Ам. Кардиол.Ж .2010;160:870–6.

15. Бук В.М, Хотт БДж, Макконнелл М. Уровень Б-типа натрийуретического пептида у взрослых с врожденным пороком сердца и недостаточностью правого желудочка. Ам. Кардиол.Ж. 2005;95:545–6.

16. Кох А.М, Цинк С., Сингер Х. Б-типанатриуретический пептид у пациентов с системным правым желудочком. Кардиология 2008; 110:1–7.

17. Чоу П.С, Ченг Е.В, Чонг С.И, Лун К.С, Юнг Т.К, Вонг КТ, Чо АК, Чунг И.Ф. Натрийуретический пептид мозга как биомаркер функции системного правого желудочка у пациентов с транспозицией больших артерий после операции переключения предсердий. Межд. Ж кардиол. 2008;127:192–7.

18. Доре А, Хоуде К, Чан КL, Дюшарм А, Хайри Р, Джуно М, Маркотт Ф, Мерсье Л.А. Блокада рецепторов ангиотензина и способность к нагрузке у взрослых с системными правыми желудочками: многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование. Кровообращение. 2005;112:2411–6.

19. Ван дер Бом Т, Винтер М.М, Боума Б.Дж, Грёнинк М., Флиген Х.В, Пипер П.Г, ван Дейк АП, Сисверда Г.Т, Роос-Хесселин Дж.В., Звиндерман А.Х, Малдер Б.Дж. Влияние вальсартана на функцию системного правого желудочка: двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое экспериментальное испытание. Кровообращение. 2013;127:322–30.

20. Дауан А.Р., Макконнелл МЕ, Бук В.М., Влияние бета-блокаторов (секесилол или метопролол XL) у пациентов с транспозицией магистральных артерий и дисфункцией системного правого желудочка. Ам.Ж. Кардиологии 2007;99:704–6.

21. Робинсон Б, Хайс С.Т, Мур Дж.В, Анелла Дж, Соколоски М, Эшагпур Е. Терапия снижения постнагрузки у пациентов после операции внутрипредсердной перегородки для транспозиции бмагистральных артерий. Педнат. Кардиология. 2002;23:618–23.
22. Террьен Дж, Провост И, Харрисон Дж, Коннелли М, Каммерер Х., Уэбб Г.Д. Влияние блокады рецепторов ангиотензина на функцию и размер системных правых желудочков: небольшое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование. Межд. Ж. Кардиологии. 2008;129:187–92.
23. Хехтер С.Дж., Фредриксен ПМ, Лю П, Вельдтман Г. , Мерчант Н, Фримен М, Террьен Дж , Бенсон Л, Сиу С., Уэбб Г. Ингибиторы фермента, преобразующего ангиотензин, у взрослых после процедуры Мастарда. Ам.Ж Кардиологии 2001;87:660–3. A11
24. Лестер С.Дж., МакЭлхинни ДБ, Вилория Е, Редди ГП, Райан Е, Творецкий У., Шиллер НБ, Фостер Е. Воздействие лосартана у пациентов с системно функционирующим морфологическим правым желудочком после предсердной коррекции транспозиции больших артерий. Ам.Ж. Кардиологии 2001;88:1314–6.
25. Джинардини А, Ловато Л., Донти А ,Формигари Р, Гарджиуло Г, Пиккио Ф.М., Фаттори Р. Экспериментальное исследование о влиянии карведилола на ремоделирование правого желудочка и проявление толерантности к физической нагрузке у пациентов с системным правым желудочком. Межд. Ж. Кардиологии. 2007;114:241–6.
26. Джозефсон КБ, Хоулэтт Дж.Г., Джексон С.Д, Финли Дж., Келлс СМ. Исследование серии случаев дисфункции системного правого желудочка после предсердного переключения для простой D-транспозиции больших артерий: влияние бета-блокады Кан. Ж. Кардиол. 2006;22:769–72.
27. Дос Л., Пуджадас С., Эструх М., Мас А., Феррейра-Гонсалес И, Пихуан А., Серра Р., Орданес-Льянос Дж, Субирана М, Понс-Лладе Г, Марсаль Дж.Р, Гарсия-Дорадо Д, Казальдалига Дж. Эплеренон при системном правом желудочке: двойное слепое рандомизированное клиническое испытание. Изучение событий. Межд. Ж. Кардиол. 2013;168:5167–73.

28. Тутарель О, Мейер Г.П., Бертрам Н, Вессель А, Шиффер В, Вестхофф-Блек М. Безопасность и эффективность хронического ингибирования АПФ у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью с системным правым желудочком. Межд. Ж. Кардиол. 2012;154:14–6.

29. Остерхоф Т, ван Стратен А, Флиген Х.В., Мейбум Ф.Дж, ван Дейк А.П, Спайкербур АМ, Боума Б. Дж, Звиндерман А.Х., Хацекамп МГ, де Роос А, Малдер Б.Дж. Предоперационные пороги для замены легочного клапана у пациентов с исправленной тетралогией Фалло с использованием сердечно-сосудистого магнитного резонанса. Кровообращение. 2007;116:545–51.

30. Баумгартнер Х, Бонхоффер П, Де Грут НМС, де Хаан Ф, Динфилд Дж., Гали Н., Гацулис М.А., Голке-Баерволф С, Каммерер Х., Килнер П, Мейбум Ф, Малдер БДжМ, Эхслин Е, Оливер Дж.М, Серраф А, Жатмари А, Таулоу Е, Вох П.Р, Вальма Е., Целевая группа по управлению врожденными заболеваниями сердца Европейского общества кардиологов, Ассоциация европейских педиатрических кардиологов и Руководящие принципы ESCCfP Европейского общества кардиологов, Ассоциация европейских педиатров-кардиологов и руководящие принципы ESCCfP (руковод-во по реабилитации сердца). Руководящие принципы ESC (Евр. Союза кард-ов) по ведению взрослых врожденных заболеваний сердца у взрослых (новая версия 2010). Евр. Кард. журнал 2010;31:2915–57.

31. Уорнс СА, Уильямс РГ, Башор ТМ, Чаилд Дж.С, Коннолли Х.М, Дирани Дж.А., дель Нидо П, Фасулес Дж..В, Грэм ТП, Хиджази З. М., Хант С.А, Кинг М.Е, Ландцберг МДж, Майнер П.Д, Рэдфорд МДж, Уолш Е.П, Уэбб ГД, Смит С.К, Джейкобс АК, Адамс К.Д, Андерсон Дж.Л, Антман Е.М., Буллер СЕ, Кригер МА, Эттингер С.М., Гальперин Дж.Л, Крумгольц Х.М, Кушнер ФГ, Литл Б.В, Нисимура РА, Пейдж Р.Л, Ригель Б, Таркингтон Л.Дж, Янси С.В., Американский колледж кардиологии Целевая группа Американской ассоциации сердца по практическим руководящим принципам, Американское общество по эхокардиографии, Общество ритма сердца, Международное общество врожденных пороков сердца у взрослых, Общество сердечно-сосудистой ангиографии и интервенций и Общество торакальной хирургии. АСС/АНА

(Амер.кардиолог. ассоциация и Ассоциация сердца) 2008 руководящие принципы лечения взрослых с врожденными пороками сердца: доклад Американского колледжа кардиологии / Целевая группа по Руководящим принципам на практике Американской ассоциации сердца (Комитет по письменной разработке руководящих принципов по лечению взрослых пациентов с врожденными пороками сердца). Разработано в сотрудничестве с Американским обществом эхокардиографии, Обществом сердечного ритма, Международным обществом взрослых с врожденным пороком сердца, Обществом сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательств, Обществом торакальной хирургии. Ж. Ам. Кол. Кардиол.. 2008;52:e143–263.

32. Хельбинг В.А., Низен РА, Ле Сесси С., ван дер Гист Р.Дж., Оттэнкамп Дж., де Роос А. Диастолическая функция правого желудочка у детей с легочной регургитацией после лечения тетралогии Фалло: объемная оценка с помощью картирования скорости магнитного резонанса. Ж. Ам. Кол. Кардиол.. 1996;28:1827–35.

33. Бабу-Нараян С.В., Уэбин А., Давлурос ПА, Кемп М, Дэвидсон С, Димопулос К, Бейн S, Пеннелл Д.Дж, Гибсон Д.Г., Флэттер М, Килнер П.Дж, Ли В, Гацулис М.А. Рандомизированное испытание рамиприла при устраненной тетралогии Фалло и легочной регургитации: СООТВЕТСТВУЮЩЕЕ исследование (Ингибиторы АПФ для потенциальной профилактики вредного действия легочной регургитации у взрослых с устраненной тетралогией Фалло). Межд. Кардиол.Ж. 2012;154:299–305.

34. Норози К, Бахльманн Дж, Рааб В, Альперс V, Арихольд Дж.О, Кюне Т, Климес К, Зоеге М, Гейер С, Вессел А, Буххорн Р. Перспективное, рандомизированное, двойное слепое, плацебо контролируемое испытание бета-блокады у пациентов, которые подверглись хирургической коррекции тетралогии Фалло. Кардиол. Мол..2007;17:372–9.

35. Галие Н., Гумберт М., Вашнери Дж.Л., Гиббе С., Ланг И, Торбицкий А., Симонно Г., Пикок А., Вонк Нурдеграаф А, Бегетти М. Гофрани А, Гомес Санчес МА, Хансманн Г, Клепетко В, Ланселотти П, Матуччи М, МакДонах Т, Пьерард Л.А., Триндейд ПТ, Зомпатори М., Хёпер М, Абоянс VВ., Ваз Карнейро А., Ахенбах

С, Аневалл С, Алланор И, Астегиано Р, Паоло Бадано Л, Альберт Барбере Дж, Буванст Х, Буэно Х, Бирн РА, Карерж С, Кастро Г, Эррол Ж, Фальк В, Фюнк-Брентано С, Горенфло М, Грантон Дж, Иунг Б, Кили Д.Г., Кирхгоф., Кьеллстром Б, Ландмессер У, Лекакис Дж, Лионис С, Лип Г.И, Орфанос СЕ, Парк МХ, Пьепполи М.Ф., Пониковский П., Ревель М.П, Ригау Д., Розенкранц С., Вюллер Х, Луис Заморано Дж. 2015 ESC/ERS Руководящие принципы диагностики и лечения легочной гипертензии: Объединенная целевая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS): Одобрено: Ассоциация европейской детской и врожденной кардиологии (AERC), Международное общество трансплантации сердца и легких (ISHLT). Евр. Кард. Ж. 2016; 37:67–119.

36. Мале В.Т, Ван А., Кьююми А.А., Макконнелл МЕ, Бук В.М. Влияние спиронолактона на эндотелиальную функцию у пациентов с одножелудочковым сердцем. Врожденные болезни сердца. 2009; 4:12–6.

37. Рингель Р.Е, Педди С.Б. Влияние высокой дозы спиронолактона на энтеропатию с потерей протеина у пациентов с паллиацией Фонтена сложных врожденных пороков сердца. Ам. Кард. Ж.. 2003; 91:1031–2. А9

38. Джиардини А., Бальдуччи А., Спеккиа С, Гарджиуло Г, Бонвичини М, Пиккио Ф.М. Влияние силденафила на гемодинамическую реакцию на физическую нагрузку и способность к нагрузке у пациентов Фонтена. Евр. Кард. Ж. 2008; 29:1681–7.

39. Ван Де Брейон А., Ла Герче А., Классен Г., Де Мистер П., Девро С., Гиллийнс Х., Богаерт Х., Клаус П., Хейдбухель Х., Гевиллиг М., Бадтс В.. Силденафил улучшает гемодинамику физической нагрузки у пациентов с операцией Фонтена. Визуализация кров. сердечно-сосудистой системы. 2014; 7:265–73.

40. Голдберг Д. Дж, Френч Б, Шваст АЛ, Макбрайд МС, Марино БС, Мирарчи Н, Ханна Б.Д, Верновский Г., Паридон С.М., Рычик Дж. Влияние силденафила на эхокардиографические показатели производительности миокарда после операции Фонтена. Дет. Кардиол.. 2012; 33:689–96.

41. Шабанян Р., Шахбазнеджад Л., Разагян А., Киани А., Рахимзаде М., Сейфирад С., Кочарян А., Гилани Дж.С., Наваби М.А.. Силденафил и желудочково-артериальная связь у пациентов с паллиацией Фонтена: неинвазивная эхокардиографическая оценка. Дет. Кардиол. 2013;34:129–34.

42. Оварт С, Тийс Д, Девульф Д, Оттенкамп Дж, Десси Х, Мунс П, Гевиллиг М., Мертенс Л. Эффект бозентана у пациентов с нарушением кровообращения Фонтена. Молод. Кардиол. 2009;19:331–9.

43. Шууринг М.Дж, Вис Дж.С, ван Дейк А.П, ван Мелле Дж.П, Флиген Х.В, Пипер П.Г, Сисверда Г.Т, де Брюинн-Бон Р.Х, Малдер Б.Дж, Бума БДж. Влияние бозентана на способность к физическим нагрузкам у взрослых после операции Фонтена: рандомизированное контролируемое исследование. Европ.Ж. Сердечная недостат. 2013;15:690–8.

44. Андерсон П.А, Брейтбарт Р.Е, Мак-Кридл Б.В, Слипер Л.А., Атц АМ, Хсу ДТ, Лу М, Маргоссиан Р, Уильямс Р. Пациент Фонтена: несоответствия медикаментозной терапии в семи центрах сети детской кардиологии. Дет. Кардиол. 2010;31:1219–28.

45. Хсу Д.Т., Зак В, Махони Л, Слипер Л.А, Атц АМ, Левин Дж.С, Баркер ПК, Равишанкар С, Мак-Кридл Б.В, Уильямс Р.В., Альтман К, Ганайем Н.С, Маргоссиан Р, Чунг В.К, Бордер В.Л, Пирсон Г.Д, Стиляну М.П, Митал С, Эксперты РНН. Эналаприл у младенцев с одним желудочком: результаты многоцентрового рандомизированного исследования. Кровообращение. 2010;122:333–40.

46. Вондер Мухл И, Лю П., Уэбб Г. Применение стандартных методов лечения к новым целям: использование ингибиторов АПФ и В-блокаторов при сердечной недостаточности у взрослых с врожденными пороками сердца. Межд. кардиол.Ж. 2004;97(Suppl 1):25–33.

47. Куатли А.А., Гарсия Дж.А, Зеллерс ТМ, Вайнштейн ЕМ, Махони Л. Эналаприл не повышает способность к физическим нагрузкам у пациентов после операции Фонтена. Кровообращение 1997; 96:1507–12.

48. Исибаси Н, Парк И.С, Варагай Т, Йошикава Т, Мураками И, Мори К, Мимори С, Андо М, Такахаси И, Дон С, Мидзутани С, Наканиши Т. Действие карведилола при сердечной недостаточности



у пациентов с функционально одножелудочковым сердцем. Ж. Кровообращение. 2011;75:1394–9.

49. Ли К.Дж, Ю С.Дж, Холтби Н, Грант Б, Мрочек Д, Вонг Д, Гросс-Вортманн Л, Бенсон Л.Н, Чатурведи Р.Р. Острые эффекты ингибитора АПФ эналаприлата на легочный, мозговой и системный кровотоки и резистентность после двунаправленной кавопульмональной связи. Сердце. 2011;97:1343–8.

50. Пониковский П., ван Вельдхуисен Д.Дж, Комин-Колет Дж, Эртл Г, Комайда М, Марсеев В, Макдонах Т., Пархоменко А, Тавацци Л, Левеск В, Мори С, Руберт В, Филиппатос Г, Ручицкая Ф, Анкер С.Д, Эксперты К-С. Благоприятное воздействие длительной внутривенной железотерапии с карбоксимальтозой железа у пациентов с симптоматической сердечной недостаточностью и дефицитом железа. Европ. Кардиол. Ж. 2015;36:657–68.

51. Ван Де Брейон А, Делькруа М, Паске А, Де Бакер Дж, Де Пау М, Насйе Р, Вачиери Дж.Л, Палинк Б., Мориссенс М., Бадтс В. Дефицит железа связан с неблагоприятным исходом у пациентов с болезнью Эйзенменгера. Европ. Кардиол. Ж. 2011;32:2790–9.

52. Масцителли Л., Пеццетта Ф., Гольдштейн М.Р. Снижение запасов железа и атеросклероз у пациентов с цианотическим врожденным пороком сердца. Межд. Кардиол. Ж. 2011;146:117.

53. Тай Е.Л, Песет А., Папафилакту М., Инузука П., Алонсо-Гонсалес Р., Джаннакулас Г., Цифа А., Голетто С, Броберг С, Димопулос К, Гацулис М. А. Заместительная терапия дефицита железа улучшает способность к физическим нагрузкам и качество жизни у пациентов с цианотическим врожденным пороком сердца и/или синдромом Эйзенменгера. Межд. Кардиол. Ж. 2011;151:307–12.

54. Шадди Р.Е, Бучек ММ, Хсу ДТ, Бучек Р.Дж, Кантер СЕ, Махони Л, Росс Р.Д, Пал Е, Блюм Е.Д Додд ДА, Розенталь Д.Н, Берр Дж, Ля Саль Б., Голубков Р, Лукас М.А., Тани Л.И, Группа ППЛ. Карведилол для детей и подростков с сердечной недостаточностью: рандомизированное контролируемое исследование. Журнал амер. мед. ассоциации. 2007; 298:1171–9.

55. Буаллал Р., Годарт Ф., Франкарт С, Ричард А., Фушер-Хоссейн С, Лайонс С. Интерес к блокаторам у пациентов с дисфункцией системного правого желудочка. Кардиол. Молод 2010;20:615–9.

**АГАБАБЯН И.Р., МУХАММЕДОВА М.Г., СОЛБЕВА С.Ш.**

**ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ВРОЖДЕННЫЕ  
ПОРОКИ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ ПОЖИЛОГО  
ВОЗРАСТА**

*Монография*

**ISBN 978-9943-7981-3-7**

**Muharrir:** *Qutlibika Rahimova*  
**Badiiy muharrirlar:** *Nasiba Ergasheva, Maftuna Vahobova*  
**Texnik muharrir:** *Elena Tolochko*  
**Musahhih:** *Qutlibika Rahimova*  
**Matn teruvchi** *Gulchehra Azizova*  
**Sahifalovchi:** *Gulbahor Igamberdiyeva*

Nashriyot litsenziyasi № 7315. 2020-08-06  
“QAMAR MEDIA” nashriyoti, Toshkent shahri.

Bosishga 31.03.2021 ruxsat etildi. Bayonnoma raqami: 8  
Bosmaxonaga 28.02.22 yilda berildi.  
Bichimi 60x84<sup>1/16</sup>. “Times New Roman” garniturasida. 10.7 bosma taboq.  
Adadi: 100 nusxa. Buyurtma raqami: 6/  
“QAMAR MEDIA” MCHJ bosmaxonasida chop etildi. Toshkent shahri,  
Yakkasaroy tumani, Qushbegi ko`chasi, 6-uy.  
Murojaat uchun telefon: +998946727111



