

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр
Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт кардиологии

На правах рукописи

Кавардакова Елена Сергеевна

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОЙ И РЕГИОНАРНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ,
КЛИНИЧЕСКОГО СТАТУСА И СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С
ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА ДО И
ПОСЛЕ ОПЕРАЦИИ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО
СОЕДИНЕНИЯ

Специальность: 14.01.05 – Кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
Кривошеков Евгений Владимирович

Томск – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. РАЗВИТИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА	15
1.1. Классификация и особенности физиологии пациентов с функционально единственным желудочком сердца	15
1.2. Тотальное кавопульмональное соединение как заключительный этап гемодинамической коррекции у пациентов с функционально единственным желудочком сердца	21
1.2.1. Преимущества фенестрированного экстракардиального тотального кавопульмонального соединения	24
1.2.2. Осложнения функционирующего тотального кавопульмонального соединения	25
1.3. Печеночная дисфункция у пациентов с гемодинамикой тотального кавопульмонального соединения	33
1.3.1. Нормальная циркуляция печени	33
1.3.2. Диагностические возможности в исследовании функции печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца	38
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	44
2.1. Дизайн исследования	44
2.2. Характеристика методов обследования	47
2.3. Характеристика пациентов	56
2.4. Особенности хирургической тактики	59
2.4.1. Паллиативные вмешательства в периоде новорожденности	59
2.4.2. Двухнаправленный кавопульмональный анастомоз	59
2.4.3. Тотальное кавопульмональное соединение	59
2.4.4. Окклюзия фенестрации	61
2.5. Статистическая обработка материала	61

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНЕСТРАЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА	63
3.1. Клиническая характеристика пациентов в раннем послеоперационном периоде тотального кавопульмонального соединения	63
3.1.1. Факторы риска развития длительных плевральных экссудатов у детей с функционально единственным желудочком сердца в раннем послеоперационном периоде	65
3.1.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ФЕЖС в раннем послеоперационном периоде по данным эхокардиографии.....	73
3.2. Показатели сердечно-легочной гемодинамики у пациентов через шесть месяцев после операции ТКПС перед окклюзией фенестрации	77
3.2.1 Результаты рутинного использования разгрузочной фенестрации, определение критериев и сроков её закрытия	78
3.2.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения по данным эхокардиографии	84
3.3. Отдаленные результаты операции тотального кавопульмонального соединения	93
3.3.1. Показатели сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном периоде по данным катетеризации сердца.....	97
3.3.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном послеоперационном периоде по данным эхокардиографии	100
ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ НАБЛЮДЕНИЯ.	106

4.1. Лабораторные и инструментальные методы оценки функции печени в раннем послеоперационном периоде тотального кавопульмонального соединения	106
4.2. Оценка функции печени по лабораторным и инструментальным показателям через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения	111
4.3. Оценка функции печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном периоде	118
ВЫВОДЫ	143
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	148

Введение

Актуальность темы исследования

Врожденные пороки сердца (ВПС) составляют 0,8 % от общего количества новорожденных детей. Улучшение диагностики и тактики лечения на современном этапе привели к тому, что практически 85% детей с врожденными пороками сердца доживают до взрослого состояния [12].

Отдельной и наименее изученной категорией среди всех ВПС являются пороки сердца с функционально единственным желудочком (ФЕЖС). Частота встречаемости таких пороков составляет 3,2% от всех врожденных пороков сердца [162], 5,5% среди «критических» пороков, причем среди мальчиков такая патология встречается чаще, чем среди девочек [2].

Выполнение радикальной, двухжелудочковой коррекции этой группе пациентов невозможно, оптимальные результаты обеспечиваются применением этапной гемодинамической коррекции. Со времен своего первого описания в 1971 (Fontan и Baudet) [80], классическая процедура Фонтена претерпела ряд модификаций, целью которых были снижение риска послеоперационных осложнений и показателей смертности. В настоящее время наибольшую популярность среди сердечно-сосудистых хирургов обрела одна из модификаций операции Фонтена - тотальное кавопульмональное соединение экстракардиальным кондуитом, которое приводит к минимизации как ранних послеоперационных осложнений, так и осложнений, возникающих в отдаленном периоде наблюдения.

К числу наиболее информативных неинвазивных методов диагностики патологии кровообращения следует отнести эхокардиографию. Объективность получаемой информации, доступность и возможность выполнения повторных исследований позволяют рассматривать ультразвуковое исследование сердца в качестве центрального звена в оценке гемодинамики пациентов с функционально единственным желудочком сердца. Тем более что в настоящее время наличие

ФЕЖС можно определить уже и внутриутробно, после 21-23 недель беременности [2].

Изучение контрактильной и насосной функции с помощью ЭхоКГ усложняется при изменении пространственной формы камер сердца, потому определение контрактильности правого желудочка (ПЖ) является непростой задачей. Сложность оценки обусловлена как особенностью формы желудочка, так и характером сокращения. ПЖ, в отличие от левого (ЛЖ), имеет треугольную форму и состоит из трех частей: приточной, трабекулярной и отточной (инфундибулярной) и не может быть охарактеризован эллипсоидной моделью, используемой в двухмерной оценке геометрии и функции ЛЖ [108]. Как правило, для оценки системной и легочной гемодинамики у больных с ФЕЖС используют магнитно-резонансную томографию (МРТ), мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) и инвазивные методы обследования [47]. Возрастающее, в динамике, количество пациентов, перенесших гемодинамическую коррекцию, требует широкого амбулаторного наблюдения и, соответственно, использования недорогих и неинвазивных методов контроля состояния кардиогемодинамики.

На сегодняшний день остается неясным вопрос, существует ли значимая разница между пациентами с доминантным правым и доминантным левым желудочком сердца. Изучение этой темы является очень важным аспектом, поскольку количество выживших пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС) в настоящее время увеличивается по сравнению с предыдущими годами.

Длительные плевральные эксфузии являются серьезной проблемой, которая сопровождает пациентов с ФЕЖС после операции тотального кавопульмонального соединения (ТКПС). Наличие этого осложнения не зависит от возраста и пола пациента, но приводит к длительному нахождению пациента в стационаре.

Фенестрация экстракардиального кондуита (сообщение между легочной и системной циркуляцией), впервые предложенная в 1990, позволила снизить

смертность и риск послеоперационных осложнений, таких как нарастание давления в легочной артерии, низкий сердечный выброс, длительные плевральные эксфузии [75].

Существуют разные мнения относительно использования разгрузочной фистулы, некоторые ученые выступают категорически против ее использования, другие используют ее избирательно, при повышении среднего давления в легочной артерии более 18 мм рт.ст. [102]. Так или иначе, в настоящий момент не существует определенного мнения относительно рутинного использования фенестрации при операции тотального cavoпультмонального соединения экстракардиальным кондуитом, не описаны оптимальные размеры разгрузочной фистулы и критерии ее закрытия.

Доказано, что у пациентов после операции ТКПС центральное венозное давление выше нормы, соответственно компенсаторно происходит повышение давления в печеночных венах и портальной системе, что, в конечном счете, приводит к изменениям в паренхиме печени. Считается, что при тотальном cavoпультмональном соединении с фенестрацией такое осложнение, как фиброз печени встречается гораздо реже. Тем не менее, гепатопатия является одной из основных причин летальности в отдаленном послеоперационном периоде. Существующие на настоящий момент лабораторные и инструментальные методы, оценивающие функцию печени, хорошо описаны лишь у пациентов с первичным циррозом печени. Количество исследований, посвященных кардиальным циррозам, в особенности у пациентов с циркуляцией ТКПС, ограничено. Не существует четкой информации о времени возникновения этого осложнения и возможности регресса на фоне принимаемой терапии.

Таким образом, исходя из вышеперечисленного, до сих пор неясными остаются вопросы, касаемые изменений эхокардиографических параметров у пациентов после операции ТКПС в раннем и отдаленном периодах наблюдения; зависимости гемодинамических показателей от типа желудочка; не разработана методика рутинного использования разгрузочной фенестрации, с определением

критериев и сроков ее закрытия; дифференцирования главных и наиболее значимых параметров для прогнозирования оптимального тотального cavoпульмонального соединения; влияния тотального cavoпульмонального соединения на функцию печени в ранние и отдаленные сроки послеоперационного периода у детей с единственным желудочком сердца.

Цель исследования

Оценить влияние тотального cavoпульмонального соединения на показатели сердечно-легочной гемодинамики и функцию печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Задачи

1. Изучить особенности системной и регионарной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца до и после операции тотального cavoпульмонального соединения с использованием инвазивных и неинвазивных методов исследования.
2. Определить факторы риска развития длительных эксфузий у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального cavoпульмонального соединения.
3. У пациентов с единственным желудочком сердца изучить влияние разгрузочной фенестрации на кардиогемодинамику; разработать оптимальные критерии и сроки для её закрытия.
4. Оценить особенности печеночного кровотока и функции печени у пациентов с тотальным cavoпульмональным соединением в раннем и отдаленном послеоперационном периодах.

Научная новизна исследования

- выявлены основные факторы риска развития длительных плевральных эксфузий у пациентов в раннем послеоперационном периоде фенестрированного тотального cavoпульмонального соединения.

- разработаны основные критерии для успешной окклюзии разгрузочной фенестрации у пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

- впервые в РФ разработана методика неинвазивной оценки давления в кондуите ТКПС у пациентов с функционально единственным желудочком сердца, что является важным аспектом в детской практике.

- впервые разработана методика неинвазивной оценки плотности печени по данным акустической денситометрии, позволяющая проводить обследование не только у детей с функционально единственным желудочком сердца, но и у пациентов с первичной патологией печеночной ткани.

- выделены основные факторы риска развития печеночной дисфункции в отдаленном периоде у пациентов после операции тотального cavoпульмонального соединения.

Научная новизна подтверждена 3 патентами РФ.

Отличие полученных новых научных результатов от результатов, опубликованных ранее другими авторами

В работе впервые описаны методы неинвазивной оценки давления в кондуите тотального cavoпульмонального соединения и плотности печени по данным ультразвуковых методов диагностики. Впервые в России была проведена оценка факторов риска, влияющих на развитие печеночной дисфункции; определены оптимальные показатели для окклюзии фенестрации (через 6 месяцев после операции тотального cavoпульмонального соединения).

Практическая значимость выполненной работы определяется тем, что основные положения и результаты диссертационной работы были внедрены в клиническую практику кардиохирургического отделения №2 ФГБНУ «Томский

национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» Научно-исследовательский институт кардиологии и могут быть использованы не только в центрах, занимающихся непосредственно проблемами хирургической коррекции детей с ФЕЖС; но и кардиологами на участках, на которых приходится максимальная нагрузка по дальнейшему наблюдению этих пациентов. Наличие информации для лечащих врачей по тактике ведения, периодичности наблюдения, профилактике возникающих осложнений позволит улучшить динамический контроль над детьми, не имеющих при рождении двух адекватно развитых и функционирующих желудочка.

Достоверность выводов и рекомендаций

Достаточный объем выборки; использование современных лабораторных и инструментальных методов исследования; комплексный подход к научному исследованию с применением современных методов статистической обработки материала, максимально приближенных к характеристикам рандомизированного исследования; позволяют сделать вывод о высокой достоверности выводов и практических рекомендаций, представленных в научной работе. Выводы, сформулированные в диссертационной работе, были опубликованы в научных изданиях, входящих в перечень ВАК и не получили принципиальных замечаний.

Методология и методы исследования

Основные методологические принципы, лежащие в основе исследования, базируются на фундаментальных положениях ведущих российских и зарубежных клиник, занимающихся вопросами кардиологии, сердечно-сосудистой хирургии, пульмонологии и гастроэнтерологии.

Методы исследования выбирались исходя из постановки цели исследования и решаемых задач, с учетом исследуемых объектов наблюдения, и включали общенаучные теоретические и эмпирические методы. К первым относились: теоретический анализ изучаемой проблемы на современном этапе, анализ

медицинской документации (истории болезни пациентов). Ко вторым: наблюдение и сравнительный анализ; для установления связи между сравниваемыми группами использовались методы математической статистики (в большинстве случаев – непараметрические).

Использовались как стандартные, так и специально разработанные для диссертационной работы методики исследования.

Материально-техническое обеспечение

При написании научной работы было использовано следующее материально-техническое обеспечение:

1. Для осуществления постоянного контроля показателей сердечно-легочной гемодинамики в палате интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде использовались прикроватные мониторы Infinity Delta, Draeger, Германия.

2. Электрокардиография проводилась на аппарате MAC 1100 GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Германия, (2001/588).

3. Суточное мониторирование ЭКГ проводилось на аппарате Schiller 300.

4. Эхокардиографические исследования выполнены на ультразвуковых системах экспертного класса IE-33 и IE-33 x-Matrix (Philips) с использованием фазированных секторных датчиков с частотами сканирования (1-5 МГц и 3-8 МГц).

5. Ультразвуковые исследования печени и селезенки выполнены на ультразвуковых системах экспертного класса IE-33 и IE-33 x-Matrix (Philips) с использованием конвексного датчика (5 МГц).

6. Транзиентная эластография выполнялась на ультразвуковой системе FibroScan 502 (Echosens, Франция).

7. Катетеризация сердца и окклюзия фенестрации проводились в рентгенооперационной, оборудованной двухпроекционной ангиографической системой Innova, General Electric, Франция (2121-IQ/3131-IQ).

8. При выполнении завершающего этапа гемодинамической коррекции было использовано стандартное операционное оснащение и хирургический инструментарий серийного выпуска, одобренные к применению в медицинской практике.

9. Формирование экстракардиального кондуита тотального cavoпультмонального соединения осуществлялось с использованием линейного сосудистого протеза «Gore-tex» 16-22 мм, в зависимости от антропометрических показателей и размера нижней полой вены пациента (Gore-tex; W.L. Gore and Associates, Flagstaff, США).

Личный вклад автора в научно-исследовательскую работу

При выполнении данной исследовательской работы автор принимала участие в отборе и обследовании пациентов с функционально единственным желудочком сердца на различных этапах гемодинамической коррекции. Автор занималась предоперационной подготовкой пациентов, осуществляла наблюдение и лечение пациентов в раннем послеоперационном периоде. Автором выполнен обзор литературных источников и документации по теме научно-исследовательской работы; формирование базы данных пациентов, включенных в исследование; статистическая обработка и интерпретация полученных результатов.

Апробация результатов исследования и публикации по теме диссертации

По теме научно-исследовательской работы опубликованы 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий ВАК.

1. Собственный опыт рутинного использования разгрузочной фенестрации при операциях тотального cavoпультмонального соединения, определение критериев и сроков ее закрытия/ Е.С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск). - 2016. - №2. – С. 88-91.

2. Состояние внутрисердечной гемодинамики у детей с единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального

кавопульмонального соединения / Е.С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич и др. // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2015. - № 4. – С. 45-48.

3. Пластический бронхит, ассоциированный с корригированным пороком сердца у ребенка / Е.М. Камалтынова, Е.В. Кривошеков, О.С. Янулевич, Е.С. Кавардакова // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. - № 16 (2). – С. 180–186.

4. Факторы риска, влияющие на развитие длительных плевральных эксфузий, у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального кавопульмонального соединения экстракардиальным кондуитом с фенестрацией/ Е.С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич и др. // Педиатрия. – 2018. - №7 (3). – С. 92-97.

Основные положения диссертации были представлены на следующих российских научных конференциях:

1. XVI Ежегодный научно-практический семинар молодых ученых «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической кардиологии» с конкурсом молодых ученых (Томск, 2016)

2. VII съезд специалистов ультразвуковой диагностики Сибири (Барнаул, 2017).

3. XX Ежегодная сессия научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева Минздрава России с всероссийской конференцией молодых ученых (Москва, 2016).

4. IX Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2016» (Москва, 2016)

5. VIII Всероссийская школа-семинаре с международным участием «Врожденные пороки сердца в детской кардиологии: от генетики до кардиохирургии» (Томск, 2016)

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи и оформлена в соответствии с требованиями ГОСТ 7.0.11-2011. Диссертация состоит из введения, четырех глав, включающих обзор литературы, описание материалов и

методов обследования, результатов собственных исследований с обсуждением результатов, выводов и практических рекомендаций, списка литературы.

Работа изложена на 167 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 19 отечественных и 167 зарубежных источника. Работа представлена 37 таблицами и 16 рисунками.

Положения, выносимые на защиту

1. Длительность искусственного кровообращения, тип доминантного желудочка и наличие стеноза/окклюзии ветвей легочной артерии оказывают влияние на продолжительность плевральных эксфузий у пациентов с ФЕЖС в раннем послеоперационном периоде тотального cavoпультмонального соединения.

2. Полугодовой послеоперационный период является оптимальным для стабилизации гемодинамики после операции ТКПС и позволяет провести окклюзию фенестрации у большинства пациентов с функционально единственным желудочком сердца.

3. Пациенты с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде имеют более высокие показатели насосной и более низкие показатели сократительной функции желудочка по сравнению со здоровыми пациентами.

4. У пациентов с тотальным cavoпультмональным соединением, в отдаленном послеоперационном периоде, происходит нарастание признаков печеночной дисфункции.

ГЛАВА 1. РАЗВИТИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА

1.1 Классификация и особенности физиологии пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Нормальное строение сердечно-сосудистой системы человека представляет собой двойную системно-легочную циркуляцию, взаимодействующую между собой, и работающую от двух «насосных систем» - правого и левого желудочков.

Единственный желудочек сердца (ЕЖС) – это общее понятие, использующееся для описания различных анатомических вариантов сердечных аномалий, объединенных сочетанием двух коллекторных камер (предсердий) и одной компрессионной (желудочек).

На протяжении более чем десяти лет существовало большое количество разногласий относительно оптимальной номенклатуры и классификации ЕЖС. Использование сегментарного (De la Cruz и Van Praagh) [150; 182] и последовательного морфологического (Anderson et al) [113] подходов не давала возможности объединить всю номенклатуру врожденных пороков сердца с гемодинамикой ЕЖ. Предложенная в 2000 году классификация общества торакальных хирургов и Европейской ассоциации кардиоторакальной хирургии позволила расширить диапазон вариантов ЕЖС, но и она была несовершенна и не включала в свой список ряд важных сердечных аномалий [52]. Изначально термин «единственный желудочек сердца» объединял пациентов, имеющих одножелудочковую атриовентрикулярную коммуникацию. Большинство пациентов имело два желудочка, при этом одна из камер либо была гипоплазирована (в результате атрезии атриовентрикулярного клапана), либо не имела адекватного оттока через легочную артерию или аорту. Предсердия при такой гемодинамике взаимодействовали только с одним желудочком - «доминантным». Другие же пороки сердца, при которых имело место

двухжелудочковое атриовентрикулярное взаимодействие, но один из желудочков был гипоплазирован и не мог обеспечивать адекватную циркуляцию, не включались в номенклатуру «единственного желудочка» [186].

И лишь в 2006 году Jacobs и Anderson впервые ввели понятие «функционально единственного желудочка сердца», позволяющего сгруппировать вместе варианты ЕЖ при которых «одна из камер (желудочек) была не в состоянии обеспечить адекватную легочную или системную циркуляцию» [182].

В настоящее время применение термина ФЕЖС позволило включить в номенклатуру не только пациентов с ВПС при котором один из желудочков гипоплазирован; но и пациентов с двумя нормально развитыми желудочками, которым по ряду причин невозможно выполнить двухжелудочковую коррекцию (двойное отхождение сосудов от правого желудочка с некоммутированным дефектом межжелудочковой перегородки, множественные дефекты межжелудочковой перегородки со стредлингом хорд атриовентрикулярных клапанов).

Для определения тактики лечения пациентов с разной степенью выраженности гипоплазии желудочка необходимо оценивать возможности диспластического желудочка эффективно обеспечивать легочное кровообращение [57]. Результаты исследований показывают, что уменьшение размеров желудочка более чем на 30% от нормативных показателей не обеспечивает адекватной двухжелудочковой циркуляции и требует перевода пациента в циркуляцию ФЕЖС [185].

По мнению Gewillig et al, наличие правого желудочка в системной позиции является менее благоприятным, поскольку он не предназначен для работы на системную циркуляцию и не может выдерживать нагрузку системным давлением в течение всей жизни человека [165].

Gainor et al [132], напротив, утверждают в своей работе, что наличие у пациентов правого желудочка в системной позиции не влияет на течение раннего послеоперационного периода и даже показывает более высокую выживаемость у

пациентов с системным правым желудочком, по сравнению с системным левым [82].

По мнению Redington et al [102], различия функционального характера могут зависеть не только от типа желудочка, находящегося в системной позиции, но и от анатомического варианта ФЕЖС, когда в системной позиции находится левый желудочек (атрезия трикуспидального клапана и двуприточный левый желудочек).

Несмотря на то, что анатомические различия между желудочками очевидны: разница в архитектонике, функционировании клапанного аппарата, возможности длительной работы на большой круг кровообращения; до сих пор не существует единого мнения относительно более быстрого истощения ресурсов одного желудочка в сравнении с другим.

Циркуляция ФЕЖС имеет два главных недостатка: артериальная десатурация, как в покое, так и на фоне физической нагрузки; а также хроническая объёмная перегрузка, которая со временем приводит к ухудшению функции желудочка, приводя к 3 декаде жизни к постепенному его истощению, из-за развития застойной сердечной недостаточности; и постепенному увеличению процента летальности к 4 декаде жизни.

Во внутриутробном периоде и после рождения ФЕЖС подвергается различным объёмным перегрузкам, что приводит к структурному ремоделированию и дисфункции ЕЖ [84].

Ограничение притока крови к желудочку сопровождается артериальной вазоконстрикцией и увеличением постнагрузки на системный желудочек, что со временем приводит к нарушению как систолической, так и диастолической функции ЕЖ [68].

Выполнение радикальной, двухжелудочковой коррекции данной категории пациентов невозможно, оптимальные результаты обеспечиваются применением этапной гемодинамической коррекции, которая позволяет организму

адаптироваться к различным состояниям сердечно-легочной гемодинамики, снижая тем самым показатель общей заболеваемости и смертности.

Суть этой коррекции заключается в переключении системного венозного возврата в легочную артерию в обход «правых отделов» сердца, что позволяет разделить венозный и артериальный потоки крови.

На каждом этапе гемодинамической коррекции существуют «свои» особенности сердечно-легочной гемодинамики.

Например, основная цель в периоде новорожденности - получить нерестриктивный кровоток из желудочка в аорту (проведение резекции коарктации аорты, процедура Norwood и Damus-Kayel-Stensel), сбалансировать легочный кровоток (суживание легочной артерии, МБТШ, стентирование открытого артериального протока), а также нивелировать рестрикцию на возврате крови из легочных вен в предсердие (процедура Рашкинда).

В течение этого периода сердце адаптируется к хронической объёмной перегрузке, которая необходима для адекватного развития легочного русла.

В возрасте 4-6 месяцев большинство центров выполняют операцию ДКПА или билатерального ДКПА (при наличии добавочной верхней полой вены), когда кровоток из верхней полой вены перенаправляется в легочное русло. После операции приток крови к ФЕЖС значительно снижается; однако, цианоз сохраняется, поскольку кровь из нижней полой вены все еще дренируется в аорту.

В возрасте 1-5 лет, исходя из предпочтений хирурга, степени развития легочного русла, а также выраженности цианоза в покое и после физической нагрузки, выполняют заключительный этап гемодинамической коррекции - операцию ТКПС.

В ранних исследованиях предполагалось, что лёгочный кровоток при циркуляции Фонтена является равномерным и непрерывным [50]. На сегодняшний день клиническими исследованиями было доказано, что легочный кровоток при такой циркуляции в большей степени зависит от дыхания, так

называемого «респираторного насоса» [64], который обладает присасывающей силой и позволяет крови поступать в легкие во время вдоха.

Доказано, что во время физической нагрузки происходит усиление легочного кровотока, поскольку увеличивается частота дыхательных движений [111]. На основании проведенных исследований, при измерении кровотока в тотальном кавопульмональном соединении в покое и при физической нагрузке, было отмечено, что снижение двигательной активности приводит к снижению скорости кровотока по верхней и нижней полым венам, что является неблагоприятным прогностическим фактором.

В норме кровотоки в легких являются пульсирующим. Практически 1/3 пульсирующей энергии, генерируемой правым желудочком, поглощается проксимальными отделами легочного кровотока и перераспределяется в диастолу для поддержания заполнения дистального легочного русла. В отсутствии пульсирующего кровотока, общая гидравлическая сила (основной кровоток + пульсирующий кровоток) трансформируется в чистый градиент давления и увеличивает энергетические затраты при прохождении крови через легочное русло. Конечным результатом этого является нарастание постнагрузки и снижение контрактильности единственного желудочка сердца.

Отсутствие пульсирующего кровотока у пациентов с ФЕЖС приводит к нарастанию легочного сосудистого сопротивления, обусловленного возникновением эндотелиальной дисфункции [66] на фоне снижения синтеза оксида азота (NO) [34], а также повышения уровня эндотелина-1, являющегося мощным легочным вазоконстриктором [174].

При нормальном кровообращении сбалансированное гемодинамическое состояние характеризуется низким давлением в системе нижней полых вен (<10 мм рт. ст.) и показателем среднего давления в легочной артерии более или равное 15 мм рт.ст., для осуществления адекватного легочного кровотока к дистальным отделам легких [81].

После операции ТКПС типичным является то, что сердечный выброс обеспечивается уже не сокращением желудочка, а транспульмональным кровотоком и величиной общего периферического сосудистого сопротивления, которое должен преодолеть доминантный желудочек для того, чтобы осуществить выброс крови в аорту [165].

«Парадоксом циркуляции ТКПС» является сосуществование системной венозной гипертензии и легочной гипотензии [160; 161], что и характеризует развитие осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах у этой категории пациентов.

До сих пор остаются спорными моменты, касаемые функционирования дополнительного антеградного потока в системе легочной артерии на этапе ДКПА [37]. Сторонники этой хирургической тактики указывают на более высокое насыщение кислородом, а также более адекватный рост и развитие ветвей легочной артерии на фоне пульсирующего кровотока [36]. В противоположность им сторонники ликвидации прямого потока описывают негативное влияние антеградного легочного кровотока на плавность и непрерывность потока по ДКПА (за счет нарастания давления в легочной артерии и возникновения конкурирующего кровотока); а также на увеличение продолжительности плевральных эксфузий в раннем послеоперационном периоде [1; 35; 59].

На современном этапе проведение ультразвуковой диагностики сердца плода является стандартной процедурой и позволяет выявлять наличие ФЕЖС уже пренатально. Но, несмотря на улучшение технического обеспечения и совершенствование навыков специалистов ультразвуковой диагностики, достаточно часто диагноз ФЕЖС ставится только через несколько дней или недель после рождения, когда ребенок уже выписан из стационара. В случае послеродовой диагностики риск летального исхода повышается, особенно у новорожденных детей с дуктус-зависимой гемодинамикой ФЕЖС. Осведомленность врачей, осуществляющих патронаж детей, об адекватных показателях сердечно-легочного кровотока на разных этапах гемодинамической

коррекции и правильной тактике наблюдения и лечения пациентов с ФЕЖС с соблюдением основных принципов, позволяют снизить процент летальности и улучшить качество жизни этой категории пациентов.

1.1. Тотальное кавопульмональное соединение как заключительный этап гемодинамической коррекции у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

В 1971 году F. Fontan (Франция) описал новый способ оперативного лечения пороков с гемодинамикой ФЕЖС, разделив системную и легочную циркуляцию.

Со времен своего первого описания (Fontan и Baudet), классическая процедура Фонтена претерпела ряд модификаций, целью которых были снижение риска послеоперационных осложнений и показателей смертности [80]. Изначально, при выполнении операции классического Фонтена, хирурги использовали клапаны (кавоатриальный, атриовентрикулярный и атриопульмональный), создавая сообщение между правым предсердием и легочной артерией. Дополнительно использовались различные материалы: клапанные кондуиты, гомографты, заплаты. Высокий процент поздних реопераций, достигающий в отдельных случаях 40%, отражал плохой дизайн и хирургическую технику выполнения операции, что создавало необходимость усовершенствования процедуры у пациентов с ФЕЖС.

На сегодняшний день выделяют 3 основных варианта заключительного этапа гемодинамической коррекции: классический Фонтен [80] (наличие клапанного кондуита между правым предсердием и легочной артерией), латеральный тоннель, впервые продемонстрированный de Leval et al [180] (соединение нижней полой вены с легочными артериями при помощи тоннеля, проходящего внутри предсердия) и экстракардиальный конduit (ЭКК), описанный Marcellety et al. в 1990 – последняя на сегодняшний день модификация, когда обеспечивается прямой поток между нижней полой веной и легочными артериями в обход сердца [95; 63].

Каждый из этих вариантов имеет свои преимущества и недостатки, например, по мнению de Leval et al, при классическом варианте Фонтена происходит неэффективная циркуляция с высокой степенью энергетических затрат [175]. При использовании же латерального тоннеля, соблюдаются благоприятные гидродинамические характеристики, а также снижается объёмная перегрузка общего предсердия.

Что касается последней модификации, то основным фактором, послужившим формированию экстракардиального кондуита ТКПС, являлось решение проблемы легочной венозной обструкции у пациентов с СГЛОС, а также улучшение показателей сердечно-легочной гемодинамики.

В отличие от латерального тоннеля, сторонники ЭКК ТКПС приводят следующие преимущества данной модификации:

- оптимизация ламинарного потока через кавопульмональное соединение снижает постнагрузку на желудочек и препятствует раннему развитию дисфункции;
- отсутствие инцизионного вмешательства и линии швов на предсердии, что обеспечивает снижение риска развития послеоперационных предсердных тахикардий;
- отсутствие воздействия на правое предсердие повышенного давления снижает риск ранней дилатации предсердия и препятствует образованию вторичных суправентрикулярных аритмий, внутрипредсердных тромбов и обструкции правой легочной вены;
- отсутствие воздействий на синусовый узел снижает риск развития синдрома слабости синусового узла;
- обеспечивается возможность создания фенестрации при увеличении транспульмонального градиента, так как не используется внутрипредсердная установка протезного материала;
- возможность замены экстракардиального кондуита при его дисфункции;

При проведении компьютерного 3D – моделирования гидродинамики различных вариантов ТКПС (латеральный тоннель и ЭКК), было обнаружено, что степень энергетических затрат как в первом, так и во втором варианте не имела достоверных отличий [65]. Хотя необходимо понимать, что такое моделирование не позволяет воссоздать физиологическое состояние, поскольку поток по сосудам в таких условиях является стабильным, а респираторные эффекты нивелированы. При воссоздании же условий повышенного системного кровотока (6 л/мин/м^2) оказалось, что степень энергетических затрат была повышена именно у пациентов с латеральным тоннелем [78].

По этим причинам, ЭКК ТКПС в настоящее время рассматривается как процедура выбора у пациентов с ФЕЖС в большинстве кардиологических центров.

В 1978 году Choussat и Fontan [155] описали собственные рекомендации для пациентов с ФЕЖС, определив их как «заповеди» успешного выполнения операции Фонтена.

- минимальный возраст 4 года;
- синусовый ритм;
- нормальный дренаж легочных вен;
- нормальные размеры правого предсердия;
- среднее давление в легочной артерии менее 15 мм рт.ст.;
- легочное сосудистое сопротивление менее 4 Ед. Wood $\times \text{м}^2$
- нормальная функция единственного желудочка (ФВ более 60%);
- отсутствие недостаточности системного атриовентрикулярного клапана;
- отсутствие деформации легочных артерий вследствие предыдущих анастомозов;
- отношение ствола легочной артерии к аорте более 0,75;

На сегодняшний день некоторые из этих постулатов являются спорными. Выполнение операции Фонтена имеет только несколько абсолютных противопоказаний: легочное сосудистое сопротивление – более 4 Ед. Wood $\times \text{м}^2$,

тяжелая гипоплазия легочных артерий, тяжелая диастолическая дисфункция единственного желудочка сердца [71].

1.1.1. Преимущества фенестрированного экстракардиального тотального кавопульмонального соединения

Фенестрация экстракардиального кондуита – сообщение между системным венозным коллектором и общим предсердием - используется для снижения риска послеоперационных осложнений у пациентов с тотальным кавопульмональным соединением.

Разгрузочная фистула при экстракардиальном кондуите, впервые описанная в 1990, позволила снизить смертность и риск послеоперационных осложнений, таких как нарастание давления в легочной артерии, низкий сердечный выброс, длительные плевральные эксфузии [48; 72; 135].

Впервые вопросом рутинного использования фенестрации заинтересовался Thomson et al [97], утверждающие, что использование разгрузочной фистулы необоснованно, так как имеет место высокий риск развития нарастающего цианоза и парадоксальной эмболии. Хотя изначально фенестрация использовалась только у пациентов с наличием факторов риска развития послеоперационных осложнений, со временем, ряд центров начал использовать её рутинно, во время операции тотального кавопульмонального соединения [121; 128]. Индивидуальный подход к каждому пациенту позволяет нивелировать количество ошибочных решений относительно раннего закрытия фенестрации и дает возможность обезопасить пациента от развития белоктерющей энтеропатии, пластического бронхита и летального исхода на фоне прогрессирующего нарастания центрального венозного давления и развития сердечной недостаточности.

Fu Song [72] предлагает рутинное использование фенестрации, так как, по его мнению, основной причиной ранней послеоперационной летальности является низкий сердечный выброс и нарастание центрального венозного давления.

Наличие же фенестрации предотвращает появление этих признаков, увеличивая сердечный выброс и снижая центральное венозное давление; а также улучшает наполнение желудочка и нивелирует риск развития длительных плевральных эксфузий.

До настоящего времени не существует определенного мнения относительно рутинного использования фенестрации при операции ТКПС экстракардиальным кондуитом, не описаны оптимальные размеры разгрузочной фистулы и критерии для ее окклюзии.

1.1.2. Осложнения функционирующего тотального кавопульмонального соединения

Операция ТКПС представляет собой завершающую гемодинамическую коррекцию у пациентов с ФЕЖС, но, несмотря на свою уникальность, сопровождается достаточным количеством ограничений и нежелательными последствиями.

Летальность в отдаленном периоде ТКПС напрямую зависит от количества факторов риска, которые наблюдались у пациента перед операцией ТКПС [84; 110]. «Неидеальные» кандидаты для операции ТКПС, даже при благоприятном течении раннего послеоперационного периода, находятся в группе высокого риска возникновения летального исхода в отдаленном периоде.

Отсутствие «легочного» желудочка приводит к повышению системного венозного давления. Учитывая прямое сообщение верхней и нижней полых вен с легочными артериями, среднее давление в этих сосудах – равное и обычно варьирует в пределах 10-20 мм рт.ст., что в 2-4 раза выше нормативных показателей. Поскольку возврат из системных вен в легочное русло осуществляется пассивно, без желудочковых сокращений, адекватного притока крови к желудочку не происходит, что приводит к снижению преднагрузки; а отсутствие пульсирующего кровотока влияет на легочное сопротивление и приводит к нарушению базального тонуса [34; 116].

Острое снижение преднагрузки на системный желудочек в раннем послеоперационном периоде приводит к нарушению релаксации ФЕЖС в виде удлинения времени изоволюмического расслабления, сокращения фазы раннего быстрого наполнения [60] и некоординированного движения стенок ФЕЖС [27].

С течением времени все эти процессы прогрессируют еще больше, что, в конечном итоге, приводит к снижению комплайнса ФЕЖС и увеличению внутрижелудочкового давления во все фазы диастолы [183].

Наличие дополнительных анатомических аномалий еще больше усугубляет картину и ускоряет процессы нарушения функции системного желудочка. Например, хроническая обструкция выводного отдела ФЕЖС характеризуется развитием гипертрофии и, как следствие, прогрессирующим снижением комплайнса системного желудочка; при наличии же недостаточности аортального клапана довольно быстро возникает объёмная перегрузка, приводящая в конечном итоге к застойной сердечной недостаточности.

Рост и развитие легочных артерий у пациентов с ФЕЖС также являются важными аспектами, которые оценивают хирурги перед операцией ТКПС.

Операции ДКПА и ТКПС не способствуют адекватному развитию легочных артерий: гипоксия, нарастающий коллатеральный кровоток, наличие смешанного кровотока по полым венам, отсутствие пульсирующего кровотока через клапан легочной артерии, эндотелиальная дисфункция – все эти факторы могут оказывать негативное влияние на рост и развитие легочных артерий, приводя к постепенному нарастанию легочного сосудистого сопротивления.

Достоверно известно, что пациенты с нормально развитыми легочными артериями имеют лучшие результаты операции Фонтена. Но спорным является вопрос оптимального диаметра легочных артерий для выполнения операции Фонтена.

По мнению Choussat et al [155], соотношение диаметра легочных артерий к аорте должно быть $\geq 0,75$.

Что касается дополнительных критериев, оценивающих развитие легочных артерий, в настоящее время большинство центров используют McGoon ratio, PA-index (Nakata-index) и Reddy-index.

Индекс Nakata – отношение суммы диаметров правой и левой легочных артерий, измеренных проксимальнее начала отхождения долевых ветвей, к площади поверхности тела. В норме равен $330 \pm 30 \text{ мм}^2 / \text{м}^2$ [21].

Индекс McGoon – отношение суммы диаметров правой и левой легочных артерий к диаметру нисходящей аорты на уровне диафрагмы, измеренных в систолу. Нормальный показатель не менее 1,8 [163].

Индекс Reddi (индекс нижнедолевой легочной артерии) – отношение суммы площадей поперечного сечения нижнедолевых ветвей правой и левой легочных артерий к площади поверхности тела. В норме равен $120 \pm 30 \text{ мм}^2 / \text{м}^2$ [124].

Fontan et al определили оптимальный уровень индекса McGoon как $\geq 1,8$, что соответствует значению PA-index - $200 \text{ мм} / \text{м}^2$ [170].

По их мнению, при значении индекса McGoon $< 1,2$ риск летального исхода и демонтажа Фонтена приближается к 50% [155].

PA-index играет немаловажную роль в определении прогноза успешного выполнения операции Фонтена. Оптимальное значение PAI – $> 250 \text{ мм} / \text{м}^2$. Хотя некоторые авторы утверждают, что при индексе PAI и менее $250 \text{ мм} / \text{м}^2$ возможен благоприятный исход операции.

Минимальное значение PA-index из числа выживших пациентов после операции ТКПС был зарегистрирован у Bridges et al – $48 \text{ мм} / \text{м}^2$ [135]. Но необходимо отметить, что в этом исследовании пациенту выполнялось расширение ветвей легочных артерий при помощи заплаты, соответственно истинное значение PAI на момент формирования ТКПС было значительно больше заявленного.

Что касается других исследований, у Girod et al [144] минимально допустимый уровень PAI был $188 \text{ мм}^2 / \text{м}^2$; по мнению Adachi et al [133], минимальный уровень PAI из числа выживших пациентов составил $104 \text{ мм}^2 / \text{м}^2$.

Группой исследователей Keiichi Itatani et al [167], был установлен минимальный предел PAI – $110 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, исходя из результатов энергетических затрат и показателя давления в легочной артерии по данным МРТ. При оценке уровня PAI у пациентов с ТКПС в покое, максимальное ускорение кровотока в системе легочных артерий наблюдалось при уровне индекса $80 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, ускорение определялось как в фазу вдоха, так и в фазу выдоха; а при значении же PAI - $110 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, ускоренный кровоток наблюдался только на вдохе, на выдохе показатели кровотока в легочной артерии были оптимальными. При оценке кровотока в легочных артериях на фоне нагрузки, ускорение кровотока наблюдалось как на вдохе, так и на выдохе, даже при уровне PAI - $155 \text{ мм}^2/\text{м}^2$. Таким образом, они сделали вывод, что уровень PAI ниже $110 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ связан с высоким риском послеоперационных осложнений и летальности.

Одним из основных осложнений раннего послеоперационного периода у пациентов с циркуляцией Фонтена являются длительные плевральные эксфузии. Выделяют 3 основных механизма развития длительных плевральных эксфузий: воспалительный (использование аппарата искусственного кровообращения, приводящего к повреждению капилляров); гидростатический (нарастание легочного сосудистого сопротивления и, как следствие, повышение гидростатического давления в циркуляции Фонтена) и гормональный (активация РААС, а также вовлечение в процесс вазопрессина и натрийуретического пептида) [97].

По мнению ряда исследователей, существует значимая связь между повышением центрального венозного давления, травмой грудного лимфатического протока, отсутствием фенестрации, постперикардотомным синдромом, значимыми аортолегочными коллатеральями и длительностью плевральных эксфузий [30; 75; 179].

Наличие этого осложнения не зависит от возраста и пола пациента, однако приводит к длительному нахождению пациента в стационаре [141].

Таким образом, определение и возможность нивелирования значимых факторов риска длительной внутриполостной экссудации позволит сократить количество дней пребывания пациента в стационаре и привести к быстрой адаптации сердечно-легочной гемодинамики к «новой циркуляции».

Немаловажным, а порой и жизнеугрожающим проявлением послеоперационного периода являются патология сердечного ритма и проводимости. Нарушения ритма сердца у пациентов с ФЕЖС включают дисфункцию синусового узла, АВ-узловой ритм, АВ-блокаду различной степени градации, суправентрикулярные и желудочковые аритмии; и характеризуются высоким риском возникновения внезапной сердечной смерти аритмогенного генеза в отдаленном периоде.

Предсердные тахиаритмии – основной источник осложнений у пациентов с циркуляцией Фонтена [120].

Индукированный стойкий эпизод предсердной тахикардии является крайне неблагоприятным, а порой даже фатальным для пациентов с ФЕЖС, поскольку, как правило, проявляет резистентность к антиаритмическим препаратам и приводит к прогрессирующей дисфункции ФЕЖС, нарастанию АВ-регургитации, тромбозам, застойной сердечной недостаточности, синкопе и внезапной сердечной смерти [23; 109].

Развитие предсердных тахикардий у пациентов с ФЕЖС прямо пропорционально временному интервалу, прошедшему после операции ТКПС. Факторами риска развития предсердных тахикардий являются: выполнение операции классического Фонтена, дооперационная брадикардия, отсутствие синусового ритма перед операцией, проведение оперативного лечения в старшем возрасте, более чем легкая степень регургитации на системном клапане и синдром гетеротаксии [25; 156; 166].

Доказано, что послеоперационный период 10 – 15 лет является относительно «стабильным» в плане развития аритмий.

Исторически сложилось, что основной причиной использования хирургами ЭКК ТКПС вместо латерального тоннеля являлось снижение риска развития предсердной тахикардии [32]. В действительности же не существует никаких четких доказательств, что ЭКК ТКПС характеризуется минимальным процентом развития предсердных тахикардий.

Современные данные говорят о том, что для развития предсердных аритмий более значимым фактором является синдром гетеротаксии, а не тип хирургической коррекции [61].

Поскольку случаи возникновения предсердных тахикардий увеличиваются в зависимости от времени, прошедшего после операции ТКПС, регулярная оценка ритма и проводимости сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ позволяет диагностировать нарушения ритма сердца на ранних стадиях развития.

Радиочастотная абляция (РЧА) предсердных тахикардий у пациентов с ФЕЖС после операции ТКПС менее успешна и эффективна по сравнению с пациентами с другими врожденными пороками сердца. Успешность результатов РЧА варьирует от 40-75%, с рецидивом тахикардии в течение 1 года после операции до 60% [122].

Наклонность к тромбозам – еще одно жизнеугрожающее состояние, встречающееся у пациентов после операции ТКПС [173]. Сниженный венозный кровоток, швы в области анастомоза, наличие синтетического материала, а также снижение сердечного выброса увеличивают риск тромбообразования.

Существует мнение, что ЭКК ТКПС характеризуется более редкими эпизодами тромбоза ЭКК, отчасти, благодаря отсутствию внутрисердечного протезного материала [175].

По результатам исследования Chowdhury et al [158], тромбоз кондуита ТКПС был обнаружен у 4,6% обследованных пациентов.

По мнению других исследователей, развитие тромбоэмболических осложнений составляет 7,1% в течение 10-летнего периода наблюдения [123] и 5,2% от 2 до 144 месяцев после операции ТКПС [31].

По мнению McCrindle et al, с целью профилактики и снижения риска тромботических поражений у пациентов после операции ТКПС необходим ежедневный пожизненный прием невысоких доз антиагрегантных/антикоагулянтных препаратов [70]. Достоверных различий между приемом антиагрегантной и антикоагулянтной терапии и риском развития тромбоэмболических осложнений выявлено не было [20; 96; 172].

В число осложнений гемодинамики ТКПС входят также: патология почек и костно-мышечной системы, белоктерияющая энтеропатия, пластический бронхит [86].

Пластический бронхит характеризуется пропотеванием белкового экссудата в просвет бронхов, с формированием эластичных слепков трахеобронхиального дерева, приводящих к прогрессирующей бронхообструкции и асфиксии. Точная причина возникновения этой патологии не установлена. Повышение центрального венозного давления и сопровождающее его снижение сердечного выброса у пациентов с тотальным cavoпультмональным соединением, приводят к повреждению альвеолярно-капиллярного барьера. Пропотевание белкового экссудата в просвет бронхов и приводит к возникновению бронхиальных слепков [46]. Неясным остается вопрос, почему у одних пациентов с циркуляцией Фонтена это осложнение встречается, а у других – нет.

Помимо кардиальной причины, пластический бронхит могут вызывать серповидно-клеточной анемия, бронхиальная астма, фиброзные изменения легочной ткани [40].

Белоктерияющая энтеропатия еще одно редкое осложнение, встречающееся у пациентов с циркуляцией Фонтена. Этиология этого осложнения также не установлена. Ряд ученых придерживается мнения, что повышение центрального венозного давления приводит к повышению давления в лимфатической системе кишечника, что сопровождается пропотеванием белка и лимфы через расширенные лимфатические сосуды. Снижение сердечного выброса приводит к

мезентериальной ишемии, травматизации слизистой кишечника и утечке белка в просвет кишечника [152].

Хотя точная причина этих осложнений не известна и, соответственно, не существует определенного медикаментозного лечения, направленного на причину заболевания, американскими учеными из Филадельфии [114] было доказано, что причиной развития пластического бронхита и белоктерющей энтеропатии является наличие лимфатических коллатералей, берущих начало от грудного лимфатического протока и дренирующихся либо в просвет бронхов, либо в просвет кишечника соответственно. Используя специальный медицинский клей, проводится эмболизация лимфатических коллатералей, что, в дальнейшем, приводит к полному выздоровлению пациента.

Несмотря на существование различных точек зрения, большинство ученых все же сходятся во мнении, что операция тотального cavoпульмонального соединения в варианте экстракардиального кондуита является наиболее оптимальной для пациентов с ФЕЖС и сопровождается меньшим риском развития осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периодах. Оптимизация ламинарного потока через cavoпульмональное соединение снижает постнагрузку на желудочек и препятствует раннему развитию дисфункции; а отсутствие инцизионного вмешательства и линии швов на предсердии снижает риск развития синдрома слабости синусового узла и препятствует образованию жизнеугрожающих пароксизмальных тахикардий и внутрипредсердных тромбов.

Вопреки существующему мнению о том, что фенестрация экстракардиального кондуита сопровождается персистирующим цианозом и риском развития парадоксальной эмболии, во многих центрах создание разгрузочной фистулы является важным аспектом в профилактике ранних послеоперационных осложнений и снижения риска послеоперационной летальности. Хотя и не все центры используют фенестрацию рутинно, при формировании ТКПС, большинство специалистов сходятся во мнении, что разгрузочная фенестрация способствует снижению центрального венозного давления и улучшению

сердечного выброса – что является первостепенной задачей, решаемой в палате интенсивной терапии в раннем послеоперационном периоде.

Когда, по той или иной причине, разгрузочная фенестрация не была сформирована одномоментно с основной операцией, ТКПС в варианте экстракардиального кондуита позволяет более быстро и с минимальным риском для пациента сформировать фистулу и в более поздние сроки. Например, в тех случаях, когда продолжительность и количество экссудатируемой в полости жидкости уже не поддается консервативной терапии.

Возможность формирования фенестрации в отдаленном послеоперационном периоде у пациентов с такими осложнениями как пластический бронхит и белоктерная энтеропатия, способствует уменьшению формирования лифатических коллатералей, дренирующихся в полость кишечника и бронхи, нивелируя тем самым выраженность клинических проявлений.

1.2. Печеночная дисфункция у пациентов с гемодинамикой тотального кавопульмонального соединения

1.2.1. Нормальная циркуляция печени

Система кровообращения печени - многокомпонентна (артериальная и «двойная» венозная системы). В течение минуты через печень протекает приблизительно 1,5 литра крови. При этом до 80% всего объема крови поставляется через воротную вену и 20% - через печеночную артерию. Соединение артериального и венозного кровотоков происходит в центральной вене (центр печеночных долек), переходя затем в печеночные вены, нижнюю полую вену и правые отделы сердца.

В 1833 году F. Kiernan ввел понятие о дольках печени как основе ее архитектоники. Он описал четко очерченные дольки пирамидальной формы, состоящие из находящейся в центре печеночной венулы (центральной вены) и периферически расположенных порталных трактов, содержащих желчный

проток, ветви воротной вены и печеночной артерии. Между этими двумя системами располагаются балки гепатоцитов и содержащие кровь синусоиды. Печеночная долька является классической архитектурной единицей печени.

Анатомическое деление печени проводят по функциональному принципу. А. М. Раррапорт (1976) предложил выделять ацинусы, в центре каждого из которых лежит порталный тракт с терминальными ветвями воротной вены, печеночной артерии и желчного протока [139]. Ацинусы расположены веерообразно, в основном перпендикулярно по отношению к терминальным печеночным венам соседних синусоидов. Периферические, хуже кровоснабжаемые отделы ацинусов, прилежащие к терминальным печеночным венам, больше всего страдают от повреждения.

Ацинус – микроциркуляторная единица печени, представляющая собой участок паренхимы, образованный сегментами двух рядом расположенных классических долек. У острых углов ацинуса расположены центральные вены, у тупого угла – печеночная триада, от которой внутрь ацинуса отходят её ветви (Рисунок 1). В ацинусе выделяют три зоны: перипортальная (зона 1), промежуточная (зона 2) и перивенулярная зона (зона 3).

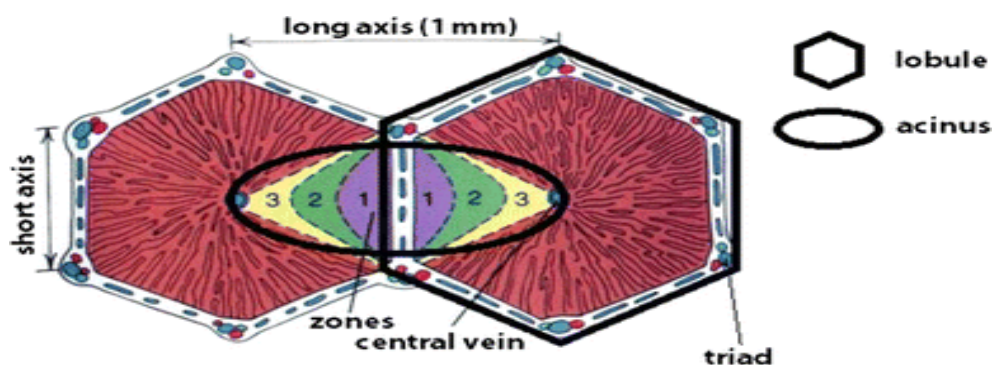


Рисунок 1 – Схема строения портальной дольки и ацинуса печени (Allen и Bhatia, 2003) [77]

Перипортальная зона (зона 1), учитывая свое расположение в области печеночной триады, получает кровь с высоким содержанием кислорода и питательных веществ. По мере того, как насыщенная кислородом кровь по

синусоидам достигает перивенулярной зоны (зона 3), кислород и водорастворимые вещества проникают в гепатоциты перипортальной и промежуточной зоны, что приводит к тому, что кровь в перивенулярную зону попадает с низкой концентрацией кислорода. Соответственно, зона 3 является наиболее восприимчивой к ишемическому повреждению, когда кровоток по печеночной артерии уменьшается [138; 139].

В норме печеночная артерия ответственна за ауторегуляцию печеночного кровотока, так снижение кровотока по воротной вене компенсируется повышением кровотока по печеночной артерии. Когда кровоток по воротной вене уменьшается, в печеночной триаде накапливается большое количество аденозина, который приводит к NO-опосредованной релаксации гладкомышечных волокон артериол и артериальный кровоток увеличивается [67; 69]. Увеличение же кровотока в воротной вене сопровождается снижением концентрации аденозина, что, в конечном итоге, приводит к вазоконстрикции и уменьшению кровотока по печеночной артерии. Полагают, что печеночная артерия способна компенсировать от 30% до 60% сниженного кровотока по воротной вене.

Синусоидальные эндотелиальные клетки – первая линия защиты печени от повреждений. Они ответственны за сосудистый тонус, иммунную защиту, рост гепатоцитов, синусоидальное ремоделирование. Дисфункция этих клеток приводит к нарушению вазомоторного контроля, воспалению, фиброзу и неправильной регенерации печени, что обуславливает развитие цирроза печени и, как следствие, портальной гипертензии.

Портальная гипертензия возникает в результате нарастания внутрипеченочного сосудистого сопротивления. Эндотелиальная дисфункция в синусоидальных эндотелиальных клетках снижает продукцию вазодилататоров, таких как оксид азота, что приводит к нарастанию сосудистого сопротивления во внутрипеченочной/синусоидальной микроциркуляции.

В норме кровоток по воротной вене во время вдоха снижается, поскольку диафрагма опускается и сдавливает податливые портальные венулы и печеночные

синусоиды. У пациентов с циркуляцией ТКПС, наличие высокого давления в системных венах приводит к развитию застойных изменений в печени, повышению давления в синусоидах и портальных венулах и снижению их эластичности. В результате синусоиды остаются расширенными даже во время вдоха и функционируют как заполненные жидкостью трубки [65].

Учитывая повышение давления в экстракардиальном кондуите и снижение сердечного выброса после операции ТКПС, кровоток и сатурация в воротной вене снижаются, в результате возникает необходимость в компенсировании сниженного кровотока путем увеличения притока крови по печеночной артерии. Со временем, когда гемодинамические изменения становятся более выраженными, компенсаторные механизмы печеночной артерии превышают максимальный предел, и возникает повреждение (ишемия) органа.

Фиброз печени – активный биосинтетический процесс, отличительной чертой которого является стимуляция продукции экстрацеллюлярного матрикса (ЭКМ) портальными и перибилиарными фибробластами, в том числе миофибробластами, изначально расположенными в пространстве Диссе.

Миофибробласты – клетки, которые экспрессируют гладкомышечные актиновые волокна *de novo* и ответственны за неадекватное распределение и отложение в ткани печени экстрацеллюлярного матрикса. Известно, что они проходят дифференциацию от различных клеток-предшественников. В печени наиболее изученными являются звездчатые клетки и портальные фибробласты, расположенные в перипортальном пространстве.

Звездчатые клетки – перисинусоидальные клетки, расположенные между эндотелиальными клетками и гепатоцитами в пространстве Диссе. В ответ на повреждающие факторы происходит активация звездчатых клеток и трансформация их в миофибробласты, которые начинают продуцировать различные провоспалительные и фибротические факторы. Хотя звездчатые клетки играют важную роль в развитии синусоидального фиброза, являются ли они ключевыми в развитии фиброза у пациентов с ТКПС – неизвестно.

После операции ТКПС повышение давления в нижней полой вене передается на систему печеночных вен и приводит к венозному и перивенулярному синусоидальному застою и атрофии печеночных клеток в центрилобулярной зоне. С прогрессирующим нарастанием системного давления и снижением сердечного выброса, происходит дальнейшая дегенерация и некроз гепатоцитов. Продукция коллагена усиливается и перивенулярный фиброз переходит в очаги некроза, давая начало веноцентрическому механизму фиброза с образованием мостовидных портопортальных и портоцентральных септ.

У пациентов с циркуляцией ФЕЖС воспалительные изменения в печени, что характерно для вирусных гепатитов, отсутствуют, а фиброзные изменения, как правило, расположены не в паренхиме печени и зоне желчных протоков, а развиваются в центрилобулярных и синусоидальных зонах [106; 56].

Согласно данным Baek et al [100], риск развития печеночных осложнений увеличивается в 4,4 раза у пациентов с длительностью послеоперационного периода свыше 10 лет в сравнении с 5-летним послеоперационным периодом, при этом максимальный процент печеночных осложнений приходится на период 16-20 лет после операции.

Kiesewetter et al [87] описывают развитие цирроза печени у 58,3% пациентов с циркуляцией ТКПС через 14,1 (6,9; 26,4) лет после операции.

Согласно же исследованиям Yamada et al [176], через 14 лет после операции ТКПС был не только подтвержден диагноз цирроза печени, но и уже обнаружена его трансформация в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК).

Исходом цирроза печени, как у пациентов с ФЕЖС, так и у пациентов с первичным поражением печени, является развитие рака печени. Среди разных форм рака печени первое место занимает гепатоцеллюлярная карцинома. Этот вид злокачественного поражения отличается агрессивностью течения, быстрым прогрессированием процесса и высокой летальностью.

Гепатоцеллюлярная карцинома, ассоциированная с кардиальным циррозом печени, была впервые описана Ho et al [93] в 1990 году. По статистике на 2006

год, среди 5 случаев ГЦК, описанных у пациентов с кардиальным циррозом печени, только 1 пациент был после операции ТКПС.

На сегодняшний день описано около 10 клинических примеров, посвященных развитию гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циркуляцией Фонтена. Неприятным фактом стало обнаружение ГЦК уже через 5 лет после операции ТКПС [92; 171].

Основная стратегия лечения печеночных нарушений до сих пор остается открытой.

Вакцинация против вирусных гепатитов является стандартной процедурой в детском возрасте, хотя у пациентов после операции ТКПС вакцинация позволяет лишь нивелировать развитие дополнительных повреждений печени.

Ангиотензин II - активный октапептид, образующийся из ангиотензина I, обладающий сосудосуживающей активностью, а также увеличивающий синтез альдостерона. Он способен индуцировать пролиферацию звездчатых клеток и усиливать синтез коллагена. Под действием ангиотензина II повышается экспрессия TGF- β – ключевого цитокина, участвующего в развитии фиброза печени.

Ингибиторы ангиотензин-превращающих ферментов у пациентов после операции ТКПС рассматриваются как препараты для лечения печеночных нарушений, поскольку приводят к замедлению процессов фиброзирования печени, путем снижения аккумуляции коллагена в ткани печени [147; 105].

Антагонисты альдостерона (спиронолактон) также способствуют уменьшению фиброза, но механизм его действия до сих пор не изучен. Предполагают, что действие спиронолактона аналогично действию ингибиторов АПФ, и связано со снижением пролиферации звездчатых клеток [35].

1.2.2. Диагностические возможности в исследовании функции печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца

Золотым стандартом для диагностики фиброзных изменений печени является биопсия. Традиционно используется прижизненная биопсия с последующим гистологическим исследованием.

По мнению большинства гастроэнтерологов, этот метод ограничен наличием противопоказаний, погрешностью в получении материала и интерпретации результатов – «ошибки попадания», которые возникают в результате неравномерного развития фиброза в печеночной паренхиме [17].

Существуют неинвазивные и инвазивные методы диагностики патологии печени. Неинвазивные тесты, оценивающие степень фиброзных изменений печени подразделяются на 2 категории: определение маркеров в сыворотке крови и визуальная оценка функции печени по данным инструментальных методов обследования [148].

Первая категория подразделяется на не прямые неинвазивные тесты, косвенно отражающие активность фиброза и степень нарушения синтетической функции печени (соотношение АЛТ/АСТ, индекс Bonacini, Forns индекс, Фиброиндекс, APRI, Fibrotest, FIB-4), и прямые неинвазивные тесты, которые определяют компоненты экстрацеллюлярного матрикса в сыворотке крови. К прямым маркерам фиброза относят биохимические показатели, экспрессирующие внеклеточный матрикс печени, продукты синтеза и распада внеклеточного матрикса, а также ферменты, участвующие в регуляции всех перечисленных процессов (гликопротеины (ламинил, гиалуроновая кислота), коллаген IV, проколлаген III, металпротеиназы, фибронектин) [31].

В повседневной практике большим предпочтением пользуются не прямые тесты, поскольку они являются менее дорогостоящими, а диагностическую точность имеют, соизмеримую с прямыми тестами [119].

Соотношение АЛТ/АСТ использовалось в течение многих лет для определения тяжести хронической печеночной недостаточности. Однако данный показатель имеет низкую диагностическую точность, особенно на ранних стадиях развития фиброзных изменений печени.

APR-Index рассчитывается как соотношение (АСТ /количество тромбоцитов) х 100. Этот индекс изначально был предложен Wai et al в 2003 году и стал одним из самых используемых неинвазивных маркеров фиброза печени. Суть этого показателя основывается на том, что при возникновении фиброза печени и портальной гипертензии, происходит снижение продукции тромбопоэтина гепатоцитами, увеличивается захват и секвестрация тромбоцитов селезенкой (возникновение гиперспленизма), снижается уровень АСТ.

Другими маркерами, оценивающими функцию печени являются Forns index [170], для определения значения которого необходимы такие параметры как: уровень тромбоцитов, Гамма-ГТ, холестерина и возраст пациента; и Fib-4, учитывающий уровень тромбоцитов, печеночных трансаминаз (АЛТ и АСТ) и возраст пациента [77].

Все вышеперечисленные индексы являются высокоспецифичными неинвазивными маркерами фиброза; простота и доступность позволяют определять эти параметры у пациентов любого возраста, а главное, дают возможность контролировать их в динамике.

Ко второй категории тестов, оценивающих степень фиброзных изменений в печени, относят ультразвуковую ангиографию печени и селезенки, фиброэластографию, МРТ и МСКТ печени.

МРТ и МСКТ печени являются дорогостоящими методами обследования, использование которых рутинно затруднительно, а диагностическая ценность уступает другим методам неинвазивного обследования.

Ультразвуковой метод является самым простым и наиболее доступным методом оценки функции печени. По данным УЗИ-ангиографии можно выделить безусловные и условные признаки наличия фиброзных изменений печени, а также признаки наличия/отсутствия портальной гипертензии. К безусловным признакам относят: неровность контура печени, извитой ход внутрипеченочных сосудов, кровотоков в параумбиликальной вене и обратное направление воротного кровотока (гепатофугальный кровоток). Эти показатели являются высокоспецифичными и

отражают процессы фиброзирования и регенерации паренхимы печени. К условным признакам относятся: гепатомегалия, асцит, расширение вен воротной системы, снижение скорости воротного кровотока ($V_{ps} < 15$ см/сек), повышение индекса резистентности печеночной артерии ($RI \geq 0,74$), спленомегалия, расширение селезеночной вены ($> 0,8$ см) и измененный кровоток в печеночных венах. Критерием наличия фиброзных изменений в паренхиме печени принимают присутствие как минимум трех условных уз-признаков [14].

Транзиентная эластография – разновидность ультразвуковой диагностики, использующая низкоамплитудные ультразвуковые сигналы [177]. Тест прост в использовании, занимает менее 5 минут, не требует предварительной подготовки. Основными недостатками метода являются возрастные критерии отбора пациентов (более 5 лет), невозможность использования метода у пациентов с имплантированным электрокардиостимулятором и наличии свободной жидкости в брюшной полости.

Учитывая тот факт, что подпеченочная форма портальной гипертензии, как правило, не сопровождается структурными изменениями в ткани печени, использование только неинвазивных тестов не может полноценно подтвердить наличие или отсутствие портальной гипертензии у ребенка с ФЕЖС; по этой причине, по нашему мнению, помимо определения неинвазивных методов оценки функции печени (лабораторных показателей, УЗД, фиброэластографии), необходимо проводить инвазивное исследование, с прямой манометрией воротной и печеночных вен.

Hallion и Frank были первыми, кто применил методику прямого измерения давления в воротной вене, заклинивав мезентериальную вену собаки в 1896 году. Измерение прямого давления в воротной вене является инвазивным и трудоёмким процессом, которое сопровождается высоким риском послеоперационных осложнений. В 1951 году Myers и Taylor [115] первыми предложили измерять давление заклинивания печеночных вен, отражающее давление в синусоидах и, опосредованно, в воротной вене. В настоящее время,

помимо определения давления в печеночных и воротной венах, измеряют и транспеченочный градиент (разница между давлением в печеночных венах и давлением заклинивания печеночных вен), в норме составляющий 1-5 мм рт.ст.

Наличие портальной гипертензии определяют уже при транспеченочном градиенте (ТрПГ) выше 5 мм рт.ст., независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений. При повышении градиента давления более 10 мм рт.ст. риск развития осложнений (кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка, асцит, энцефалопатия), вплоть до летального исхода, приближается к 100%.

Подводя итог вышесказанному, необходимо отметить, что оценка только лабораторных показателей или только инструментальных методов обследования не может полностью охарактеризовать наличие у пациентов выраженных печеночных нарушений на фоне проведенного оперативного лечения; необходимо использовать комбинацию обследований, включающих как биохимические маркеры, так и инструментальные методы оценки функции печени.

Операция ТКПС со дня своего первого использования и до настоящего времени является революционной хирургической тактикой, значительно улучшающей прогноз для жизни у пациентов с ФЕЖС. Накопленный клинический опыт и проводимые экспериментальные исследования; сотрудничество медицины и естественных наук, внесли ясность относительно критериев «идеального» кандидата для выполнения операции ТКПС; наиболее предпочтительной хирургической тактики, нивелирующей развитие тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде; факторов риска развития длительных плевральных эксфузий и способов их коррекции и т.д. Но, несмотря на то, что на современном этапе был достигнут значимый прогресс в лечении такой категории пациентов (эволюция критериев отбора, разработка новых методов хирургической коррекции, использование разгрузочной фенестрации), остается еще большое количество вопросов относительно физиологии ТКПС; адекватной профилактики и лечения возникающих осложнений в раннем и

отдаленном послеоперационном периодах; а также предрасполагающих факторов для развития дисфункции и «истощения» ФЕЖС. Хотя уровень послеоперационной выживаемости в наши дни достаточно высокий, в некоторых центрах процент летального исхода составляет менее 1%, проведенные исследования описывают неудовлетворительные показатели функционального статуса среди выживших пациентов [145; 142; 143], включающие снижение толерантности к физической нагрузке, снижение насосной и контрактильной функции, диастолическую дисфункцию и т.д. [44; 129].

Вопрос о минимизации степени фиброза и возможности полного восстановления функции печени на фоне стабилизации гемодинамики путем медикаментозной терапии или пересадки сердца остается дискуссионным и в настоящее время активно изучается учеными во всем мире.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данной исследовательской работе были использованы клинические, лабораторные, инструментальные (неинвазивные и инвазивные) методы диагностики, а также статистические методы обработки полученных результатов.

2.1. Дизайн исследования

В диссертационной работе использован клинический материал, накопленный на базе отделения детской кардиологии и кардиохирургического отделения №2 НИИ кардиологии ТНИМЦ Российской академии наук с июля 2009 года по декабрь 2016 года.

Проведено когортное комбинированное клиническое исследование в параллельных группах, объектом которого являлись пациенты с функционально единственным желудочком сердца. В исследование было включено 93 пациента, которым с июля 2009 года по декабрь 2016 года была проведена операция экстракардиального ТКПС с фенестрацией.

С целью отбора пациентов были разработаны критерии включения и критерии исключения.

Критерии включения:

- Согласие родителей пациентов на участие в клиническом исследовании
- Двуприточный единственный желудочек сердца
- Атрезия митрального и трикуспидального клапанов
- Синдром гипоплазии левых отделов сердца
- Несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации
- Крайние формы аномалии Эбштейна (тип С и D по классификации Carpentier)
- Атрезия легочной артерии с выраженной гипоплазией правого желудочка

- Множественные дефекты межжелудочковой перегородки со стредингом хорд атриовентрикулярных клапанов

- Двойное отхождение сосудов от правого желудочка с некоммитированным дефектом межжелудочковой перегородки

- Возраст пациента менее 10 лет на момент операции ТКПС

Критерии исключения:

- Отказ родителей от участия в клиническом исследовании
- Наличие аномалии системного венозного возврата (перерыв нижней полой вены)

- Проведенная операция Kawashima

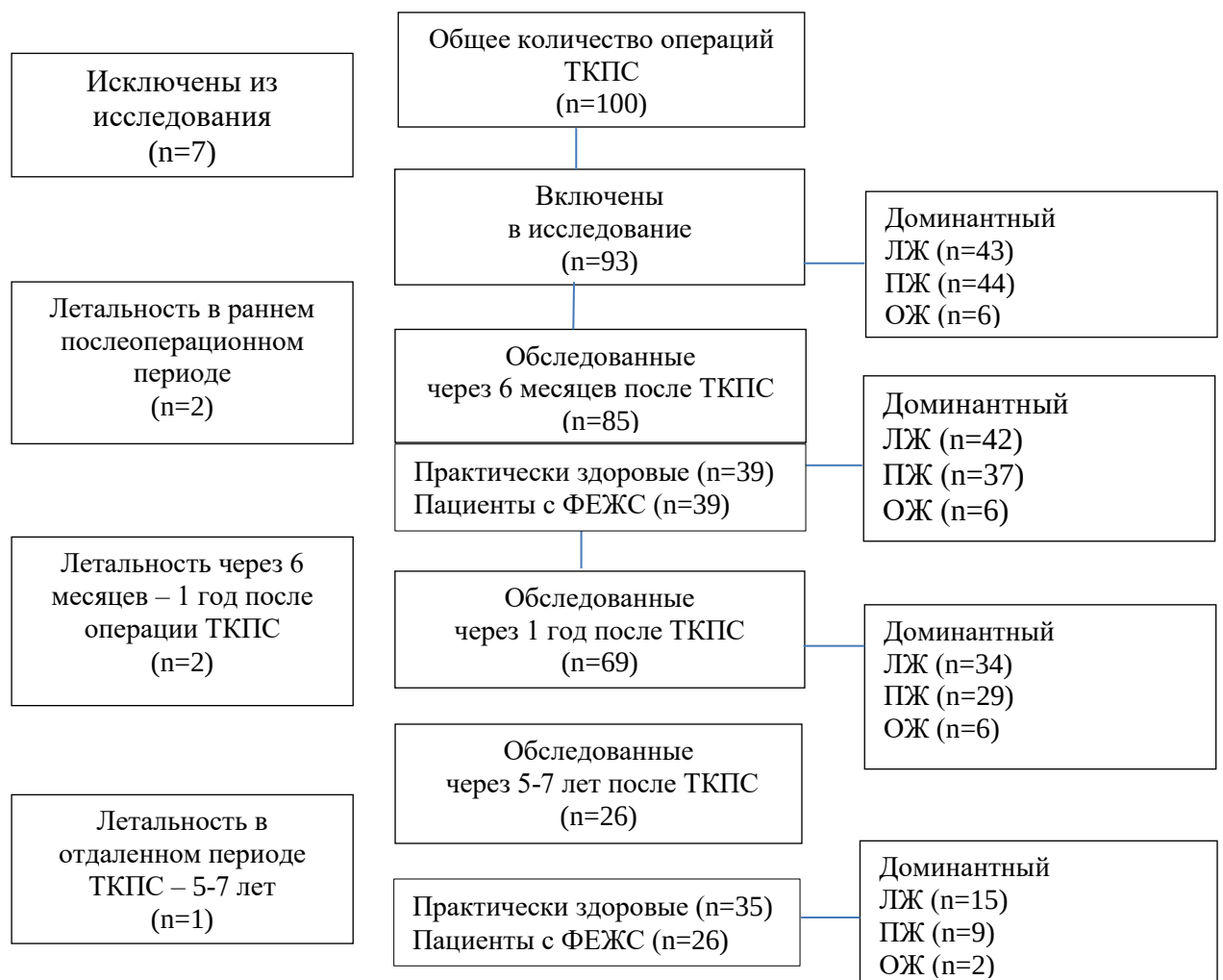


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Из исследования были исключены 7 пациентов, неподходящие под критерии включения.

В дизайн исследования были включены следующие предоперационные данные: пол, возраст и вес на момент операции ТКПС, тип системного желудочка.

Первичная конечная точка: выживаемость пациентов в раннем послеоперационном периоде, отсутствие/наличие послеоперационных осложнений, оценка функции единственного желудочка сердца и состояния атриовентрикулярных клапанов по данным эхокардиографии, оценка функции печени.

Длительность нахождения пациента в стационаре определялась как количество дней, проведенных пациентом в стационаре, после оперативного лечения.

Госпитальная (послеоперационная) летальность была определена как развитие летального исхода у пациента в течение 30 дней со дня операции или в период одной госпитализации пациента.

Выживаемость пациентов после операции экстракардиального ТКПС оценивалась с учетом максимальной длительности наблюдения за пациентами и до окончания набора данных.

Вторичные конечные точки: функциональное состояние системного желудочка и атриовентрикулярных клапанов по данным эхокардиографии через 6 месяцев (до и после закрытия фенестрации), через 1 год и в отдаленном периоде – 5-7 лет, оценка функции печени, используя лабораторные и инструментальные показатели, через 6 месяцев (до и после закрытия фенестрации), через 1 год и в отдаленном периоде – 5-7 лет.

Этапы обследования:

1. предоперационное обследование пациентов с ДКПА, перед формированием экстракардиального ТКПС;

2. обследование пациентов с фенестрированным ТКПС в раннем послеоперационном периоде на 7-15 день;

3. обследование пациентов с фенестрированным ТКПС через 6 месяцев до и после закрытия фенестрации;
4. обследование через 1 год после ТКПС, 6 месяцев после фенестрации;
5. обследование в отдаленном периоде – 5 лет и более после операции ТКПС;

Таблица 1 – Методы обследования, применяемые на каждом этапе исследования

Методы обследования	1 этап	2 этап	3 этап	4 этап	5 этап
Клиническое обследование	+	+	+	+	+
Лабораторные обследования	+	+/-	+	+	+
ЭКГ, ЭХОКГ	+	+	+	+	+
СМЭКГ	+	+	+	+	+
УЗИ печени	+	-	+	+	+
Катетеризация Сердца	+	по показаниям	+	по показаниям	+
Денситометрия Печени	+/-	+	+	+	+
Транзиентная Эластография	-	-	по показаниям	по показаниям	+
МСКТ	по показаниям	по показаниям	по показаниям	по показаниям	+/-

Дополнительно в отдаленном послеоперационном периоде (через 1 год и 5-7 лет после операции ТКПС) было проведено сравнение эхокардиографических параметров и лабораторных/инструментальных показателей, оценивающих функцию печени у пациентов с ФЕЖС и практически здоровыми детьми. Возраст, антропометрические данные в обеих группах не имели значимых различий.

2.2. Характеристика методов исследования

На каждом этапе наблюдения пациентов проводился широкий спектр общеклинических, лабораторных и инструментальных обследований, отражающих общее состояние пациента, состояние сердечно-легочной гемодинамики, систоло-диастолические свойства ЕЖС, состоятельность атриовентрикулярных клапанов, функцию печени.

Оценка клинического статуса проводилась при помощи методов пальпации, перкуссии, аускультации, измерения артериального давления на руках и ногах; оценивалось насыщение гемоглобина крови кислородом по данным пульсоксиметрии.

Нарушения ритма и проводимости сердца определялись при помощи ЭКГ и суточного мониторинга ЭКГ.

Электрокардиография проводилась в 3 стандартных, 3 усиленных и 6 однополюсных грудных отведениях с усилением до 20 mV и скоростью записи 50 мм/с по общепринятой методике на аппарате MAC 1100 GE Medical Systems Information Technologies GmbH, Германия, 2001/588 [19].

Суточное мониторирование ЭКГ выполнялось с использованием системы суточного мониторинга ЭКГ Schiller 300; проводилась оценка вариабельности ритма, а также диагностика нарушений ритма и проводимости сердца по общепринятой методике. Интерпретации подвергались следующие параметры: общее количество сердечных сокращений, частота сердечных сокращений (ЧСС), средние, минимальные и максимальные показатели, наличие аритмий и их разновидности. Анализ результатов проводился в соответствии со стандартным протоколом [18].

Эхокардиографические исследования выполнены на ультразвуковых системах экспертного класса IE-33 и IE-33 x-Matrix (Philips). Использовались фазированные секторные датчики с частотами сканирования 1-5 мГц и 3-8 мГц.

Исследование проводилось в М- и В-режимах, использовалась тканевая доплерография в спектральном и цветовом вариантах.

Визуальная информация сохранялась на цифровых носителях для последующего анализа и обработки, цифровые данные сохранялись в автоматизированной базе данных. Все результаты исследования сохранялись в DICOM формате для последующей обработки [15].

Эхокардиографическое исследование проводилось пациентам по определенному протоколу: до операции ТКПС, на 7-15 сутки после ТКПС, через 6 месяцев перед и непосредственно после окклюзии фенестрации, через 12 месяцев после операции ТКПС, в отдаленном периоде (через 5-7 лет после операции ТКПС).

Для измерения основных размеров и объемов камер сердца, диаметров сосудов, показателей внутрисердечной гемодинамики использовали стандартные способы и позиции согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии (ASE) [85].

Всем детям для изучения внутрисердечной гемодинамики проводилась двухмерная ЭхоКГ, при этом оценивался объем камер сердца, измерялись показатели конечно-диастолического объема (КДО) и конечно-систолического объема (КСО) по методу Симпсона с оценкой фракции выброса, ударного объема, а также минутного объема кровообращения [3; 43], оценивался объем ФЕЖС и масса миокарда [25]. В качестве негеометрического метода оценки контрактильности ЕЖС использовали оценку систолической скорости движения фиброзного кольца трикуспидального клапана на стороне свободной стенки ПЖ методом импульсной тканевой доплерографии. Для оценки насосной функции единственного желудочка определяли величину ударного индекса ЕЖС и интеграл скорости кровотока (VTI) в выводном тракте единственного желудочка сердца [5].

В связи с возрастной и антропометрической неоднородностью пациентов, такие показатели ЭхоКГ как объем полостей желудочков, общего предсердия индексировались к площади поверхности тела (ППТ).

Оценка степени трикуспидальной/митральной регургитации проводилась с помощью цветового доплеровского исследования по процентному отношению площади струи регургитации к площади предсердия [85].

Оценку диастолического расслабления и наполнения желудочка проводили в импульсно-волновом доплеровском режиме из апикального доступа в четырехкамерной позиции. Контрольный объем устанавливали в приносящем тракте ЛЖ на уровне концов створок митрального клапана [3].

При анализе спектра диастолического наполнения определяли:

- максимальную скорость быстрого наполнения желудочка – раннего диастолического потока ($E_{\max}$, см/с);
- максимальную скорость позднего наполнения желудочка – потока предсердной систолы ($a_{\max}$, см/с);
- соотношение максимальной скорости быстрого наполнения к систоле предсердия (E/a).

Для определения давления наполнения желудочка (КДД) использовали отношение скорости E к ранней диастолической скорости E_m , полученной на уровне митрального клапана, по данным тканевого доплера [7; 47].

Индекс сферичности определялся как отношение продольного размера полости ЕЖ к максимальному поперечному размеру в средней трети ЕЖ. Снижение значения этого показателя ниже нормативных величин (менее 1,6-1,8), рассматривалось как неблагоприятное нарушение геометрической формы (дилатация ЕЖС).

Для оценки механической функции левого предсердия использовали показатель «сила сокращения левого предсердия», который определяли по формуле Manning:

$LAf = 0,5 \times \rho \times MVA \times A^2$, где ρ – плотность крови = 1,06 г/см³; MVA , см² – площади отверстия митрального кольца; A , см/с – максимальная скорость позднего наполнения ЛЖ (поток предсердной систолы) [38].

Для оценки глобальной функции желудочков определяли Myocardial Performance Index (Tei), отражающего систоло-диастолические свойства. Контрольный объём устанавливался под аортальным клапаном, и, используя апикальную пятикамерную позицию, исследовался кровоток в выносящем тракте левого желудочка. Вычислялось время изоволюмического сокращения (IVST), время изоволюмического расслабления (IVRT), а также время выброса ЛЖ (ET). По известной формуле $MPI = (IVCT + IVRT) / ET$ рассчитывали показатель индекса Tei [117].

Дополнительно оценивалась скорость нарастания давления в полости желудочка в начале периода изгнания ($dp/dt \max$). Для чего регистрировали струю митральной регургитации в постоянно-волновом режиме и измеряли интервал между двумя точками на прямолинейном участке спектра митральной регургитации. Изменение давления между точками, имеющими скорости 1 м/с и 3 м/с, равно 32 мм рт. ст. Разделив 32 на интервал между точками, получали $dp/dt \max$ [3].

Для определения давления в кондуите ТКПС был разработан способ, при котором оценивалась скорость кровотока в печеночной вене [10].

Давление в кондуите ТКПС измерялось в импульсно-волновом режиме с регистрацией кривой смещения доплеровского спектра частот. Проводилось исследование скорости кровотока в печеночной вене, измерение пиковой линейной скорости кровотока на выдохе (HV_1) и на вдохе (HV_2). Контрольный объём шириной 3-5 мм занимал 1/3 диаметра средней печеночной вены, на расстоянии 3-5 см от её впадения в нижнюю полую вену, при этом добиваясь минимального угла между потоком крови в печеночных венах и углом инсонации.

Используя уравнение линейной регрессии, значение давления в кондуите ТКПС было представлено в виде следующей формулы:

$$FP = 5,408 + 0,25128 \times ([HV_1] - [HV_2])$$

FR – давление в кондуите ТКПС (мм.рт.ст.), HV1 - пиковая линейная скорость кровотока в печеночной вене (см/сек) на выдохе, HV2 – пиковая линейная скорость кровотока в печеночной вене (см/сек) на вдохе.

Для оценки функции печени оценивались общеклинические показатели (общий и биохимический анализ крови; коагулограмма) по принятому протоколу (до операции ТКПС, на 7-15 сутки после операции ТКПС, через 6, 12 месяцев после операции ТКПС, в отдаленном периоде (5-7 лет после операции ТКПС). Дополнительно было проведено сравнение пациентов с ФЕЖС после операции ТКПС с контрольной группой (практически здоровые дети).

К основным лабораторным показателям, которые были проанализированы у пациентов с ЕЖС, относились: АЛТ, АСТ, Гамма-ГТ, общий белок, уровень тромбоцитов, показатель международного нормализованного отношения (МНО). Учитывая измеренные показатели, были вычислены индексы, основанные на определении не прямых маркёров фиброза (APRI, Fib-4, Forns- индекс).

Индекс APRI определялся по формуле Wai [22]: $APRI = (АСТ \text{ (верхняя граница нормы)}/\text{количество тромбоцитов (} 10^9/\text{л)} \times 100\%$.

Индекс Fib-4 определялся по формуле Sterling [58]: $Fib-4 = \text{возраст (годы)} \times АСТ/\text{количество тромбоцитов (} 10^9/\text{л)} \times АЛТ$.

Индекс Forns определялся по формуле [94]: $Forns = 7,811 - 3,131 \times (\text{количество тромбоцитов (} 10^9/\text{л)} + 0,781 \times \text{ГаммаГТ} + 3,467 \times \text{возраст (годы)} - 0,014 \times ОХС$.

К инструментальным методам оценки функции печени относились: ультразвуковое исследование печени с определением косого вертикального размера правой доли печени (КВР), краниокаудального размера левой доли печени, диаметра воротной вены; оценка кровотока в печеночных венах, воротной и нижней полых венах.

Всем пациентам в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет после операции ТКПС), проводилась транзиентная эластография на аппарате Fibroscan 502 с определением степени фиброза. Транзиентная эластография – разновидность ультразвуковой методики - является относительно новым

неинвазивным методом обследования и основана на свойствах механического колебания волн, которые распространяются с разной скоростью в средах с разной плотностью [178]. При формировании участков фиброза плотность паренхимы печени повышается, что выражается в более высоких показателях эластичности в кПа. По мнению Carey et al, транзиентная эластография является достаточно точным методом диагностики фиброзных изменений печеночной ткани с показателями чувствительности (70%) и специфичности (84%). [123]. Стадия фиброза оценивалась по классификации METAVIR со шкалой от 0 до 4, где F0 – отсутствие фиброза, F1 – портальный фиброз без септ, F2 – портальный фиброз и единичные септы, F3 – портальный фиброз и множественные септы без цирроза, F4 – цирроз печени.

Нами был разработан новый способ оценки акустической плотности печени [11] - приложение (Qlab V7.1). Исследование плотности печени проводилось в 3 точках: бессосудистой зоне (паренхима), сосудистой зоне и капсуле, для чего конвексный датчик устанавливали в область правого подреберья на уровне 7 и 8 сегментов печени; визуализация производилась в В-режиме с частотой – 5 МГц и глубиной 5-8 см. Значение плотности печеночной ткани в паренхиме печени ≥ 17 дБ расценивалось как наличие фиброзных изменений. Определение показателей плотности в капсуле печени и сосудистой зоне было проведено с целью нивелирования погрешности измерения, а также возможности дальнейшей корректировки показателя истинной плотности печеночной ткани в зоне паренхимы печени, исходя из значений плотности первых двух зон.

Дополнительно проводилась инвазивная диагностика с измерением давления в печеночных венах и давления заклинивания печеночных вен (воротная вена); с определением показателя транспеченочного градиента. Исследование проводилось в условиях рентгеноперационной. Доступ осуществлялся через бедренную вену, при этом катетер устанавливался в средней печеночной вене на 3-4 см от места впадения в нижнюю полую вену. Первоначально проводилось измерение давления в печеночной вене, затем, используя баллон Swan-Ganz,

осуществлялась временная окклюзия печеночной вены с одномоментным измерением давления заклинивания печеночных вен. При заклинивании, когда ток крови по печеночной вене прекращался, проксимальная часть катетера фиксировала давление в печеночных синусоидах и, опосредованно, в воротной вене. Разница между давлением в печеночных венах и давлением заклинивания печеночных вен (воротная вена) обозначалась как транспеченочный градиент. Измерение показателей давления проводилось до введения контраста, учитывая высокий риск ложнозавышенных результатов.

У здоровых пациентов, давление заклинивания печеночных вен незначительно ниже истинного давления в воротной вене, поскольку при прохождении крови через взаимосвязанные синусоиды происходит уравнивание давления. При циррозе печени давление заклинивания печеночных вен отражает истинное давление в воротной вене, поскольку нарушается взаимосвязь между синусоидами и декомпрессии статичной порции крови, заклиниваемой баллоном, не происходит.

Для оценки развития легочного русла вычислялись следующие индексированные показатели:

Индекс Nakata – отношение суммы диаметров правой и левой легочных артерий, измеренных проксимальнее начала отхождения долевых ветвей, к площади поверхности тела. В норме равен $330 \pm 30 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ [21].

Индекс McGoop – отношение суммы диаметров правой и левой легочных артерий к диаметру нисходящей аорты на уровне диафрагмы, измеренных в систолу. Нормальный показатель не менее 1,8 [163].

Индекс Reddi (индекс нижнедолевой легочной артерии) – отношение суммы площадей поперечного сечения нижнедолевых ветвей правой и левой легочных артерий к площади поверхности тела. В норме равен $120 \pm 30 \text{ мм}^2/\text{м}^2$ [124].

Перед закрытием фенестрации также проводилось исследование показателей сердечно-легочной гемодинамики с оценкой состояния легочного и системного русла по данным катетеризации сердца. Тест пробной окклюзии баллоном

выполнялся по стандартной методике с использованием баллона типа Swan-Ganz, с временной окклюзией фенестрации в течение 10 минут и одномоментным измерением цифр давления в камерах сердца и основных показателей гемодинамики по данным эхокардиографии. Среднее давление в кондуите ТКПС, сатурация в аорте и транспульмональный градиент (ТПГ) измерялись исходно, после пробной окклюзии баллоном и после закрытия фенестрации. Биплановая ангиография была выполнена до и после имплантации устройства.

Протокол раннего послеоперационного периода включал инотропную поддержку допином в дозе 3-5 мкг/кг/мин, мочегонную терапию фуросемидом в дозировке 1 мг/кг/сутки, милринон в дозе 5-7,5 мкг/кг/мин (для снижения легочного сосудистого сопротивления в первые сутки после операции).

В раннем послеоперационном периоде, в условиях реанимации, всем пациентам проводилось измерение давления в верхней и нижней полых венах методом прямой манометрии. При показателях среднего давления более 15 мм рт.ст., пациентам назначался ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (силденафил в дозе 0,5-1,5 мг/кг/сутки).

С целью профилактики тромбоза экстракардиального кондуита ТКПС в первые сутки после операции проводилась антикоагулянтная терапия гепарином (10 Ед/кг/час), с последующим переходом на антиагреганты, либо антикоагулянты.

Каждому пациенту интраоперационно устанавливались дренажи, объём экссудативной жидкости, которая отделялась по дренажам, рассчитывалась в мл/кг/сутки. Длительность установки дренажей определялась со дня операции до момента его/их удаления. Если по причине длительных эксфузий повторно дренировалась плевральная полость, то продолжительность дренирования определялась со дня операции до удаления последних дренажей. Удаление дренажа осуществлялось при условии, если количество отделяемой жидкости в течение 24 часов составляло менее 5 мл/кг. Длительными плевральными эксфузиями обозначалась продолжительность экссудации в плевральные синусы более 10 дней со дня операции.

Период времени от перевода пациента из операционной в реанимационную палату в день операции до 8 утра следующего дня определялся как «0 сутки». Следующие 24 часа определялись как «1 сутки». Баланс жидкости и количество отделяемого по дренажам определялись как баланс в «0 и 1 сутки» и экссудация в «0 и 1 сутки». Продолжительность ИВЛ определялась как временной промежуток с момента окончания операции до перевода больного на спонтанное дыхание.

Длительность нахождения пациента в стационаре определялась как количество дней, проведенных пациентом в стационаре, после оперативного лечения.

2.3. Характеристика пациентов

В исследование включено 93 пациента с различными анатомическими вариантами функционально единственного желудочка сердца (ФЕЖС), которым с июля 2009 по декабрь 2016 года в НИИ кардиологии ТНИМЦ Российской академии наук была проведена операция тотального кавопульмонального соединения экстракардиальным кондуитом с фенестрацией.

Среди обследованных пациентов - 38 (41%) девочек, 55 (59%) – мальчиков. Средний возраст к моменту операции составил 4,96 лет (от 1,6 до 9 лет).

Функционально единственные желудочки сердца (ФЕЖС) были представлены следующими анатомическими вариантами: двуприточный левый желудочек – 21 пациент (22,5%), атрезия трикуспидального клапана – 18 (19,3%), несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации – 14 (15%), атрезия митрального клапана – 10 (10,7%), синдром гипоплазии левых отделов сердца – 8 (8,6%), двойное отхождение сосудов от правого желудочка с некоммутированным дефектом межжелудочковой перегородки - 7 (7,5%), двуприточный правый желудочек – 4 (4,4%), множественные дефекты межжелудочковой перегородки – 4 (4,4%), гипоплазия правого желудочка – 2 (2,2%), аномалия Эбштейна – 2 (2,2%), атрезия легочной артерии с интактной межжелудочковой перегородкой – 3 (3,2%).

Доминантный правый желудочек встречался у 44 (47,3%) пациентов, доминантный левый желудочек - у 43 (46,2%), общий желудочек - у 6 пациентов (6,5%), синдром гетеротаксии наблюдался в 7 (7,5%) случаях.

Сопутствующая патология включала в себя поражение центральной системы (резидуальное органическое поражение центральной нервной системы с задержкой речевого развития) - 13 детей (13,9%), проявления острой недостаточности мозгового кровообращения в виде правостороннего/левостороннего гемипареза были выявлены у 4 детей (4,3%) перед операцией ТКПС.

Наличие дополнительного источника легочного кровотока перед операцией ТКПС было диагностировано у 8 детей, кому операция ДКПА была проведена в других центрах, при этом у 1 пациента (12,5%) имела место неврологическая симптоматика после перенесенной ОНМК, двое пациентов (25%) имели высокие показатели легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии перед операцией ТКПС.

Клинические признаки сердечной недостаточности различной степени выраженности наблюдались у 89 пациентов (95,6%). У детей раннего возраста функциональный класс (ФК) определялся по классификации Ross [149]; у детей школьного возраста и подростков использовалась классификация по New York Heart Association (NYHA) [6]. Большинство пациентов соответствовали функциональному классу II (n=75, 81%), ФК III был выявлен у 14 детей, ФК I наблюдался у 4 пациентов (4,3%).

Нарушения ритма сердца по данным суточного мониторирования ЭКГ были зарегистрированы у 10 пациентов (10,8%), в виде атриовентрикулярной блокады 1 степени (n=2; 2,2%), атриовентрикулярной блокады 3 степени (n=4; 4,3%), синдрома слабости синусового узла (n=1; 1,1%), бинодальной дисфункции (n=2; 2,2%), предсердный ритм был зарегистрирован у 2 пациентов (2,2%). Имплантация ЭКС перед операцией ТКПС была проведена у 2 пациентов (2,2%).

Таблица 2 – Характеристика пациентов перед операцией ТКПС

Параметр	Значение (Ме [Q25-Q75])
Возраст, годы	4,96±3,8
Вес, кг	17,7 ± 7,9
Пол	Количество пациентов
Мужской	55 (59%)
Женский	38 (41%)
Доминантный желудочек	Количество пациентов
Левый	43 (46,2%)
Правый	44 (47,3%)
Общий	6 (6,5%)
АВ-недостаточность	Количество пациентов
0-1 степени	62 (66,7%)
1,5-2 степени	25 (26,8%)
3 степени	6 (6,5%)
Основные параметры	Значение (Ме [Q25-Q75])
ФВ b, %	63 (58;69)
КДИ системного желудочка, мл/м ²	66,8 (58,2; 78,4)
СИ, мл/мин/м ²	4,29 (3,26; 5,1)
УИ, мл/м ²	42,7 (34,1; 50,1)
Среднее давление в ЛА, мм рт.ст.	8 (7; 11)
Показатель легочного кровотока (Qp), л/мин/м ²	2,6 (2,1; 3,1)
Показатель системного кровотока (Qs), л/мин/м ²	4,2 (3,6; 5,4)
ОПСС (Rs), Ед. Wood x м ²	14 (11,9; 16,1)
ОЛСС (Rp), Ед. Wood x м ²	1,24 (0,79; 1,83)
ТПГ, мм рт.ст.	3 (2; 4)
КДД ФЕЖС, мм рт.ст.	7,5 (6; 10)
Индекс Nakata	227 (176; 324)
Индекс McGoon	1,8 (1,5; 2,18)
Индекс Reddi	113 (105; 183)

2.4. Особенности хирургической тактики

Пациентам с ФЕЖС была проведена этапная гемодинамическая коррекция: паллиативные вмешательства в периоде новорожденности, ДКПА, экстракардиальное ТКПС с фенестрацией, эндоваскулярная/хирургическая окклюзия фенестрации.

2.4.1. Паллиативные вмешательства в периоде новорожденности

Для оптимизации системного и легочного кровотока, а также устранения обструкции системного кровотока в периоде новорожденности 58 детям (62,3%) первым этапом были выполнены следующие хирургические вмешательства: операция суживания легочной артерии (n=24), модифицированный Блелок-Тауссиг шунт (n=26), операция Норвуда (n=8).

2.4.2. Двухнаправленный кавопульмональный анастомоз

На этапе двухнаправленного кавопульмонального анастомоза (ДКПА) проводилось перекрытие прямого потока в легочную артерию заплатой с иссечением створок клапана легочной артерии [8], что позволяло минимизировать риск послеоперационных осложнений.

У 36 детей (38,7%) операция ДКПА была первым вмешательством.

2.4.3. Тотальное кавопульмональное соединение

Операция ТКПС кондуитом «Gore-tex» с фенестрацией 4 мм выполнялась в условиях искусственного кровообращения и нормотермии через срединную рестернотомию.

Интраоперационно проводилось отсечение нижней полой вены от правого предсердия в области ее устья, через устье, если было необходимо, иссекали межпредсердную перегородку. Затем накладывали проксимальный анастомоз

между нижней поллой веной и линейным протезом «Gore-tex» по типу «конец в конец». Фенестрацию формировали в боковой стенке протеза «Gore-tex» на 1,5 см выше проксимального анастомоза между протезом и нижней поллой веной, со стороны, прилежащей к правому предсердию. Наружная оболочка экстракардиального протеза в области предполагаемого анастомоза была удалена, после чего вокруг фенестрации (по линии удаленной внешней оболочки) накладывали анастомоз между правым предсердием и боковой стенкой линейного протеза «Gore-tex» по типу «бок в бок». Всё это позволяло снизить риск развития стеноза устья коронарного синуса, уменьшить вероятность тромбоэмболических осложнений и спонтанного закрытия фенестрации в раннем послеоперационном периоде, а также, в дальнейшем, облегчить эндоваскулярное закрытие фенестрации. Завершающим этапом операции правую легочную артерию продольно рассекали снизу (напротив ранее наложенного двунаправленного кавопульмонального соединения) на протяжении 2-3 см и накладывали анастомоз между линейным протезом «Gore-tex» и правой легочной артерией по типу «конец в бок» [4].

Продолжительность искусственного кровообращения составила - Ме 69 минут (межквартильный интервал 58 – 85 минут).

Окклюзия аорты, используемая для осуществления кардиопротекции и нивелирования ранних послеоперационных осложнений, проводилась большинству пациентов (n=90), средняя продолжительность составила - Ме 50 минут (межквартильный интервал 41-65 минут). В 4 случаях оперативное вмешательство проводилось в условиях параллельного ИК без окклюзии аорты и кардиopleгии.

На этапе ТКПС проводились следующие дополнительные хирургические вмешательства: пластика атриовентрикулярного клапана (n=22), протезирование атриовентрикулярного клапана (n=2), иссечение межпредсердной перегородки (n=14), перекрытие прямого потока через клапан легочной артерии (n=12),

пластика аорты (n=1), ушивание атриовентрикулярного клапана (n=7), пластика устья легочных вен (n=1).

2.4.4. Окклюзия фенестрации

С июля 2009 по декабрь 2016 года окклюзия фенестрации была проведена у 82 пациентов. Закрывание фенестрации проводилось в условиях рентгеноперационной на фоне внутривенной седации и системной гепаринизации.

Перед закрытием фенестрации стандартно была исследована легочная гемодинамика с оценкой состояния легочного русла по данным катетеризации сердца. Минутный объем кровообращения определялся методом Фика на основании артериовенозной разницы по кислороду. Для расчета легочного сосудистого сопротивления во время исследования измерялись насыщение гемоглобина кислородом в легочной артерии и венах, а также среднее давление в легочной артерии и венах. Тест пробной окклюзии баллоном выполнялся по стандартной методике с использованием баллона типа Swan-Ganz, с временной окклюзией фенестрации в течение 10 минут и одномоментным измерением цифр давления в камерах сердца и основных показателей гемодинамики по данным эхокардиографии. Среднее давление в кондуите ТКПС, сатурация в аорте и транспульмональный градиент измерялись исходно, после пробной окклюзии баллоном и после закрытия фенестрации. Проводилась прямая манометрия показателей давления в печеночных венах и воротной вене (давление заклинивания печеночных вен).

2.5. Статистическая обработка материала

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ SPSS 17 и R.

Согласие распределения признаков с нормальным законом оценивали с помощью критериев Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса, Шапиро-Вилка и визуально с помощью построения гистограмм. Однородность генеральных дисперсий оценивали с помощью теста Левена.

Поскольку распределение большинства изучаемых признаков не согласовывалось с нормальным законом, использовались непараметрические методы. Для выявления связи с признаками использовали непараметрический критерий Спирмена.

Для проверки статистических гипотез при анализе количественных показателей использовали: критерий Манна-Уитни - при сравнении двух независимых групп, для сравнения трех и более зависимых признаков - критерий Фридмана. В качестве методов множественных сравнений использовали критерии Ньюмена-Кейлса и Даннета. Для сравнения двух зависимых переменных - критерий Вилкоксона и критерий знаков.

При анализе качественных признаков проводили анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для выявления предикторов развития неблагоприятных конечных точек использовали метод логистической регрессии.

Анализ выживаемости проводили с помощью метода Каплана-Мейера. Данные представлялись в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): $M \pm SD$ – при нормальном законе распределения признаков; или медианы (Me) и квартильного размаха (Q25-Q75 – 25-й и 75-й процентиля) – когда распределение признаков не согласовывалось с нормальным законом.

Критический уровень значимости p для всех используемых процедур статистического анализа принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ С ФЕНЕСТРАЦИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА

3.1. Клиническая характеристика пациентов в раннем послеоперационном периоде тотального кавопульмонального соединения

Ранняя послеоперационная летальность после ТКПС наблюдалась у 2 пациентов (2,2%) с несбалансированной формой атриовентрикулярной коммуникации. В первом случае причиной смерти стала острая сердечно-легочная недостаточность в первые часы после операции, во втором – острая массивная кровопотеря, осложнившаяся полиорганной недостаточностью.

Демонтаж ТКПС в раннем послеоперационном периоде был выполнен в 1 случае, учитывая нестабильность сердечно-легочной гемодинамики (высокие показатели давления в кондуите ТКПС, несмотря на проводимую терапию оксидом азота) и развитие осложнений в виде тромбоза правого ДКПА и перфорации кишечника. Ребенку был выполнен демонтаж ТКПС с тромбэктомией из просвета кондуита и правого ДКПА, наложение центрального аорто-легочного шунта протезом «Gore-Tex».

Ревизия переднего средостения, перикарда и плевральных полостей проводилась у 2 пациентов; в 1 случае, из-за кровотечения в раннем послеоперационном периоде; во 2 – в результате повреждения межреберной артерии при пункции плевральной полости.

Послеоперационные нарушения ритма сердца были диагностированы у 4 детей. Во всех случаях возник СССУ, однако абсолютных показаний для имплантации ЭКС не было.

Неврологические осложнения наблюдались у 7 детей (7,5%), острая недостаточность мозгового кровообращения была диагностирована у 5 пациентов,

вялый монопарез правой руки наблюдался у 1 ребенка, нейропатия лучевого нерва наблюдалась в 1 случае.

Таблица 3 – Характеристика дооперационных, интраоперационных и послеоперационных показателей у пациентов с ФЕЖС, влияющих на развитие длительных плевральных экссудатов

Интраоперационные показатели:	Значение (Ме (межквартильный интервал))
Продолжительность ИК, мин	69 (58; 85)
Время окклюзии аорты, мин	50 (41; 65)
Размер кондуита, мм	Количество пациентов
16	3 (3,3%)
18	31 (33,4%)
20	51 (54,7%)
22	8 (8,6%)
Послеоперационные показатели:	Значение (Ме (межквартильный интервал))
Среднее давление в ЛА (0 сутки), мм рт.ст.	9 (8; 11)
SpO ₂ (0 сутки), %	84 (80; 88)
Продолжительность искусственной вентиляции легких, часы	2,5 (1,5-3,2)
Длительность пребывания в отделении реанимации, дни	2 (1; 2)
Инотропная поддержка, дни	≤1

В 4-х случаях оперативное вмешательство проводилось в условиях параллельного ИК без окклюзии аорты и кардиоплегии, у 3 (75%) пациентов возникли неврологические осложнения (ОНМК) в первые сутки после операции. Влияние параллельного ИК на развитие неврологических осложнений в раннем послеоперационном периоде является нашим предположением; оценка

дополнительных триггерных факторов нами не проводилась, так как это не являлось целью исследования.

У шести пациентов (6,5%), учитывая парез купола диафрагмы, была выполнена пликация купола диафрагмы.

3.1.1. Факторы риска развития длительных плевральных эксфузий у детей с функционально единственным желудочком сердца в раннем послеоперационном периоде

В раннем послеоперационном периоде всем пациентам проводилась оценка объёма отделяемого по дренажам и баланс жидкости. Основные показатели представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Баланс «выпитой и выделенной» жидкости, объём отделяемого и длительность установки дренажей, продолжительность нахождения пациента в стационаре

Показатель	Me (межквартильный интервал)
Баланс жидкости 0 сутки, мл/кг	19,1 (6,75;34,7)
Баланс жидкости 1 сутки, мл/кг	18,95 (5,62;36,6)
Отделяемое по дренажам 0 сутки, мл/кг	13,9 (10;20,7)
Продолжительность установленных дренажей, дни	7,5 (3;13)
Продолжительность нахождения в стационаре, дни	19 (14;27,5)

Длительные плевральные эксфузии являются серьезной проблемой, возникающей у пациентов с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального кавопульмонального соединения. Наличие этого осложнения не зависит от возраста и пола человека, однако приводит к длительному нахождению пациента в стационаре.

Проведена оценка факторов риска возникновения длительной плевральной эксфузии у пациентов после операции ТКПС. Три пациента были исключены из наблюдения, в 2 случаях из-за летального исхода, в 1 – из-за демонтажа ТКПС.

Длительные плевральные эксфузии (более 10 дней) наблюдались в 30% (27 из 90 пациентов). Хилоторакс был диагностирован у 7 пациентов (7,8%), во всех случаях проявления были купированы консервативно.

Основные причины возникновения длительной плевральной экссудации представлены в Таблице 5.

Таблица 5 – Факторы риска длительной плевральной экссудации после операции ТКПС

Факторы риска	P - value
Продолжительность ИК (<65 минут; >65 минут)	0,007
Дооперационное среднее давление в ЛА (<15 мм рт.ст.; >15 мм рт.ст.)	0,95
Размер кондуита ТКПС (16-18 мм; 20-22 мм)	0,7
Показатель легочного сопротивления (iRp) (<2 Ед. Wood x м ² ; >2 Ед. Wood x м ²)	0,92
Доминантный правый желудочек (доминантный ПЖ; доминантный ЛЖ)	0,008
Возраст пациента (<5 лет; >5 лет)	0,81
Стеноз/окклюзия легочных артерий (наличие стеноза/отсутствие стеноза)	0,035
Насосная функция ФЕЖС (СИ) ($\leq 2,4$ л/мин/м ² ; $> 2,4$ л/мин/м ²)	0,92
Контрактивная функция ФЕЖС (ФВ) ($\leq 60\%$; $> 60\%$)	0,38

ИК – искусственное кровообращение. СИ – сердечный индекс, ФВ – фракция выброса, ЛА – легочная артерия. Значимость определялась при $p < 0,05$.

Увеличение продолжительности искусственного кровообращения является значимым фактором риска развития длительных плевральных эксфузий с большим объёмом экссудатирующей в плевральные полости жидкости [164; 149].

Продолжительность искусственного кровообращения в нашем исследовании составила $80 \pm 33,7$ минут (35-190 минут). Время ИК увеличивалось в случаях интраоперационной коррекции дополнительных внутрисердечных аномалий.

На этапе ТКПС проводились следующие дополнительные хирургические вмешательства: пластика атриовентрикулярного клапана (n=20), протезирование атриовентрикулярного клапана (n=2), иссечение межпредсердной перегородки (n=14), перекрытие прямого потока через клапан легочной артерии (n=8), пластика аорты (n=1), ушивание атриовентрикулярного клапана (n=7), пластика устья легочных вен (n=2). Учитывая наличие дооперационной АВ-блокады 3 степени, по данным суточного мониторирования ЭКГ, 4 пациентам на этапе ТКПС дополнительно была проведена имплантация ЭКС.

Фенестрация экстракардиального кондуита, впервые предложенная в 1990, позволила снизить смертность и риск послеоперационных осложнений, таких как нарастание давления в легочной артерии, низкий сердечный выброс, длительные плевральные эксфузии. Lemler et al доказывают, что использование фенестрации значительно снижает как продолжительность, так и объем поступающей по дренажам жидкости [76]. В нашем исследовании всем пациентам рутинно выполнялось фенестрированное ТКПС.

В 89 случаях фенестрация формировалась во время операции ТКПС; в одном случае, учитывая оптимальные показатели сердечно-легочной гемодинамики (среднее давление в легочной артерии – 10 мм рт.ст., индексированный показатель легочного сосудистого сопротивление - 1,3 Ед.Wood $\times$ м²), фенестрация на этапе ТКПС не формировалась. Однако, учитывая длительность (более 35 дней) и большой объем (более 20 мл/кг/день) плевральных эксфузий, которые не поддавались регрессу, несмотря на медикаментозную терапию и проведение двустороннего плевродеза, ребенок на 36 сутки был повторно взят в операционную для создания фенестрации.

Трем пациентам в послеоперационном периоде, учитывая выраженную плевральную экссудацию, была проведена ангиопульмонография и выполнена баллонная дилатация со стентированием суженного участка легочной артерии. Эмболизация БАЛК была проведена 5 пациентам (5,6%).

Гидростатическая теория длительных плевральных эксфузий находит место в работах ряда ученых [125; 137; 168], которые показывают значимую линейную связь между дооперационными показателями среднего давления в легочной артерии и длительностью плевральной экссудации.

Значимой связи между средним давлением в легочной артерии и длительными плевральными эксфузиями в нашем исследовании не наблюдалось; у большинства детей операция ТКПС была проведена в оптимальном возрасте (3-4 года), поэтому дооперационный показатель среднего давления был в пределах нормы и в среднем составлял 8 (7; 11) мм рт.ст., лишь в единичных случаях он незначительно превышал нормативные значения (более 15 мм рт.ст.).

Существенных различий в длительности плевральной экссудации между пациентами с размером экстракардиального кондуита 16-18 мм и 20-22 мм обнаружено не было. Полученный результат, скорее всего, был связан с недостаточным для анализа количеством пациентов, размер кондуита которых не превышал 16 мм (3,3% случаев).

Стеноз/окклюзия легочной артерии имели значимую связь с длительными плевральными эксфузиями [126]. Все это приводило в послеоперационном периоде к повышению центрального венозного давления, снижению кровотока по кондуиту ТКПС и, соответственно, к выраженной экссудации в плевральные синусы.

В нашем исследовании, как и у Gainor et al [132], а также других исследователей [137], тип желудочка, находившегося в системной позиции, оказывал влияние на длительность плевральных эксфузий. Именно доминантный правый желудочек являлся значимым фактором риска длительной плевральной экссудации.

Дооперационные показатели сократительной и насосной функции ФЕЖС хоть и являются триггерными факторами развития сердечной недостаточности после операции ТКПС, значимой связи между показателями функции ЕЖС и

длительными плевральными эксфузиями в нашем исследовании обнаружено не было.

При использовании однофакторного регрессионного анализа прогностических признаков длительных плевральных эксфузий (Таблица 6) было отмечено влияние длительности ИК на продолжительность эксфузий ($p < 0,001$), а также сочетание таких факторов, как доминантный правый желудочек и размер кондуита ТКПС ($p = 0,013$).

Таблица 6 – Предикторы развития длительных плевральных эксфузий после операции ТКПС

Предиктор	Однофакторный анализ для длительности плевральных эксфузий Sigma-restricted parameterization Type I decomposition; Std. Error of Estimate: 14,18901				
	SS	Degr. Of Freedom	MS	F	P
ИК	5489,652	3	1829,884	9,089062	0,000956
Размер кондуита	347,649	3	115,883	0,57559	0,639311
Возраст	258,784	4	64,696	0,32135	0,859530
ПЖ	177,657	1	177,657	0,88242	0,361505
iRp	573,994	3	191,331	0,95035	0,439807
ИК*кондуит	930,575	6	155,096	0,77036	0,604219
ИК*возраст	482,178	7	68,883	0,34214	0,922335
Кондуит*возраст	262,306	4	65,576	0,32572	0,856605
ИК*ПЖ	1027,661	3	342,554	1,70147	0,206821
Кондуит*ПЖ	2936,888	3	978,963	4,86252	0,013673
возраст*ПЖ	537,398	2	268,699	1,33463	0,291033
ИК*iRp	535,585	8	66,948	0,33253	0,940712
Кондуит*iRp	1398,880	5	279,776	1,38965	0,280177
возраст*iRp	263,136	4	65,784	0,32675	0,855914
ПЖ*iRp	1050,197	3	350,066	1,73878	0,199366
ИК*Кондуит*возраст	154,975	1	154,975	0,76977	0,393273
ИК*Кондуит*ПЖ	388,065	1	388,065	1,92752	0,184057
ИК*возраст*ПЖ	23,157	1	23,157	0,11502	0,738906
ИК*Кондуит*iRp	11,952	1	11,952	0,05937	0,810594
ИК*ПЖ*iRp	15,480	1	15,480	0,07689	0,785109
Кондуит*ПЖ*iRp	34,166	1	34,166	0,16970	0,685844

ИК – искусственное кровообращение. ПЖ – правый желудочек. iRp – индексированный показатель легочного сопротивления. Значимость определялась при $p < 0,05$.

Таким образом, анализ прогностических признаков развития длительных плевральных эксфузий показал, что длительность искусственного кровообращения более 65 ($\pm 2,8$) минут ($p < 0,01$), увеличивающееся при коррекции дополнительных внутрисердечных аномалий; доминантный правый желудочек ($p < 0,01$) и окклюзия ветвей легочной артерии ($p = 0,035$); а также сочетание таких факторов, как нахождение в системной позиции правого желудочка и размер кондуита ТКПС являются предикторами длительной плевральной экссудации.

Клинический пример 1.

Пациент М., 3 года 2 месяца.

Диагноз: Врожденный порок сердца (функционально единственный желудочек сердца). Атрезия митрального клапана. Двойное отхождение сосудов от правого желудочка. Тотальный интракардиальный аномальный дренаж легочных вен. Операция двунаправленного cavoпульмонального анастомоза от 10.11.11 г. НК I ст. ФК II (Ross).

При поступлении жалобы на одышку, повышенную утомляемость. Объективно: вес – 14 кг, рост – 98 см. ЧДД в покое – 32 в минуту. ЧСС – 102 в минуту. АД на правой руке – 98/68 мм рт.ст. SpO₂ в покое – 84%, печень +1,5 см из-под правой реберной дуги.

Проведенные обследования:

ЭКГ при поступлении: синусовый ритм.

ЭхоКГ при поступлении (Рисунок 3): достаточный объем ФЕЖС (КДИ – 78,4 мл/м²), удовлетворительная насосная и контрактильная функции (СИ – 5,04 л/мин/м², ФВ – 82%).

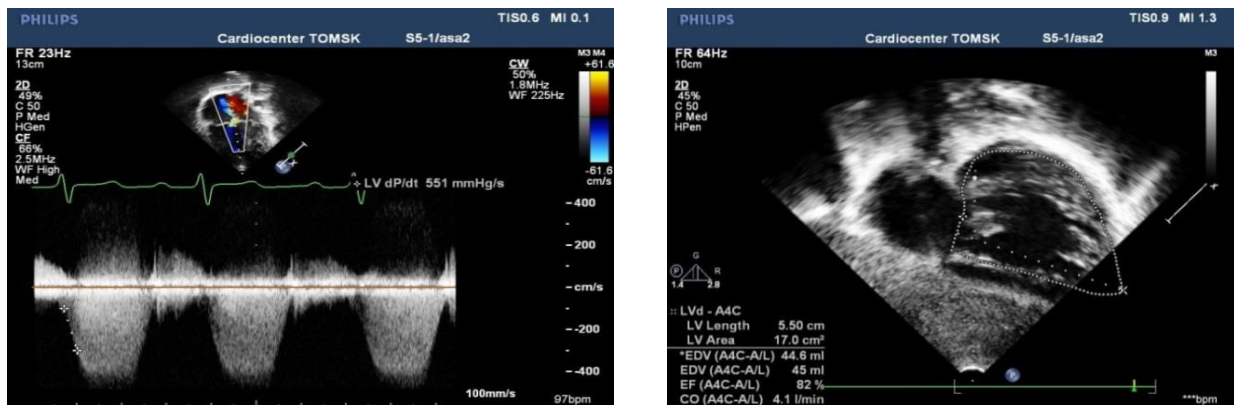


Рисунок 3 – Показатель dP/dT , КДО, ФВ б, УО по данным ЭхоКГ при поступлении в стационар

Ребенку была проведена катетеризация сердца, ангиопульмонография, верхняя и нижняя кавография для решения вопроса о возможности выполнения операции ТКПС.

Исходно: давление в легочной артерии - 12/10 (11) мм рт.ст., давление в легочной вене - 8/6 (7) мм рт.ст., транспульмональный градиент – 4 мм рт.ст., инд. McGoon – 2,4, инд. Nakata - $372 \text{ мм}^2/\text{м}^2$, iRp - 2 Ед. Wood $\times \text{м}^2$, iRs – 10,26 Ед. Wood $\times \text{м}^2$.

Учитывая оптимальные показатели сердечно-легочной гемодинамики, было принято решение о проведении заключительного этапа гемодинамической коррекции. Операция тотального кавопульмонального соединения экстракардиальным кондуитом «Gore – tex» 20мм с фенестрацией 4мм от 12.08.2014.

Время искусственного кровообращения – 75 минут, время окклюзии аорты – 45 минут. Экстубирован через 2,5 часа.

В послеоперационном периоде отмечалась экссудация жидкости хилезного характера в плевральные полости общим объемом 450-550 мл/сутки. С первых суток, для уменьшения объёма экссудации в плевральные полости, получал мочегонную терапию (фуросемид – 2 мг/кг/сутки), ингибиторы фосфодиэстеразы V типа (силденафил – 1 мг/кг/сутки), пульс-терапию глюкокортикостероидами (преднизолон 1 мг/кг/сутки) с переходом на нестероидные

противовоспалительные препараты (диклофенак 1 мг/кг/сутки). С 20.08.2014 по 03.09.2014 – синтетический аналог сандостатина (октреатид), для купирования хилоторакса.

Учитывая отсутствие динамики на протяжении 30 дней по количеству экссудатируемой в плевральные синусы жидкости, было принято решение о проведении катетеризации сердца для исключения наличия у ребенка системно-легочных коллатералей.

Исходно (11.09.2014): давление в кондуите ТКПС – 18/18 (18) мм рт.ст., давление в легочной вене – 15/6 (10) мм рт.ст., индексированный показатель легочного сосудистого сопротивления (iRp) – 1,47 Ед. Wood $\times$ м². При плотном заполнении аорты визуализировались системно-легочные коллатерали из аа. mammariae. Выполнена эмболизация аа. mammariae (Рисунок 4).

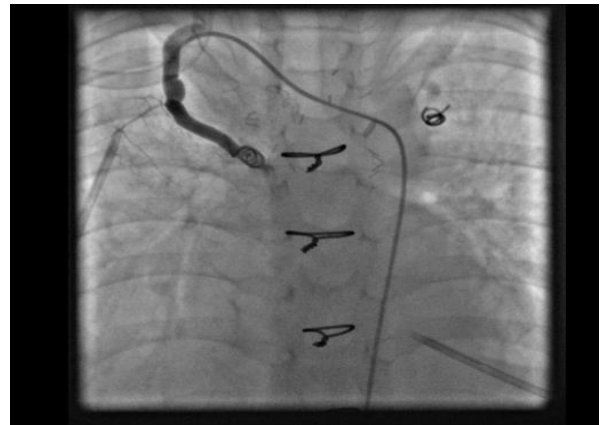


Рисунок 4 – Окклюзия системно-легочных коллатералей спиралями "Flipper"

Несмотря на проведенную эмболизацию системно-легочных коллатералей, на протяжении 14 дней у ребенка сохранялась экссудация в левый плевральный синус в большом объеме.

По данным ЭхоКГ (23.09.2014) отмечался монотонный кровоток в верхнем cavoпультмональном соединении, а также высокий градиент на разгрузочной фенестрации (16/5 мм рт.ст.).

Было принято решение о повторном проведении катетеризации сердца (25.09.2014). При ангиопульмонографии визуализировался суженный участок (до 6 мм) на уровне ствола легочной артерии, проведена имплантация стент-графта с раскрытием до 14 мм.

После проведенного стентирования легочной артерии объем эксфузий значительно уменьшился, и на 11 сутки, по данным УЗИ плевральных синусов, жидкость не визуализировалась.

Ребенок был выписан домой в удовлетворительном состоянии, с рекомендациями продолжить мочегонную терапию (фуросемид 1 мг/кг/сутки с препаратами калия), силденафил 1,5 мг/кг/сутки и варфарин (для профилактики тромбоза ТКПС и стента легочной артерии).

Приведенный клинический пример подтверждает наши данные о том, что продолжительность искусственного кровообращения более 65 минут и наличие стеноза на ветви легочной артерии – являются значимыми факторами риска развития длительных плевральных эксфузий после операции ТКПС, несмотря на оптимальный возраст и дооперационные показатели сердечно-легочной гемодинамики.

Таким образом, по нашему мнению, продолжительность искусственного кровообращения, увеличивающаяся в случаях интраоперационной коррекции дополнительных внутрисердечных аномалий, свыше 65 минут является фактором риска развития длительной плевральной экссудации, а нахождение в системной позиции правого желудочка и окклюзия/стеноз одной из ветвей легочной артерии оказывают негативное влияние на длительность плевральных эксфузий.

3.1.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ФЕЖС в раннем послеоперационном периоде по данным эхокардиографии

Для оценки систолической и диастолической функции у пациентов после операции ТКПС, нами был проведен сравнительный анализ эхокардиографических показателей у детей непосредственно перед операцией ТКПС и через 7–15 дней после операции. Основные показатели представлены в Таблице 7.

Таблица 7 – Сравнение показателей внутрисердечной гемодинамики по данным эхокардиографии у пациентов с ФЕЖС до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде

Параметры ЭхоКГ	Ме (межквартильный интервал)		Р ($<0,05$)
	Дети с ФЕЖС до ТКПС	Дети с ФЕЖС через 7-15 дней после ТКПС	
Фракция выброса (В-режим), %	63 (59; 69)	63,5 (60; 69)	,47
Индекс массы миокарда ЕЖС, г/м ²	97,8 (72,9; 124,7)	99,2 (83; 113,8)	,18
Давление наполнения ЕЖС, мм рт.ст.	7,45 (6,51; 10,6)	10,2 (7,3; 12,1)	,41
Индекс сферификации желудочка	1,31 (1,18; 1,53)	1,28 (1,15; 1,5)	,16
МРІ(индекс Теи) для доминантного правого желудочка	0,74 (0,61; 0,85)	0,75 (0,58; 0,85)	,92
МРІ(индекс Теи) для доминантного левого желудочка	0,64 (0,55; 0,93)	0,57 (0,42; 0,64)	,16
Сердечный индекс, л/мин/м ²	4,18 (3,15; 4,78)	3,99 (3,28; 4,54)	,13
Ударный индекс, мл/м ²	42,6 (35,8; 49,4)	38,9 (33,3; 45,9)	$<0,001$
Конечно-диастолический индекс, мл/м ²	66,1 (56,5; 78,6)	60,3 (50,1; 70,2)	$<0,001$
Е/а (трансмитральный кровоток)	0,89 (0,74; 1,3)	1,14 (0,81; 1,46)	,06
VTI (интегральная скорость кровотока в аорте)	15 (12,3; 19,7)	13,7 (12; 15,8)	,51
Скорость нарастания внутрижелудочкового давления в систолу (dp/dt max), мм рт.ст./сек	1090 (857; 1298)	1130 (1000; 1515)	,93

При сравнении внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ у пациентов до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде, наблюдалось значимое различие по двум параметрам (Рисунок 5): КДИ ($p < 0,001$) и УИ ($p < 0,001$).

Снижение КДИ и УИ было обусловлено как уменьшением венозного возврата из нижней полой вены в предсердие, учитывая переключение нижней полой вены в легочное русло; так и ограничением возврата из легочных вен на фоне повышенного легочного сосудистого сопротивления.

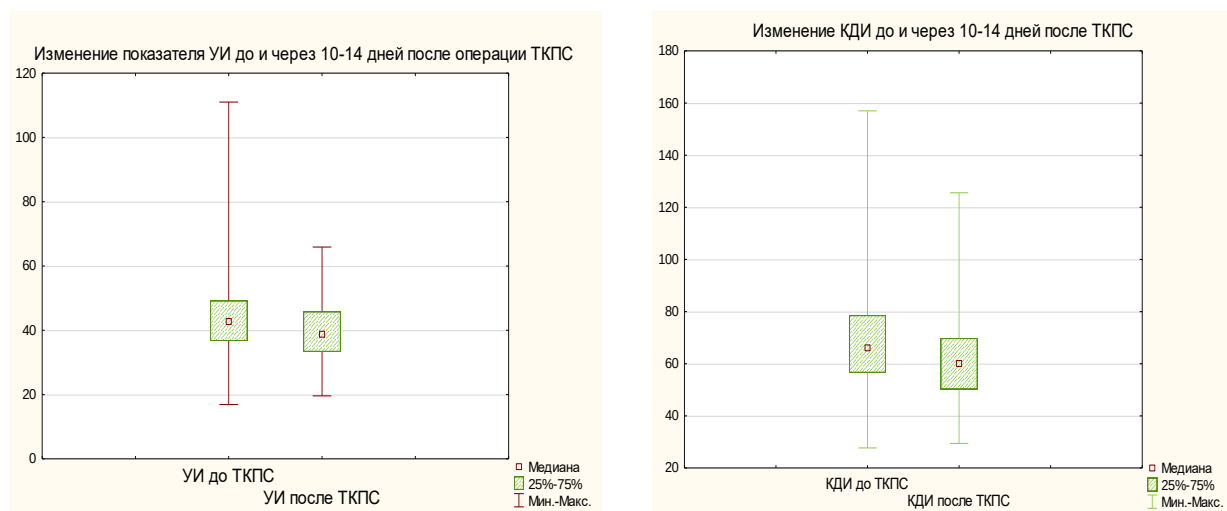


Рисунок 5 – Изменение показателей УИ и КДИ до и через 7-15 дней после операции ТКПС

По нашему мнению, использование разгрузочной фенестрации позволяет системному желудочку быстрее адаптироваться к объемной перегрузке, снижает риск развития внезапной сердечной смерти на фоне низкого сердечного выброса, уменьшает длительность пребывания пациента в условиях реанимации и способствует быстрой выписке из стационара.

Значимое уменьшение показателей УИ и КДИ в раннем послеоперационном периоде, связанное с ограничением венозного возврата в общее предсердие на фоне высокого легочного сопротивления; приводит к активации хронотропных и батмотропных миогенных механизмов регуляции деятельности сердца,

увеличению силы и частоты сердечных сокращений, и, как следствие, поддержанию показателя сердечного выброса на оптимальных величинах.

Достоверных различий по эхокардиографическим показателям до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде по типу доминантного желудочка выявлено не было.

3.2 Показатели сердечно-легочной гемодинамики у пациентов через шесть месяцев после операции ТКПС перед окклюзией фенестрации

В течение 6-9 месяцев после операции ТКПС умерло два пациента. В первом случае ребенок умер в результате тромбоза механического протеза системного клапана. Во втором – на фоне прогрессирующей сердечной недостаточности.

На этапе закрытия фенестрации (через 6-9 месяцев после операции ТКПС) нами было обследовано 85 детей возрасте $4,9 \pm 1,8$ лет. Дети с доминантным левым желудочком составили 49,5% ($n=42$), с доминантным правым желудочком – 43,5% ($n=37$), общий желудочек наблюдался у 7% обследованных ($n=6$).

Клинические признаки сердечной недостаточности наблюдались у 58 пациентов (68%). Большинство пациентов ($n=55$, 64,7%) соответствовали ФК II, 3 пациента (3,5%) относились к ФК III, 27 детей не имели клинических признаков сердечной недостаточности (31,8%) и соответствовали ФК I.

Нарушения ритма сердца были диагностированы у 9 (10,5%) детей. У пяти пациентов (5,9%) по данным СМЭКГ был зарегистрирован СССУ, абсолютных показаний для имплантации ЭКС ни у одного пациента не было; в одном случае была зарегистрирована желудочковая экстрасистолия, не требующая терапии; у двух пациентов (2,4%) – ускоренный предсердный ритм; у одной пациентки наблюдалась АВ-блокада 1 степени.

Среднее значение показателя общего периферического сосудистого сопротивления, по данным катетеризации, сердца не выходило за рамки

нормативных величин. Высокие значения ОПСС (≥ 20 Ед. Wood $\times \text{м}^2$) наблюдались у 2 пациентов из 85 обследованных ($n=2$; 2,4%). С целью снижения ОПСС этим детям была назначена терапия иАПФ.

Показатель легочного сосудистого сопротивления у всех пациентов через 6 месяцев после ТКПС не превышал нормативных величин 1,58 (1,3; 1,8) Ед. Wood $\times \text{м}^2$.

Сопутствующая неврологическая патология была зафиксирована у 17 пациентов (20%) и включала в себя: резидуальное органическое поражение центральной нервной системы с задержкой речевого развития - у 11 детей (12,9%); верхний левосторонний умеренный монопарез на фоне перенесенного послеоперационного плексита – у 1 пациента; проявления острой недостаточности мозгового кровообращения в виде правостороннего/левостороннего гемипареза - у 4 детей (4,7%); синдром Дауна наблюдался в одном случае.

3.2.1 Результаты рутинного использования разгрузочной фенестрации, определение критериев и сроков её закрытия

Через 6 месяцев после проведенной операции большинству пациентов выполнялась катетеризация сердца для решения вопроса о закрытии фенестрации [13]. Средний период от операции ТКПС до окклюзии фенестрации составил 6 (5,5; 9) месяцев.

По разным причинам некоторым пациентам окклюзия фенестрации была проведена не через 6 месяцев после операции ТКПС. Минимальный период от операции ТКПС до окклюзии фенестрации составил 5 месяцев, максимальный - 14 месяцев.

Показаниями для закрытия фенестрации при поступлении ребенка в стационар являлись: низкоскоростной поток через фенестрацию по данным

эхокардиографии, десатурация при физической нагрузке по данным пульсоксиметрии.

С целью определения диаметра фенестрации, в условиях рентгенооперационной, использовали измерительный баллон. Трансторакальная эхокардиография использовалась для контроля корректного раскрытия устройства. Результаты катетеризации сердца перед закрытием фенестрации представлены в Таблице 8.

Таблица 8 – Состояние внутрисердечной и легочной гемодинамики до закрытия фенестрации по данным катетеризации сердца (n=82)

Показатели сердечно-легочной гемодинамики перед закрытием фенестрации	Me (межквартильный интервал)
Конечно-диастолическое давление, мм рт.ст.	7 (4; 9)
Транспульмональный градиент, мм рт.ст.	5 (4; 6)
Объем легочного кровотока (Qp), л/мин/м ²	2,88 (1,5; 3,8)
Индексированный показатель легочного сосудистого сопротивления (iRp), Ед. Wood x м ²	1,66 (1,3; 1,89)
Индексированный показатель периферического сосудистого сопротивления (iRs), Ед. Wood x м ²	15 (11,1; 19,3)
Сатурация (SpO ₂), %	85 (83; 88)
Среднее давление в ТКПС, мм рт.ст.	10 (7; 11)

В большинстве случаев окклюзию фенестрации проводили эндоваскулярно: через бедренную вену у 81 пациента и через яремную вену у 1 пациента (учитывая наличие двустороннего тромбоза бедренных вен). У одного ребенка фенестрация была ушита в условиях операционной, из-за возникшего осложнения во время эндоваскулярной окклюзии - дислокации устройства в аорту.

При окклюзии фенестрации использовали следующие виды устройств: Amplatzer - в 10 случаях (12,2%), Figulla Flex II ASD - в 36 случаях (43,9%),

HeartR в – 8 (9,8%), SeerCareHeartR - в 13 случаях (15,9%), PDA Occluder - в 2 случаях (2,4%), Nit-Occlud ASD - в 12 случаях (14,6%) и Cera ASD - в одном случае (1,2%).

Наиболее предпочтительным устройством для закрытия фенестрации, по нашему мнению, является окклюдер Figulla Flex II ASD, поскольку его доставляющая система позволяет изменять угол наклона устройства, что обеспечивает точность позиционирования окклюдера без риска его повреждения.

После окклюзии фенестрации у всех пациентов наблюдалось повышение среднего давления в кондуите ТКПС не более чем на 3 мм рт.ст. от исходного (11,65 мм рт.ст. (Me – 13; IQR: 9-15)) (Рисунок 6). Насыщение гемоглобина крови кислородом в аорте после закрытия фенестрации у всех пациентов значимо и достоверно возросло до 94,68% (Me – 95; IQR: 94-96), $p < 0,001$. (Рисунок 6).

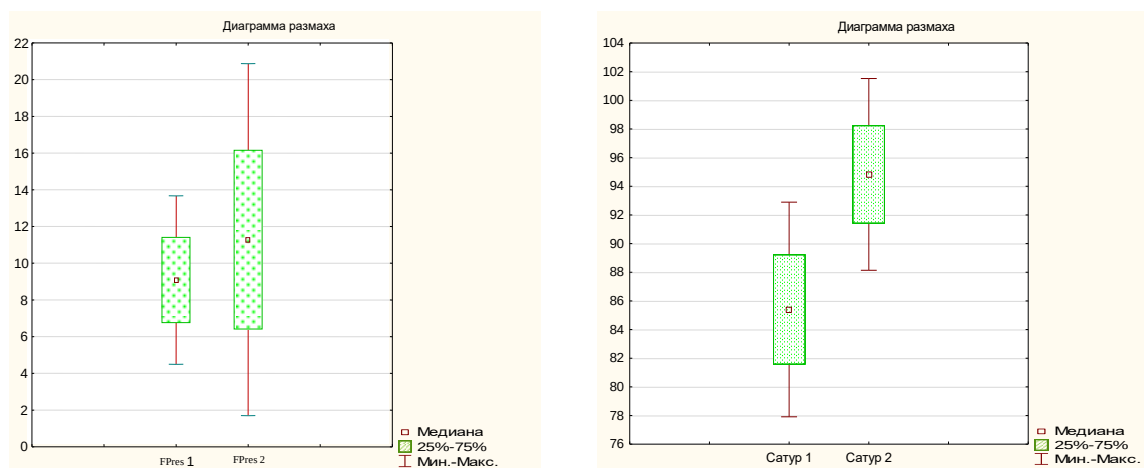


Рисунок 6 – Изменение сатурации в аорте и среднего давления в кондуите ТКПС до и после закрытия фенестрации (n=82)

В сложных ситуациях, у пациентов с наличием сомнительных и пограничных цифр давления в кондуите ТКПС, когда невозможно было

определить четкие показания для закрытия фенестрации, использовался тест с окклюзией баллоном [73].

При анализе данных оказалось, что среднее давление в кондуите ТКПС ≤ 13 мм рт.ст. при проведении теста с пробной окклюзией фенестрации, не характеризовалось нарушениями сердечно-легочной гемодинамики с критическим повышением среднего давления в кондуите ТКПС и ТПГ. Этим пациентам фенестрация была закрыта без каких-либо осложнений.

У четырех детей в нашем исследовании исходно давление в кондуите ТКПС было - 14-15 мм рт.ст., ТПГ – 9-10 мм рт. ст., всем пациентам была выполнена пробная окклюзия баллоном в течение 10 минут, после чего вышеописанные параметры были измерены повторно. После окклюзии среднее давление в кондуите ТКПС возросло до 20 мм рт.ст., ТПГ увеличился до 12 мм рт.ст. (Таблица 9).

Таблица 9 – Результаты катетеризации сердца до и после баллонной окклюзии (n=4)

Показатель	Исходно	После окклюзии
	Ме (межквартильный интервал)	
Среднее давление в ТКПС, мм рт.ст.	15 (14,5; 15)	20 (19; 21)
Транспульмональный градиент, мм рт.ст	10 (9; 11)	12 (11,5; 13)

Этой группе пациентов окклюзия фенестрации не проводилась, назначался прием силденафила в дозе 1 мг/кг/сутки. Через 6 месяцев всем детям была повторно проведена катетеризация сердца с измерением основных показателей сердечной гемодинамики. Результаты катетеризации сердца через 6 месяцев приема силденафила представлены в таблице 10. Во всех случаях фенестрации успешно были закрыты, учитывая оптимальные показатели среднего давления в кондуите ТКПС и ТПГ, тест с баллонной окклюзией дополнительно проводился в 2 случаях.

Таблица 10 – Результаты катетеризации сердца через 6 месяцев приема силденафила (n=4)

Показатель	Исходно	Закрытие фенестрации
	Ме (межквартильный интервал)	
Среднее давление в кондуите ТКПС, мм рт.ст.	10,5 (9,5; 12)	13,5 (12; 14,5)
ТПГ, мм рт.ст.	5,5 (4; 7,5)	7,5 (6,5; 9)

Спонтанная окклюзия фенестрации наблюдалась у трех детей. По данным ученых, занимающихся проблемами ФЕЖС, случаи спонтанного закрытия фенестрации не являются редкими у пациентов после фенестрированного ТКПС; в большинстве случаев, спонтанная окклюзия возникает либо в результате несоизмеримо малых размеров фистулы ($\leq 2-3$ мм), либо из-за продолжительного периода пребывания с функционирующей фенестрацией [159].

Двум пациентам одновременно с окклюзией фенестрации выполнялись дополнительные вмешательства: стентирование правой легочной артерии (n=1), окклюзия системно-легочных коллатералей (n=1). Одному пациенту, учитывая парез левого купола диафрагмы, после окклюзии фенестрации была выполнена пликация левого купола диафрагмы.

У одного пациента, на фоне дислокации окклюдера в аорту, возник эпизод ОНМК в бассейне правой среднемозговой артерии с развитием левостороннего гемипареза.

В двух случаях закрытие фенестрации осложнилось развитием пластического бронхита. В первом случае клиника пластического бронхита возникла у пациентки, окклюзия фенестрации которой была выполнена в наиболее раннем периоде (5 месяцев после операции ТКПС), во втором – в результате спонтанного закрытия фенестрации через 4 месяца после операции ТКПС. У одной пациентки окклюзия фенестрации осложнилась развитием белоктерющей энтеропатии.

У семи пациентов окклюзия фенестрации была выполнена через 5-5,5 месяцев после операции ТКПС, по данным катетеризации сердца их показатели сердечно-легочной гемодинамики были оптимальными и не отличались от пациентов, направленных на окклюзию фенестрации в более позднем периоде.

С целью определения оптимальных сроков закрытия фенестрации, пациенты на этапе окклюзии фенестрации были разделены на две группы. Первую группу составили дети, окклюзию фенестрации которым проводили через 6 (6;7) месяцев после операции ТКПС (n=48), вторую группу составили пациенты, фенестрацию которым закрыли через 12 (10;12) месяцев после операции ТКПС (n=34). Сравнение показателей сердечно-легочной гемодинамики через 6 (6; 7) и 12 (10; 12) месяцев после операции ТКПС представлены в Таблице 11.

Таблица 11 – Сравнение показателей сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с ФЕЖС на этапе окклюзии фенестрации через 6 и 12 месяцев после операции ТКПС

Показатель	Окклюзия через 6 (6;7) месяцев	Окклюзия через 12 (10;12) месяцев	P < 0,05
	Me (межквартильный интервал)		
Конечно-диастолическое давление, мм рт.ст.	6 (5; 7)	7 (3; 7,5)	,89
ТПГ, мм рт.ст.	5 (4; 6)	5 (4; 6)	,31
Объём легочного кровотока (Qp), л/мин/м ²	2,9 (2,5; 3,1)	2,88 (2,01; 3,4)	,65
Индексированный показатель легочного сосудистого сопротивления (iRp), Ед. Wood x м ²	1,7 (1,4; 1,8)	1,49 (1,15; 2,28)	,85
Сатурация (SpO ₂), %	85 (82; 87)	85 (83; 88)	,24
Среднее давление в ТКПС, мм рт.ст.	9 (7; 10)	10 (8; 11)	0,0057

При анализе полученных результатов, оказалось, что значимых различий между сравниваемыми группами выявлено не было. Единственный параметр сердечно-легочной гемодинамики, имеющий достоверное различие между

проанализированными группами – среднее давление в кондуите ТКПС ($p = 0,0057$), но значение этого показателя ни в одной из групп не отличалось от нормы.

Учитывая вышеперечисленные факторы, по нашему мнению, предпочтительным временем для окклюзии фенестрации является период 5,5-6 месяцев после операции ТКПС. Выполнение окклюзии фенестрации в более раннем периоде неоправданно рискованно, поскольку даже если сердечно-легочная гемодинамика и характеризуется оптимальными показателями по данным катетеризации сердца, имеется высокий риск развития таких серьезных осложнений как пластический бронхит и белоктерная энтеропатия. Окклюзия фенестрации в более поздние сроки также не оправдана, так как длительное пребывание ребенка в состоянии гипоксии, усиливающейся на фоне физической нагрузки, приводит к негативным последствиям со стороны центральной нервной системы.

3.2.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения по данным эхокардиографии

При сравнении показателей сердечной гемодинамики по данным эхокардиографии, исходно, до операции ТКПС, и через 6 месяцев после операции ТКПС достоверных различий выявлено не было. При сравнении внутрисердечной гемодинамики по типу доминантного желудочка значимых различий также не было обнаружено.

Эхокардиографические показатели, оценивающие функцию ФЕЖС до ТКПС и через 6 месяцев после операции, на этапе окклюзии фенестрации, представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Сравнение внутрисердечной гемодинамики у пациентов с ФЕЖС по данным ЭхоКГ до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде по типу доминантного желудочка

Параметры ЭхоКГ	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	До операции ТКПС	Через 6 месяцев после ТКПС	
Фракция выброса доминантного левого желудочка (В-режим), %	65 (61; 70)	63 (60; 69)	,72
Фракция выброса доминантного правого желудочка (В-режим), %	63 (57; 65)	60 (55; 69)	,65
ИММ ЛЖ, г/м ²	94,2 (82,9; 119,5)	85,4 (79,1; 101,4)	,29
ИММ ПЖ, г/м ²	98,4 (68,3; 135,1)	101,8 (64,1; 114,8)	,58
Индекс сферификации доминантного левого желудочка	1,4 (1,25; 1,6)	1,32 (1,13; 1,44)	,58
Индекс сферификации доминантного правого желудочка	1,2 (1,1; 1,4)	1,21 (1,15; 1,49)	,98
Сердечный индекс для левого желудочка, л/мин/м ²	4,3 (3,4; 5,2)	4,5 (3,2; 5,1)	,27
Сердечный индекс для правого желудочка, л/мин/м ²	4,1 (3,1; 4,6)	4,2 (3,6; 4,9)	,84
Ударный индекс для левого желудочка, мл/м ²	42,8 (34,8; 50,5)	41,4 (31,6; 49,7)	,58
Ударный индекс для правого желудочка, мл/м ²	42,5 (36,7; 48,5)	41,9 (34,1; 47)	,7
Конечно-диастолический индекс доминантного ЛЖ, мл/м ²	66,4 (54,8; 80,3)	64,8 (53,7; 78,9)	,15
Конечно-диастолический индекс доминантного ПЖ, мл/м ²	66,3 (53,2; 76,9)	61,2 (53,2; 76,9)	,72
Е/а (трансмитральный кровоток) для доминантного левого желудочка	0,85 (0,72; 1,2)	0,87 (0,71; 1,25)	,9
Е/а (трансмитральный кровоток) для доминантного правого желудочка	0,98 (0,79; 1,4)	0,99 (0,75; 1,7)	,32
VTI (интегральная скорость кровотока в аорте) доминантный ЛЖ	14 (13,1; 17,9)	14,8 (12,4; 17)	,78
VTI (интегральная скорость кровотока в аорте) доминантный ПЖ	16,2 (11,5; 20,7)	14,3 (11; 16,2)	,62
Скорость нарастания давления в доминантном ЛЖ в систолу (dp/dt max), мм рт.ст./сек	1212 (1137; 1300)	1010 (826; 1298)	,49
Скорость нарастания давления в доминантном ПЖ в систолу (dp/dt max), мм рт.ст./сек	938 (753,5; 1200)	888 (768; 949)	,62

Для оценки показателей внутрисердечной гемодинамики был проведен сравнительный анализ эхокардиографических показателей между пациентами с ФЕЖС, через 6 месяцев после операции ТКПС, и практически здоровыми детьми.

Первую группу составили 39 детей с ФЕЖС в возрасте от 3 до 8 лет ($4,78 \pm 2,3$ года) с различными анатомическими вариантами ЕЖС (СГЛОС, несбалансированная форма атривентрикулярной коммуникации, двуприточный желудочек, атрезия трикуспидального клапана).

Вторую (контрольную) группу составили 39 детей в возрасте от 3 до 8 лет ($4,75 \pm 2,1$ года), не имеющие заболеваний ССС [11].

Поскольку распределение признаков между сравниваемыми группами согласовывалось с нормальным законом, в данной ситуации нами были использованы параметрические методы.

При использовании двухмерной ЭхоКГ было установлено, что значение индексируемого КДО ЛЖ после операции ТКПС было достоверно выше, чем у здоровых детей ($T=11,2$; $p < 0,001$) и составило $69,3 \pm 22,9$ мл/м² и $44,2 \pm 6,8$ мл/м² соответственно. Увеличение КДИ было обусловлено тем, что объем полости единственного желудочка составляют части ЛЖ и ПЖ.

ФВ у больных с ФЕЖС была в среднем ниже ($62,1 \pm 8,3\%$), чем у здоровых детей – $70,2 \pm 5,1\%$ ($T=3,5$; $p < 0,001$), причем у 15 детей (38%) после операции ТКПС наблюдалась сниженная ФВ - менее 60% (30-59%), у одного ребенка (4%) наблюдалась повышенная ФВ - 82%, у 23 детей (58%) наблюдались нормальные значения ФВ (60-79%).

Сниженная ФВ, потребовавшая назначения сердечных гликозидов (дигоксин), наблюдалась у 12 детей через 6 месяцев после операции ТКПС.

По данным многих авторов, ФВ слабо коррелирует с функциональным состоянием миокарда и не является надежным критерием в оценке систолической функции желудочка [99]. В работе, проведенной H.F. Mannaerts et al [54], было установлено, что индекс сферичности ЛЖ в большей степени

коррелирует с клиническими проявлениями сердечной недостаточности (СН), чем ФВ.

В нашем исследовании индекс сферичности у детей с ФЕЖС составил $1,3 \pm 0,3$; его значение было более низким, чем у контрольной группы - $1,6 \pm 0,1$ ($T=5,1$; $p < 0,001$), что являлось прогностически неблагоприятным фактором нарушения контрактильной и насосной функций ЕЖС.

Отношение желудочка к систоле предсердий (Рисунок 7), отражающее диастолическую функцию желудочка (E/a), у пациентов с ЕЖС было ниже - $1,08 \pm 1,1$, чем в контрольной группе - $1,96 \pm 0,4$.

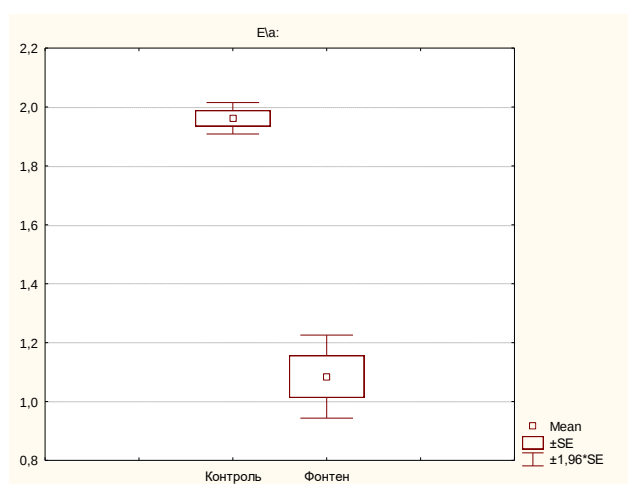


Рисунок 7 – Отношение скоростей быстрого диастолического наполнения желудочка к систоле предсердия у здоровых детей и у детей после операции ТКПС

Наличие дилатации общего предсердия сочеталось со снижением сократимости единственного желудочка. Контрактильность общего желудочка была более высокой у детей с относительно небольшим объемом ФЕЖС.

Связь между скоростью нарастания давления в сокращающемся ЕЖС и его ФВ была прямой, что позволяет использовать показатель $dp/dt \max$ в качестве объективной оценки контрактильности ЕЖС у детей после операции ТКПС (Рисунок 8).

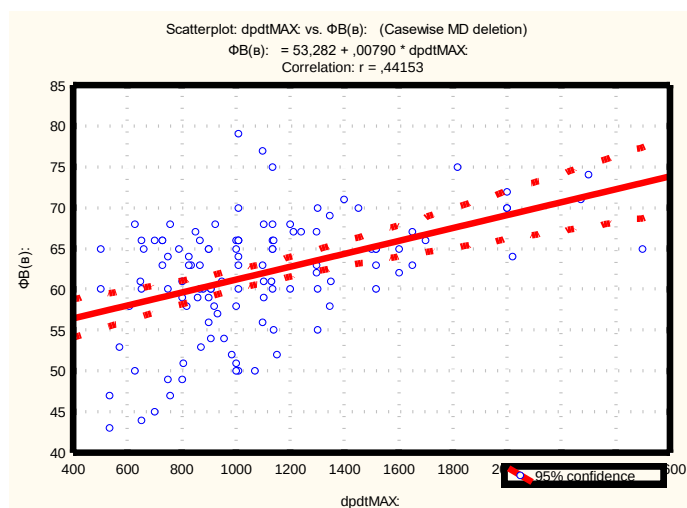


Рисунок 8 – Связь скорости нарастания внутрижелудочкового давления в систолу и ФВ у больных с ТКПС

Клинический пример 2.

Пациентка Ю., 7 лет. Диагноз: Врожденный порок сердца (функционально единственный желудочек). Двуприточный правый желудочек. D-позиция аорты. Операция двунаправленного cavoпульмонального соединения от 14.09.2009. Операция тотального cavoпульмонального соединения экстракардиальным кондуитом с фенестрацией, пластика митрального клапана, пластика трикуспидального клапана по Де-Вега, перекрытие прямого потока через легочную артерию от 29.04.2014. НК I. ФК II (Ross). Ребенок поступил в отделение через 6 месяцев после операции тотального cavoпульмонального соединения с фенестрацией для плановой окклюзии разгрузочной фистулы. Пациентке были проведены стандартные лабораторные обследования, эхокардиография и катетеризация сердца для определения основных показателей сердечно-легочной гемодинамики и решения вопроса о возможности эндоваскулярной окклюзии фенестрации.

При поступлении жалобы на одышку, цианоз кожи. Постоянно получает медикаментозное лечение: дигоксин (0,01 мг/кг/сутки), силденафил (1 мг/кг/сутки) и кардиомагнил (3 мг/кг/сутки)

Объективно: Астеническое телосложение. Вес – 18,3 кг, рост – 116 см. ЧДД в покое – 30 в минуту. ЧСС – 66 в минуту. АД на правой руке – 115/82 мм рт.ст. SpO₂ в покое – 83%, при нагрузке – 75%, печень +1,5 см из-под правой реберной дуги.

Проведенные обследования:

ЭКГ при поступлении: миграция водителя ритма по предсердиям, ЧСС – 65 в минуту.

ЭхоКГ при поступлении (Рисунок 9): достаточный объём ФЕЖС (КДИ – 107 мл/м²), удовлетворительная насосная функция (СИ – 3,04 л/мин/м²), ФВ – 82% (в пределах нормы). Градиент на фенестрации – умеренно повышенный (18/7 мм рт.ст.)

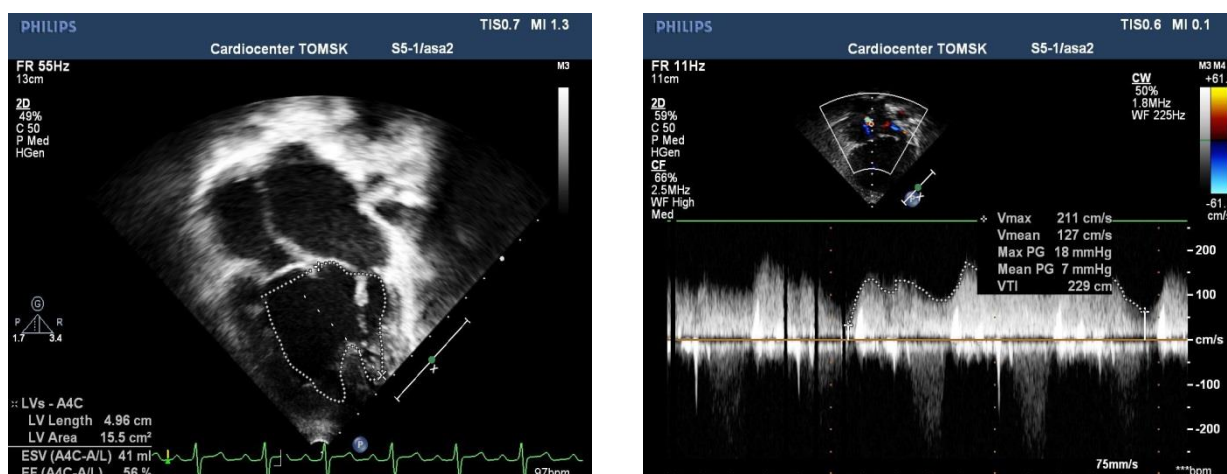


Рисунок 9 – Эхокардиографические показатели у пациентки через 6 месяцев после операции ТКПС (КСО, ФВжс и градиент давления на разгрузочной фистуле)

Учитывая удовлетворительные показатели ЭхоКГ, снижение SpO₂ на физическую нагрузку (с 83% до 75%), было принято решение о проведении катетеризации сердца с решением вопроса об окклюзии фенестрации.

Исходно: давление в кондуите ТКПС – 16/12 (14) мм р.ст., iR_p – 0,5 Ед. Wood x м², давление в легочных венах – 6/1 (3) мм рт.ст., транспульмональный градиент – 11 мм рт.ст.

Учитывая пограничные показатели сердечно-легочной гемодинамики, ребенку была проведена пробная окклюзия фенестрации баллоном в течение 10 минут с параллельной оценкой показателей гемодинамики. На фоне баллонной окклюзии отмечалось значимое повышение среднего давления в кондуите ТКПС до 19 мм рт.ст., нестабильные показатели гемодинамики – снижение АД по данным монитора до 75/48 мм рт.ст., с нарушением наполнения и сократимости желудочка по данным ЭхоКГ.

Фенестрация не была закрыта. Ребенок был выписан домой с рекомендациями продолжить прием силденафила в дозе 1 мг/кг/сутки, с повторной госпитализацией в отделение через 6 месяцев.

Пациентка была повторно госпитализирована в отделение через 6 месяцев, на фоне терапии силденафилом. При поступлении сохраняются жалобы на одышку при физической нагрузке, усиление цианоза при нагрузке.

Объективно: телосложение астеничное, Вес – 18,3 кг, рост – 116 см. ЧДД в покое – 30 в минуту. ЧСС – 84 в минуту. АД на правой руке – 104/60 мм рт.ст. SpO₂ в покое – 86%, при нагрузке – 75%, печень +1-1,5 см из-под правой реберной дуги.

ЭКГ при поступлении: миграция водителя ритма по предсердиям, ЧСС – 104 в минуту.

СМЭКГ при поступлении: в течение суток – синусовый ритм, среднесуточная ЧСС – выше возрастной нормы.

ЭхоКГ при поступлении (Рисунок 10): достаточный объём ФЕЖС (КДИ – 80,6 мл/м²), удовлетворительная насосная функция (СИ – 2,8 л/мин/м²), ФВ – 56% (умеренно снижена). Градиент на фенестрации – умеренный (16/7 мм рт.ст.).

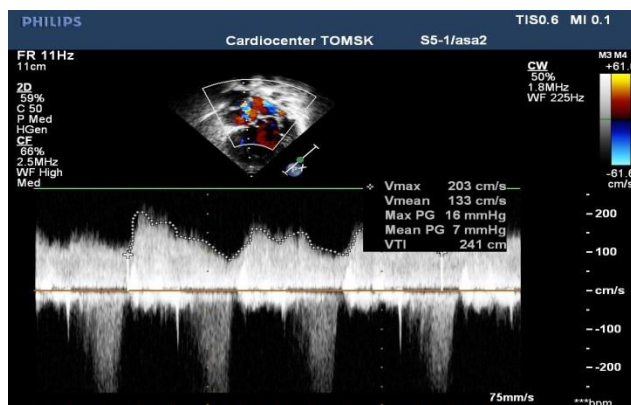


Рисунок 10 – Градиент давления на фенестрации через 1 год после операции ТКПС на фоне приема силденафила

Учитывая удовлетворительные показатели ЭхоКГ, ребенок был повторно взят в рентгенооперационную для оценки показателей сердечно-легочной гемодинамики. Исходно: давление в кондуите ТКПС – 15/13 (13) мм р.ст., iRp – 2,5 Ед. Wood $\times$ м², давление в легочных венах – 6/2 (5) мм рт.ст., транспульмональный градиент – 8 мм рт.ст.

Ребенку была проведена временная окклюзия фенестрации баллоном. На фоне баллонной окклюзии повышение среднего давления в кондуите ТКПС до 15 мм рт.ст., повышение ТПГ до 9 мм рт.ст. АД – 112/60 (78) мм рт.ст. По данным ЭхоКГ: объем желудочка – достаточный (КДИ – 70,2 мл/м²), контрактильная функция желудочка – удовлетворительная. Фенестрация была успешно окклюзирована (Рисунок 11), после закрытия фенестрации отмечалось повышение сатурации в аорте с 74% до 94 %.

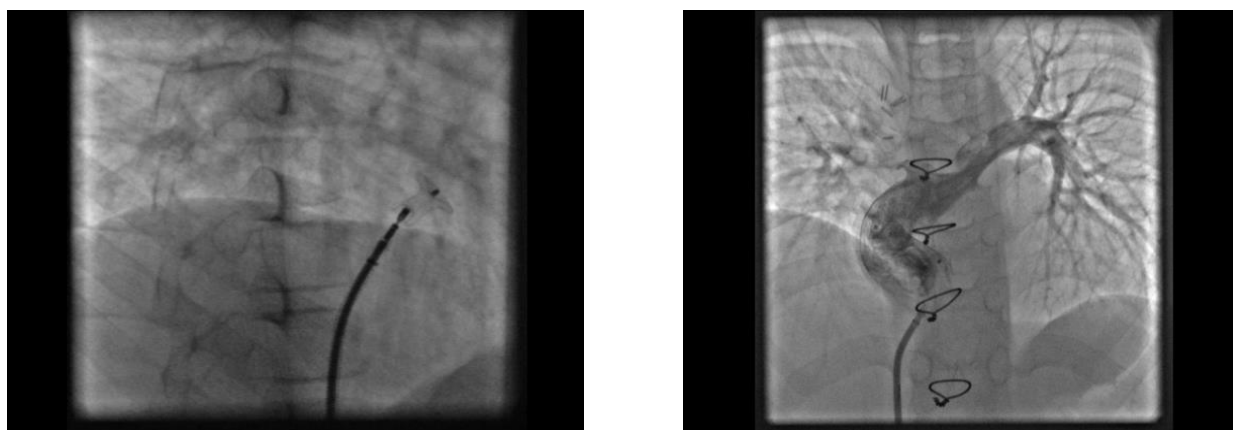


Рисунок 11 – Эндоваскулярная окклюзия фенестрации в условиях рентгенооперационной

Приведенный клинический пример доказывает, что сроки для закрытия фенестрации у каждого пациента индивидуальны. Несвоевременное закрытие фенестрации может приводить к тяжелым осложнениям и высокому риску развития летального исхода у данной категории пациентов. По нашему мнению, проведение катетеризации сердца пациентам с ФЕЖС показано через 6 месяцев после операции ТКПС; но при наличии пограничных показателей давления в кондуите ТКПС и ТПГ, рекомендовано проведение пробной баллонной окклюзии фенестрации, а уже затем - решение вопроса о закрытии фенестрации. Прием ингибитора фосфодиэстеразы V типа приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления и давления в кондуите ТКПС уже через 6 месяцев приема и позволяет успешно провести окклюзию фенестрации у пациентов с исходно пограничными показателями сердечно-легочной гемодинамики.

Таким образом, проведенный анализ показателей сердечно-легочной гемодинамики перед окклюзией фенестрации показал, что исходное среднее давление в кондуите ТКПС менее 15 мм рт.ст. и ТПГ менее 10 мм рт.ст., по данным катетеризации сердца, являются абсолютными показаниями для закрытия фенестрации; а показатели среднего давления в кондуите ТКПС = 14-15 мм рт.ст. и ТПГ = 10 мм рт.ст. - являются пограничными и требуют проведения пробной окклюзии баллоном. При повышении среднего давления в кондуите ТКПС более 4-5 мм рт.ст. от исходного и наличии ТПГ более 10 мм рт.ст. – окклюзия фенестрации противопоказана.

При оценке внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ через 6 месяцев после операции ТКПС у пациентов с ФЕЖС и практически здоровыми детьми имелись различия по следующим параметрам: КДИ у пациентов с ФЕЖС после операции ТКПС было достоверно выше, чем у здоровых детей, что было обусловлено тем, что ФЕЖС составляют части как левого, так и правого желудочков; ФВ у больных с ЕЖС была в среднем ниже, чем у здоровых детей; индекс сферичности у детей с ФЕЖС был более низким, чем у

контрольной группы, что являлось прогностически неблагоприятным фактором нарушения контрактильной и насосной функций ЕЖС; отношение скоростей быстрого диастолического наполнения желудочка к систоле предсердий, отражающее диастолическую функцию желудочка (E/a), у пациентов с ФЕЖС было ниже, чем у здоровых детей.

3.3. Отдаленные результаты операции тотального кавопульмонального соединения

За весь период наблюдения пациентов с тотальным кавопульмональным соединением процент летальности составил 5,4% ($n=5$). Двое (2,1%) пациентов умерло в раннем послеоперационном периоде, двое (2,1%) - в течение первых шести месяцев после операции ТКПС. Один ребенок умер через 5 лет после операции ТКПС, на фоне развившихся осложнений после аппендэктомии.

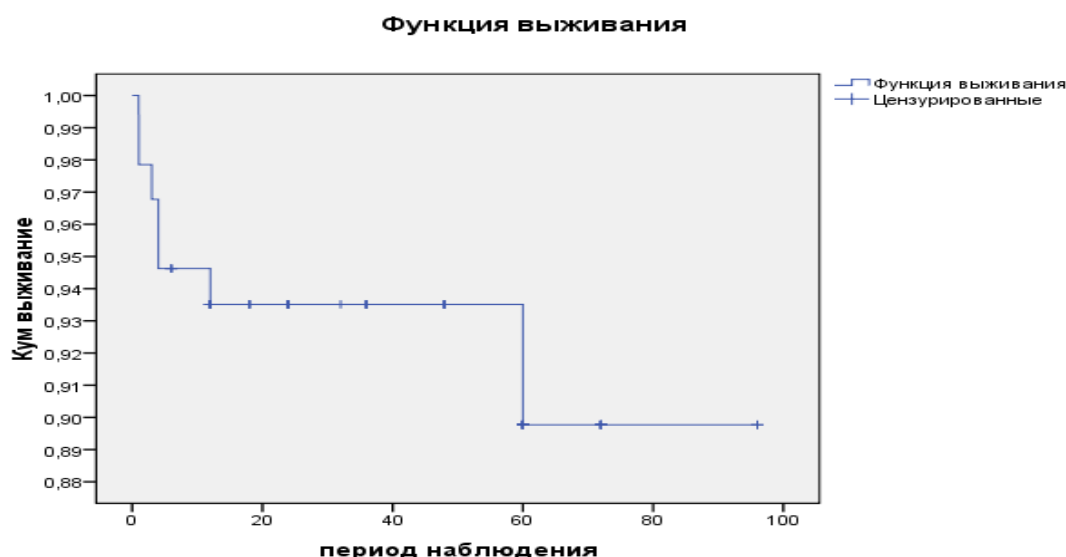


Рисунок 12. Выживаемость пациентов после операции ТКПС

В периоде наблюдения была потеряна связь с 2 пациентами, учитывая высокую вероятность летального исхода у детей с ФЕЖС в отдаленном

периоде, эти пациенты были включены в категорию умерших, при оценке выживаемости за весь период наблюдения.

За исследуемый период нарушения ритма сердца, по данным суточного мониторирования ЭКГ, были зарегистрированы у 18 из 86 пациентов (21%). Десяти пациентам были имплантированы ЭКС, причем 7 пациентам (70%) имплантация ЭКС была проведена на этапе ТКПС, 3 пациентам (30%) - в отдаленном периоде наблюдения: через 1 год после операции ТКПС - у двух детей, у одного ребенка через 5 лет после операции ТКПС.

У шести пациентов (30%) в отдаленном периоде наблюдался синдром слабости синусового узла, не требующий имплантации ЭКС. У двух детей (11,1%) по данным СМЭКГ регистрировался ускоренный синусовый ритм (среднесуточная ЧСС выше возрастной нормы), потребовавший назначения неселективных бета-адреноблокаторов (атенолол).

Протезирование атриовентрикулярного клапана, на фоне регургитации 2-3 степени, в отдаленном периоде было выполнено двум пациентам (n=2; 1,6%).

У двух пациентов (n=2; 2,3%) через 1 год после операции (6 месяцев после закрытия фенестрации) возникли проявления пластического бронхита, у одного ребенка (n=1; 1,1%) - признаки белоктерющей энтеропатии.

Стеноз кондуита ТКПС наблюдался в одном случае (n=1; 1,1%), через 5 лет после операции ТКПС. Редилатация стента суженного участка легочной артерии была проведена одному пациенту (n=1; 1,1%) через 6 лет после операции.

Высокое общее периферическое сосудистое сопротивление (Rs) наблюдалось у 2 пациентов из 86 (n=2; 2,3%) – через 6 месяцев после операции ТКПС; а через 5-7 лет после операции ТКПС – у 16 (n=16; 61,5%) из 26 обследованных пациентов.

Сниженная ФВ, потребовавшая назначения сердечных гликозидов (дигоксин), наблюдалась у 9 человек (10%) - сразу после операции ТКПС, у 12 детей (14,1%) - через 6 месяцев перед закрытием фенестрации, у 13 детей

(18,8%) – через 1 год после операции ТКПС и у 7 детей (26,9%) - через 5-7 лет после операции ТКПС (Рисунок 13).

Сравнительные данные по количеству детей со сниженной ФВ на всех контрольных точках, а также в зависимости от типа желудочка, представлены в Таблице 13.

Таблица 13 – Количество пациентов, получавших терапию сердечными гликозидами

			Период наблюдения			
			7-15 дней после ТКПС	6 месяцев после ТКПС	1 год после ТКПС	5 лет после ТКПС
GR 0 – ЛЖ 1 - ПЖ 2 – ОЖ	0	Общее количество	43	42	34	15
		Пациенты с низкой ФВ	3	4	4	3
		Пациенты с низкой ФВ, %	6,9%	9,5%	11,7%	20%
	1	Общее количество	41	37	29	9
		Пациенты с низкой ФВ	6	8	9	4
		Пациенты с низкой ФВ, %	14,6%	21,6%	31%	44,4%
2	Общее количество	6	6	6	2	
	Пациенты с низкой ФВ	0	0	0	0	
	Пациенты с низкой ФВ,%	0%	0%	0%	0%	
Итого		Общее количество	90	85	69	26
		Пациенты с низкой ФВ	9	12	13	7
		Пациенты с низкой ФВ,%	10%	14,1%	18,8%	26,9%

Учитывая вышеуказанные результаты, очевидно, что основной процент детей, со сниженной ФВ, потребовавший назначения сердечных гликозидов, приходился на пациентов с доминантным правым желудочком.



Рисунок 13 – Динамика снижения ФВ у обследованных детей в течение всего периода наблюдения

В отдаленном периоде нами было проанализировано 26 человек. Средний возраст пациентов был равен 9,83 (8; 15) лет, период наблюдения после операции ТКПС составил 5,69 (5; 7) лет. Основные варианты ФЕЖС были представлены двуприточным правым желудочком (n=2), двуприточным левым желудочком (n=6), атрезией трикуспидального клапана (n=4), атрезией митрального клапана (n=2), двойным отхождением сосудов от правого желудочка со стрэдлингом клапанов (n=2), аномалией Эбштейна (n=2), множественными дефектами межжелудочковой перегородки (n=2), гипоплазией правого желудочка (n=3), несбалансированной формой атриовентрикулярной коммуникации (n=2), гипоплазией левого желудочка (n=1). Доминантный правый желудочек наблюдался у 9 пациентов, доминантный левый желудочек - у 15 пациентов, общий желудочек – у 2 пациентов.

Среднее насыщение гемоглобина крови кислородом (SpO_2) составило – 95 % (94; 96).

По мнению La Gerche A et al [184] более 90% пациентов после операции ТКПС имеют функциональный класс I или II по New York Heart Association

(NYHA), в отдаленном же периоде, более 10 лет после операции ТКПС, происходит прогрессирующее снижение функционального статуса у большинства обследуемых пациентов.

В нашем исследовании, в отдаленном периоде (5-7 лет после операции ТКПС), все пациенты соответствовали функциональному классу I или II по NYHA.

Несмотря на «особенность» циркуляции, многие ученые сходятся во мнении, что большинство пациентов после операции ТКПС способны вести обычный образ жизни, включая занятия спортом легкой и средней интенсивности.

3.3.1. Показатели сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном периоде по данным катетеризации сердца

Был проведен сравнительный анализ показателей сердечно-легочной гемодинамики по данным катетеризации сердца у пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС и 5-7 лет после операции (Таблица 14).

Таблица 14 – Сравнение показателей сердечно-легочной гемодинамики по данным катетеризации через 6 месяцев и 5-7 лет после операции ТКПС

Показатели катетеризации	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	6 месяцев после ТКПС	5-7 лет после ТКПС	
Давление в кондуите ТКПС (мм рт.ст.)	9 (7; 10)	9,5 (9; 11)	,18
Общее периферическое сосудистое сопротивление (Rs), Ед.Wood	15 (14; 16)	19,8 (17; 21,4)	,009
Общее легочное сосудистое сопротивление (Rp), Ед.Wood	1,6 (1,3; 1,8)	1,55 (1,2; 1,8)	,144
Показатель легочного кровотока (Qp), л/мин/м ²	2,89 (2,5; 3,17)	3,03 (2,32; 3,69)	,65
Показатель системного кровотока (Qs), л/мин/м ²	4,88 (3,63; 6,43)	3,17 (2,2; 4,2)	<0,001
Давление в легочных венах, мм рт. Ст	5 (4; 6,75)	5 (3,5; 6,5)	,787
Транспульмональный градиент, мм рт.ст.	3 (2; 4)	5 (4,25; 6)	<0,001
Конечно-диастолическое давление (КДД), мм рт.ст.	4,8 (3; 6)	4,5 (4; 5)	,463

Известно, что пациенты после операции ТКПС, в отдаленном периоде, имеют низкие показатели сердечного выброса и высокие показатели ОПСС. [183]. Дополнительно, с течением времени, происходит и прогрессивное снижение диастолической функции ЕЖС, поскольку системному желудочку приходится в течение длительного времени преодолевать высокое ОПСС.

Среднее значение общего периферического сосудистого сопротивления через 5-7 лет после операции ТКПС составило 19,8 (17; 21,4) Ед. Wood и превышало нормативные показатели.

Высокие показатели периферического сосудистого сопротивления (>19 Ед. Wood), в отдаленном периоде, наблюдались у большинства обследованных ($n=14$, 53,8%).

Максимально высокие значения периферического сосудистого сопротивления встречались у пациентов, обследованных через 7 лет после операции ТКПС.

Существуют разные мнения относительно причин, приводящих к увеличению ОПСС. Одной из гипотез является увеличение симпатической активности [162]. У пациентов с сердечной недостаточностью активация симпатической нервной системы является компенсаторным механизмом [83], увеличение симпатической активности у пациентов с ФЕЖС, напротив, необходимо для поддержания деятельности жизненно важных органов.

Второй, наиболее распространенной среди ученых, причиной повышения ОПСС у пациентов с ФЕЖС, является развитие эндотелиальной дисфункции [98].

Одной из основных предпосылок нарушения эндотелиальной функции у пациентов с ФЕЖС является отсутствие пульсирующего кровотока в системе легочной артерии, что сопровождается уменьшением продукции эндогенного оксида азота [34].

По результатам исследования Lambert et al [162], уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с удовлетворительными показателями

контракtilьной функции ЕЖС (>55%) не имел значимых отличий от здоровых; при сравнении же уровня эндотелина-1 у пациентов с ФЕЖС со сниженной ФВ (<55%) и нормальной ФВ (>55%) значимые различия были обнаружены.

В настоящее время принято считать, что снижение ОПСС у пациентов с ФЕЖС позволяет сохранять систолическую функцию системного желудочка в течение длительного времени.

Несмотря на то, что явные доказательства эффективности иАПФ в уменьшении ОПСС у пациентов с ФЕЖС отсутствуют, большинство пациентов в отдаленном послеоперационном периоде получают эти препараты с целью улучшения функции ЕЖС [54].

Ученые, поддерживающие теорию активации симпатической нервной системы, напротив, предполагают, что иАПФ практически не оказывают влияние на симпатическую активность, что дает возможность объяснять неудачные эксперименты, изучающие влияние иАПФ на величину ОПСС у пациентов с ФЕЖС. И для того, чтобы понять, какой класс препаратов, снижающих ОПСС, наиболее уместен у этих пациентов, необходимо четко понимать механизмы, ведущие к увеличению этого показателя. По их мнению, препараты, направленные на нивелирование эндотелиальной дисфункции должны быть включены в протокол лечения высокого ОПСС у детей и взрослых с ФЕЖС.

Мы не проводили исследований по выявлению факторов риска развития высокого системного сопротивления, не оценивали концентрацию маркеров эндотелиальной дисфункции в плазме крови (эндотелин-1, метаболиты NO и т.д.), поскольку это не являлось основной задачей нашего исследования; но всем пациентам с высоким ОПСС (≥ 20 мм рт.ст.), в исследуемой группе, была назначена терапия ингибиторами ангиотензин-превращающих ферментов (иАПФ). По нашему мнению, применение этой группы препаратов не только приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления, но также влияет на пролиферацию звездчатых клеток печени, ингибируя

фиброзную трансформацию печеночной ткани, что является жизненно важным фактором у пациентов после операции ТКПС.

Оценить влияние иАПФ на периферическое сосудистое сопротивление и функцию печени нам не удалось, учитывая недостаточный период наблюдения (менее 1 года) в исследуемой группе.

Низкое легочное сосудистое сопротивление у пациентов с ФЕЖС является важным прогностическим фактором благоприятного исхода операции ТКПС [112].

По мнению Khambadkone et al [34], повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в кондуите ТКПС не зависит от возраста пациента и длительности послеоперационного периода.

Среди проанализированных нами пациентов в отдаленном периоде (5-7 лет после операции ТКПС), средний показатель легочного сосудистого сопротивления не превышал нормативные значения и составил 1,5 (1,3; 1,8) Ед. Wood, что могло быть связано как с меньшим периодом наблюдения за этой группой, так и количеством обследованных пациентов.

3.3.2. Основные характеристики внутрисердечной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном послеоперационном периоде по данным эхокардиографии

В отдаленном послеоперационном периоде было проанализировано 40 детей, не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы (средний возраст детей составил $9,46 \pm 1,1$ лет) и 26 детей с различными вариантами ФЕЖС, через 5-7 лет после операции ТКПС, в возрасте $9,8 \pm 0,75$ лет.

Таблица 15 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов с ТКПС через 5-7 лет после операции ТКПС и практически здоровыми детьми

Параметры ЭхоКГ	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Дети с ФЕЖС через 5-7 лет после ТКПС	Практически здоровые дети	
Конечно-диастолический объём, мл	80 (67; 91)	50 (44; 57)	<0,001
Фракция выброса (В-режим), %	61 (59; 64)	69 (66; 75)	<0,001
Индекс массы миокарда ЛЖ/ЕЖС, г/м ²	97,9 (81,6; 112,4)	67,9 (61,8; 73)	<0,001
Давление наполнения ЛЖ, мм рт.ст.	7,93 (7; 9,07)	7,37 (5,17; 10,5)	,133
Индекс эксцентричности желудочка	1 (0,92; 1,1)	0,98 (0,94; 1,02)	,153
Индекс сферификации желудочка	1,38 (1,18; 1,47)	1,66 (1,58; 1,79)	<0,001
МРІ(индекс Теи) для правого желудочка	0,71 (0,57; 1,16)	0,35 (0,31; 0,44)	,001
МРІ(индекс Теи) для левого желудочка	0,52 (0,37; 0,58)	0,38 (0,33; 0,45)	<0,001
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,44 (2,89; 3,87)	2,84 (2,38; 3,3)	0,01
Ударный индекс, мл/м ²	44,5 (38,9; 51,9)	33,1 (30,1; 37,1)	<0,001
Конечно-диастолический индекс, мл/м ²	69,2 (58,9; 84,2)	46,8 (43,9; 52,4)	<0,001
Е/а (трансмитральный кровоток)	1,3 (0,97; 1,6)	2,03 (1,6; 2,4)	<0,001
VTI (интегральная скорость кровотока в аорте)	16,3 (15,05; 18,1)	15,3 (13; 16,8)	,189

При проведении ЭхоКГ было отмечено, что объем системного желудочка у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС было достоверно выше, чем у здоровых детей ($p < 0,001$) и составил 69,2 (58,9; 84,2) мл/м² и 46,8 (43,9; 52,4) мл/м² соответственно.

Показатель сердечного выброса у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС (3,44 (2,89; 3,87) л/мин/м²) имел более высокие значения по сравнению с группой контроля - 2,84 (2,38; 3,3) л/мин/м², что также было обусловлено большим объемом системного желудочка у пациентов с ФЕЖС.

ФВ у больных с ФЕЖС была ниже - 61 (59; 64)%, по сравнению со здоровыми детьми – 69 (66; 75)% ($p < 0,001$), причем у 7 детей (27%) после

операции ТКПС наблюдалась сниженная ФВ менее 60% (48-59%), у 19 детей (73%) показатель ФВ не отличался от нормы (60-79%).

Интегральная скорость кровотока в выводном тракте ЕЖС (VTI), отражающая насосную функцию желудочка, у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС не отличалась от здоровых (16,3 (15,05; 18,1) и 15,3 (13; 16,8), $p = 0,189$).

Отношение скоростей быстрого диастолического наполнения желудочка к систоле предсердий, отражающее диастолическую функцию желудочка (E/a), у пациентов с ФЕЖС было ниже 1,3 (0,97; 1,6), чем в контрольной группе 2,03 (1,6; 2,4). При этом давление наполнения ФЕЖС (КДД), также отражающее диастолическую функцию ЕЖС, не отличалось от группы контроля (7,37 (5,17; 10,51) мм рт.ст. и 7,93 (7; 9,07) мм рт.ст., $p = 0,133$).

По мнению некоторых авторов [43], измерение МРІ (индекс Теи) является более эффективным в оценке глобальной кардиальной функции, по сравнению с измерением систолической и диастолической функций в отдельности. В норме его величина для ЛЖ составляет $<0,4$, для ПЖ $<0,3$; чем выше его значение, тем выраженнее миокардиальная дисфункция.

В нашем исследовании МРІ у пациентов через 5-7 лет после ТКПС составлял 0,52 (0,37; 0,58) усл. ед. - для левого желудочка и 0,71 (0,57; 1,16) – для правого; и был достоверно выше, чем у здоровых пациентов - 0,38 (0,33; 0,45) усл. ед. ($p < 0,001$).

При сравнении эхокардиографических показателей у пациентов в отдаленном послеоперационном периоде и пациентами через 1 год после операции ТКПС (на фоне закрытой фенестрации), достоверных различий между показателями, отражающими функцию ЕЖС (ФВ, СИ, скорость нарастания внутрижелудочкового давления в систолу (dp/dT_{max}), МРІ, индекс сферичности) обнаружено не было.

Таблица 16 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов через 1 год и 5-7 лет после операции ТКПС

Параметры ЭхоКГ	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Дети с ФЕЖС через 5-7 лет после ТКПС	Дети с ФЕЖС через 1 год после ТКПС	
Скорость нарастания внутрижелудочкового давления в систолу (dp/dt max), мм рт.ст./сек	838 (637,8; 977)	909 (727; 1300)	,98
Давление в кондуите ТКПС, мм рт.ст.	8,2 (7,7; 9,7)	9 (7; 11)	,46
Фракция выброса (В-режим), %	61 (59; 64)	63 (59; 67)	,34
Давление наполнения ЛЖ, мм рт.ст.	7,8 (5,66; 9,1)	7,6 (5,9; 13,6)	,12
VTI (интегральная скорость кровотока в аорте)	15 (13,2; 16,6)	14,5 (12; 17,8)	,87
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,44 (2,89; 3,87)	3,29 (2,98; 4,15)	,55

Часть пациентов в отдаленном послеоперационном периоде имела показатели СИ ниже нормативных, что могло быть обусловлено повышением общего периферического сосудистого сопротивления, который у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС значительно превышал нормативные значения.

При анализе внутрисердечной гемодинамики по данным ЭхоКГ через 5-7 лет после операции ТКПС, по типу доминантного желудочка (Таблица 17), были зарегистрированы различия в показателе давления наполнения ЕЖС (КДД), отражающего диастолическую функцию ЛЖ/ПЖ. Более высокие значения были характерны для доминантного правого желудочка (8,76 (6; 13,2)) мм рт.ст., p = 0,018).

Таблица 17 – Сравнение эхокардиографических показателей у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС в зависимости от типа доминантного желудочка

Параметры ЭхоКГ	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Доминантный левый желудочек	Доминантный правый желудочек	
Конечно-диастолический объём, мл	80 (68,8; 88)	82,5 (59,8; 95,5)	,93
Фракция выброса (В-режим), %	62,5 (60,5; 69)	61 (54,2; 70,4)	,47
Индекс массы миокарда ЕЖС	99,8 (80; 111,4)	90 (78; 131)	,93
Давление наполнения ЕЖС, мм рт.ст.	5,56 (4,3; 7,79)	8,76 (6; 13,2)	,018
Индекс эксцентричности желудочка	1,04 (0,94; 1,12)	0,98 (0,91; 1,03)	,28
Индекс сферификации желудочка	1,32 (1,15; 1,41)	1,24 (1,1; 1,42)	,63
Сердечный индекс, л/мин/м ²	3,38 (3,1; 3,83)	3,45 (2,36; 4,3)	,79
Ударный индекс, мл/м ²	46 (39,3; 53,3)	43,2 (35,9; 48,4)	,35
Конечно-диастолический индекс, мл/м ²	71,8 (58,6; 87,9)	69,2 (63,9; 77,5)	,59
Индекс демоделирования	1,2 (0,7; 1,62)	1,15 (0,99; 1,83)	,88
Е/а (трансмитральный кровоток)	1,33 (0,83; 1,62)	1,25 (0,97; 1,57)	,79
Скорость нарастания внутрижелудочкового давления в систолу (dp/dt max), мм рт.ст/сек	748 (602,5; 756,5)	850 (627; 909)	,72

Несмотря на то, что гемодинамическая коррекция является на сегодняшний день единственным «спасительным» способом лечения у пациентов с ФЕЖС, к сожалению, результаты этой коррекции неутешительны. Как в раннем, так и в отдаленном послеоперационном периоде эти дети сталкиваются с массой проблем, над разрешением которых работают кардиологи и сердечно-сосудистые хирурги по всему миру.

Одним из важных аспектов является особое состояние внутрисердечной и легочной гемодинамики, которое характеризуется увеличением объема системного желудочка, прогрессирующим снижением силоскоростных и систоло-диастолических свойств миокарда ЕЖ. Отсутствие пульсирующего

кровотока в легочной артерии приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, что сопровождается увеличением легочного сосудистого сопротивления и повышением давления в кондуите ТКПС, нижней полой вене, а затем и в печеночных венах. Застойные изменения в печени, пожалуй, одна из самых серьезных проблем, которая имеет место абсолютно у всех детей после операции ТКПС и характеризуется прогрессирующим переходом в фиброз и цирроз печени.

ГЛАВА 4. ВЛИЯНИЕ ТОТАЛЬНОГО КАВОПУЛЬМОНАЛЬНОГО СОЕДИНЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФУНКЦИОНАЛЬНО ЕДИНСТВЕННЫМ ЖЕЛУДОЧКОМ СЕРДЦА В РАННЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДАХ НАБЛЮДЕНИЯ

4.1. Лабораторные и инструментальные методы оценки функции печени в раннем послеоперационном периоде ТКПС

Лабораторные показатели, оценивающие функциональное состояние печени у пациентов с ФЕЖС, в нашем исследовании, включали такие параметры, как: АЛТ, АСТ, МНО, Гамма-ГТ, тромбоциты, ОХС; на основании представленных данных были рассчитаны индексированные показатели: APRI, Fib-4 и Forns. Исходные параметры лабораторных показателей, оценивающие функцию печени, не отличались от нормативных.

Основные лабораторные показатели, измеренные у пациентов до операции ТКПС, представлены в Таблице 18.

Таблица 18 – Лабораторные показатели функции печени у пациентов перед операцией ТКПС

Параметр	Значение (Ме (межквартильный интервал))
Тромбоциты ($10^9/\text{л}$)	260 (212; 303)
АЛТ (Ед/л)	15 (13; 25)
АСТ (Ед/л)	31 (25; 36)
Гамма-ГТ (Ед/л)	19 (17; 21)
МНО	1,06 (1,0; 1,14)
APRI	0,32 (0,19; 0,48)
Fib-4	0,12 (0,09; 0,15)
Forns-индекс	-4,67 (-5,5; -4,27)

При оценке лабораторных данных по типу доминантного желудочка (Таблица 19), уровень тромбоцитов в группе с доминантным левым желудочком был значимо выше, чем в группе с правым желудочком ($p < 0,001$). Однако стоит отметить, что уровень тромбоцитов не отличался от нормы ни в одной из сравниваемых групп. Достоверных различий по остальным лабораторным показателям между желудочками выявлено не было.

Таблица 19 – Лабораторные показатели функции печени у пациентов до операции ТКПС по типу доминантного желудочка

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Доминантный левый желудочек	Доминантный правый желудочек	
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	261 (212; 302)	255 (166; 257,5)	<0,001
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	17,5 (13; 25)	18 (11; 29)	,23
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	32,5 (26,5; 36)	35,5 (25,5; 39,5)	,37
Гамма-ГТ, Ед/л	19 (19; 22)	19 (17; 21)	,18
МНО	1,05 (1; 1,15)	1,07 (1; 1,14)	,46
APRI	0,32 (0,19; 0,48)	0,35 (0,27; 0,48)	,1
Fib-4	0,12 (0,09; 0,14)	0,12 (0,09; 0,15)	,07
Forns-индекс	-5,38 (-5,5; -4,5)	-4,37 (-4,7; -3,5)	,018

При оценке функции печени в раннем послеоперационном периоде (7-15 дней после операции ТКПС), как при системном правом, так и левом желудочках, отмечалось значимое повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,001$) по сравнению с исходными данными, что, по нашему мнению, было связано с наличием системного воспалительного ответа (SIRS) из-за повреждающего действия ИК во время операции ТКПС. Такой фактор как гипоксия также оказывает влияние на увеличение количества тромбоцитов, однако выражена в меньшей степени. В результате возникновения асептического воспаления

усиливается тромбоцитопоз в костном мозге, что приводит к «созреванию» тромбоцитов, число которых начинает увеличиваться через 4 суток и достигает максимума через 12-14 суток.

Несмотря на повышение давления в кондуите в раннем послеоперационном периоде, достоверных изменений в лабораторных показателях выявлено не было. Увеличение уровня Гамма-ГТ хоть и наблюдалось в раннем послеоперационном периоде, но показатель не превышал верхней границы нормы.

Таблица 20 – Сравнение лабораторных показателей функции печени по типу желудочка до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	До операции ТКПС	7-15 день после операции ТКПС	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, ЛЖ	261 (166; 257,5)	307 (246; 377)	<0,001
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, ПЖ	255 (212; 302)	306 (247; 363)	<0,001
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л, ЛЖ	15 (10; 30,5)	17,5 (13; 25)	,5
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л, ПЖ	16 (12,5; 26)	18 (11; 29)	,65
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л, ЛЖ	33,5 (26,5; 36)	35,5 (25,5; 39,5)	,65
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л, ПЖ	29 (24,5; 36)	28 (23; 40)	,82
Гаммаглутамитранспептидаза (Гамма-ГГТ), Ед/л, ЛЖ	19 (19; 22)	32 (23; 42)	<0,001
Гаммаглутамитранспептидаза (Гамма-ГГТ), Ед/л, ПЖ	19 (17; 21)	39,5 (36; 51)	<0,001
APRI, ЛЖ	0,32 (0,19; 0,48)	0,37 (0,31; 0,48)	,26
APRI, ПЖ	0,35 (0,27; 0,48)	0,39 (0,32; 0,47)	,13
Fib-4, ЛЖ	0,12 (0,09; 0,14)	0,12 (0,1; 0,15)	,65
Fib-4, ПЖ	0,12 (0,09; 0,15)	0,14 (0,11; 0,19)	,11
Forns-индекс, ЛЖ	-4,37 (-4,7; -3,51)	-4,22 (-4,55; -2,86)	,77
Forns-индекс, ПЖ	-5,38 (-5,5; -4,5)	-4,26 (-5,07; -3,49)	,08

Одним из наиболее популярных и высокочувствительных методов диагностики фиброза печени является транзиентная эластография. Учитывая тот факт, что транзиентная эластография имеет ряд ограничений, таких как: ранний возраст, наличие имплантированного ЭКС и т.д., необходимо было найти способ оценки плотности печеночной ткани именно у этой категории пациентов.

Нами была разработана новая методика оценки плотности печени, используя акустическую денситометрию. Плотность печени в 15-16 дБ была нами взята за эталонный показатель. Превышение показателя ≥ 17 дБ, рассматривалось как наличие фиброзных изменений в ткани печени.

При проведении корреляционного анализа между показателями плотности печени (акустическая денситометрия) и жесткостью печени (транзиентная эластография), используя непараметрический критерий Спирмена, была выявлена сильная положительная связь ($r_s=0,7$, $p<0,001$), что позволило нам в дальнейшем использовать этот параметр для оценки функции печени у пациентов, кому, по тем или иным причинам, выполнение транзиентной эластографии не представлялось возможным.

Сравнение показателей плотности печени, по данным акустической денситометрии, до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде представлены в Таблице 21.

Таблица 21 – Сравнение плотности печени у пациентов до операции ТКПС и в раннем послеоперационном периоде

Показатель	Ме (межквартильный интервал)		Р (<0,05)
	До операции ТКПС	7-15 дней после ТКПС	
Плотность печени, дБ	14 (14; 15)	20 (17,5; 22,5)	,009

Показатель плотности печени через 7-15 дней после операции ТКПС был значимо выше дооперационного показателя ($p=0,009$). В раннем послеоперационном периоде, после переключения нижней полой вены в

легочный кровоток, происходит значимое повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в кондуите ТКПС и нижней полой вене, что приводит к значимым застойным изменениям в ткани печени. Даже наличие разгрузочной фистулы между кондуитом ТКПС и предсердием, позволяющей максимально разгрузить легочный кровоток в раннем послеоперационном периоде, не дает возможности полностью нивелировать эти изменения.

При сравнении плотности печени у пациентов с доминантным правым и доминантным левым желудочком, достоверных различий между желудочками выявлено не было (Таблица 22).

Таблица 22 – Сравнение плотности печени у пациентов с ФЕЖС через 7-15 дней после операции ТКПС по типу доминантного желудочка

Показатель	Ме (межквартильный интервал)		Р (<0,05)
	Доминантный правый желудочек	Доминантный левый желудочек	
Плотность печени, дБ	19 (16; 20)	18,5 (18; 21)	,87

Прямая манометрия печеночных и воротной вен в раннем послеоперационном периоде большинству детей проведена не была, учитывая отсутствие абсолютных показаний и инвазивность проводимого исследования.

4.2. Оценка функции печени по лабораторным и инструментальным показателям через шесть месяцев после операции тотального кавопульмонального соединения

На этапе закрытия фенестрации нами было проанализировано 85 человек. Количество пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца составило 8 человек (9,4%).

Синдром правостороннего изомеризма с аспленией в исследуемой группе наблюдался у 2 пациентов (2,4%), левосторонний изомеризм с полиспленией – у 3 детей (3,5%). Двое детей имели несбалансированную форму АВК с правым

желудочком в системной позиции, одна пациентка – двуприточный левый желудочек. Инверсия внутренних органов была зарегистрирована у 6 детей (7,1%).

При сравнении лабораторных показателей, оценивающих функцию печени, до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции (Таблица 23), было отмечено повышение в динамике уровня МНО ($p=0,03$). Несмотря на то, что среднее значение уровня МНО через 6 месяцев после операции ТКПС не превышало верхней границы нормы, при индивидуальной оценке показателя, через 6 месяцев после операции ТКПС, уже у 17 из 85 детей (20%) уровень МНО был выше возрастной нормы, что можно расценивать как начальные проявления печеночной дисфункции.

При оценке индексов печеночной дисфункции у пациентов с ФЕЖС, на этапе окклюзии фенестрации, оказалось, что как исходно, так и через 6 месяцев после операции ТКПС, эти показатели не превышали нормативного значения. Индексированные показатели в динамике были выше исходных значений, но достоверных различий обнаружено не было.

Индекс APRI у здоровых пациентов не превышает значения 0,5. При оценке индекса APRI у 15 пациентов (17,6%) через 6 месяцев после операции ТКПС, этот показатель превышал значение 0,5. Несмотря на высокие значения индекса APRI у пациентов с ФЕЖС через 6 месяцев после операции ТКПС, говорить о выраженности фиброзных изменений мы не можем. Этот показатель имеет высокую чувствительность и специфичность в тех случаях, когда фиброзные изменения либо отсутствуют и его значение составляет $<0,5$; либо уже при наличии выраженных фиброзных/цирротических изменений, когда показатель $>1,0$.

Максимальные значения индекса APRI (1,0 и 1,05) были обнаружены у 2 пациентов, показатели сердечно-легочной гемодинамики которых, при катетеризации, имели пограничные значения (давление в кондуите ТКПС - 14-

15 мм рт.ст.) и, по нашему мнению, больше говорили о выраженности застойных проявлений, чем о степени тяжести фиброза.

Таблица 23 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции ТКПС

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	До операции ТКПС	6 месяцев после ТКПС	
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,05 (1,0; 1,14)	1,15 (1,06; 1,28)	,03
APRI	0,38 (0,32; 0,48)	0,39 (0,29; 0,59)	,41
Fib-4	0,13 (0,1; 0,17)	0,15 (0,1; 0,2)	,23
Forns-индекс	-4,59 (-5,5; -4,6)	-4,1 (-4,8; -1,57)	,38

Достоверных различий в лабораторных показателях между правым и левым желудочком обнаружено не было. Несмотря на то, что среднее значение индекса APRI было достоверно выше у пациентов с доминантным правым желудочком, он не превышал значения 0,5 в обеих группах, хотя наиболее высокие показатели индекса (1,0 и 1,5) были зарегистрированы именно у пациентов с доминантным правым желудочком.

Таблица 24 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов с ФЕЖС через 6 месяцев после операции ТКПС по типу доминантного желудочка

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Доминантный правый желудочек	Доминантный левый желудочек	
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,16 (1,08; 1,28)	1,13 (1,05; 1,28)	,6
APRI	0,46 (0,32; 0,59)	0,37 (0,29; 0,54)	,049
Fib-4	0,16 (0,11; 0,21)	0,14 (0,1; 0,19)	,23
Forns-индекс	-3,3 (-4,9; -1,16)	-3,8 (-4,6; -3,1)	,69

По мнению Pundi et al [104], пациенты с синдромом гипоплазии левых отделов сердца имеют более высокий риск раннего развития цирротической трансформации печени по сравнению с другими вариантами ФЕЖС.

В нашем исследовании, на этапе окклюзии фенестрации, количество пациентов с синдромом гипоплазии левых отделов сердца составило 8 человек (9,4%).

При сравнении лабораторных показателей печеночной дисфункции между вариантами ФЕЖС, значения индекса APRI и Fib-4 были более высокими у пациентов с СГЛОС (Таблица 25). Несмотря на то, что средние значения Forns-индекса и МНО также были более высокими у пациентов с СГЛОС, достоверных различий между вариантами желудочков выявлено не было; что возможно было связано с количеством пациентов, включенных в группу (n=8).

Таблица 25 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов с СГЛОС и другими вариантами ФЕЖС через 6 месяцев после операции ТКПС

Лабораторные показатели	Me (межквартильный интервал)		P < 0,05
	СГЛОС	другие варианты ФЕЖС	
APRI	0,54 (0,44; 0,59)	0,39 (0,29; 0,58)	,017
Fib-4	0,17 (0,12; 0,23)	0,15 (0,1; 0,2)	,046
Forns-индекс	-2,5 (-4,07; -1,16)	-4,6 (-5; -1,8)	,09
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,25 (1,21; 1,32)	1,13 (1,05; 1,28)	,12

Помимо оценки лабораторных показателей, у пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС, были проведены и инструментальные обследования: неинвазивные методы оценки функции печени (УЗИ печени и селезенки, оценка плотности печени по данным акустической денситометрии, а также инвазивное определение давления в печеночных венах и воротной вене (заклинивание печеночных вен). Оценка жесткости печени по данным

транзиентной эластографии проведена не была, учитывая возраст детей на этапе обследования.

Инструментальные показатели оценки функции печени представлены в Таблицах 26 и 27.

Таблица 26 – Сравнение показателей давления в печеночных сосудах до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции

Показатели катетеризации	Ме (межквартильный интервал)		Р < 0,05
	До ТКПС	6 месяцев после ТКПС	
Давление в печеночных венах, мм рт.ст.	6 (5; 7)	9 (8;11)	<0,001
Давление заклинивания печеночных вен, мм рт.ст.	7 (5; 7,5)	10 (9; 12)	<0,001
Транспеченочный градиент, мм рт.ст.	1 (1; 1)	1 (0; 1)	,07

Гепатомегалия наблюдалась через 6 месяцев у всех пациентов, средний КВР правой доли печени составил 105 (100; 112) мм. Размеры селезенки у всех пациентов были в пределах возрастной нормы - 84 (81; 88) мм.

Диаметр нижней полой вены был равен 14,1 (13; 15). При сравнении показателя с диаметром нижней полой вены до операции ТКПС, отмечалось значимое увеличение диаметра нижней полой вены ($p = 0,04$) уже через 6 месяцев после операции ТКПС, что было связано с перемещением нижней полой вены в систему легочного кровотока с высоким легочным сопротивлением и давлением.

Длина селезенки через 6 месяцев после операции ТКПС значимо отличалась от показателя перед операцией ТКПС, но не превышала верхней границы нормы.

При проведении оценки кровотока в воротной вене, у всех пациентов кровоток был антеградным (гепатопетальным).

Таблица 27 – Сравнение показателей печени у пациентов до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции

Показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	До операции ТКПС	6 месяцев после ТКПС	
Плотность печени, дБ	14 (14; 15)	19 (15; 21)	,009
Косой вертикальный размер печени, мм	95 (91; 99)	105 (100; 112)	,007
Длина селезенки, мм	72 (67; 78)	84 (81; 88)	< 0,001
Диаметр воротной вены, мм	8,6 (8; 9)	9,1 (8; 10)	,42
Диаметр нижней полой вены, мм	11 (10; 12)	14,1 (13; 15)	,04

Через 6 месяцев после ТКПС среднее давление заклинивания печеночных вен (воротная вена) составило – 10 (9; 11) мм рт.ст., и уже у 10 пациентов (11,8%) имело погранично высокие значения (11-12 мм рт.ст.). Все пациенты с погранично высоким давлением заклинивания печеночных вен, обследованные через 6 месяцев после операции ТКПС, имели различные варианты ФЕЖС; однако, в 9 случаях в системной позиции находился правый желудочек и лишь в одном – левый желудочек.

Показатель плотности печени, по данным акустической денситометрии, до операции ТКПС и через 6 месяцев имел достоверное различие, но следует отметить, что при сравнении плотности в раннем послеоперационном периоде и через 6 месяцев после операции ТКПС более высокие показатели наблюдались у детей через 7-15 дней после операции ТКПС. По нашему мнению через 6 месяцев после операции происходила стабилизация гемодинамики и застойные явления в печени уже не были настолько выраженными, как в раннем послеоперационном периоде.

При сравнении ультразвуковых показателей печени через 6 месяцев после операции ТКПС у пациентов с доминантным правым и доминантным левым

желудочком, достоверных различий между желудочками выявлено не было (Таблица 28).

Таблица 28 – Сравнение показателей печени у пациентов с ФЕЖС через 6 месяцев после операции ТКПС по типу доминантного желудочка

Показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Доминантный правый желудочек	Доминантный левый желудочек	
Плотность печени, дБ	18,5 (14,5; 21)	19 (15,5; 21,5)	,35
Косой вертикальный размер печени, мм	104 (94; 106,5)	106 (102; 112)	,35
Длина селезенки, мм	85 (78; 91,5)	83,5 (75; 89)	,77
Диаметр воротной вены, мм	8 (6; 10)	9 (8; 11)	,11
Диаметр нижней полой вены, мм	14,5 (14; 16)	15 (12; 16)	,9

При сравнении показателей функции печени у пациентов с СГЛОС и другими вариантами ФЕЖС по данным инструментальных методов обследования, достоверных различий между сравниваемыми группами выявлено не было (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение показателей печени у пациентов с СГЛОС и другими вариантами ФЕЖС через 6 месяцев после операции ТКПС

Показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	СГЛОС	Другие варианты ФЕЖС	
Плотность печени, дБ	18 (14; 22)	19 (15; 21)	,93
Давление в ПВ, мм рт.ст	9 (8; 10)	9 (8; 10)	,98
Давление заклинивания ПВ, мм рт.ст	9,5 (9; 11)	10 (8; 11)	,79
Давление в кондуите ТКПС, мм рт.ст	9 (8; 10)	9 (7; 11)	,46

4.3. Оценка функции печени у пациентов с функционально единственным желудочком сердца в отдаленном периоде

Основными причинами развития печеночной дисфункции у пациентов с ФЕЖС являются нарастание центрального венозного давления и увеличение легочного сосудистого сопротивления, что характеризуется снижением кровотока по нижней полой вене и приводит к выраженным застойным изменениям в паренхиме печени.

Была проведена оценка функции печени, используя лабораторные показатели, такие как: АЛТ, АСТ, МНО, Гамма-ГТ, тромбоциты; а также вычислены индексированные показатели (APRI, Fib-4 и Forns) у пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС, через 1 год после операции ТКПС и 5-7 лет после операции ТКПС. Дополнительно у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС было проведено сравнение лабораторных показателей по типу доминантного желудочка.

При обследовании детей в раннем послеоперационном периоде, через 6 месяцев, 1 год и 5-7 лет после операции ТКПС отмечалось значимое повышение уровня APRI, Forns и Fib-4, в целом же, эти показатели не превышали верхней границы нормы. Что, по нашему мнению, могло быть связано с высокой специфичностью и чувствительностью используемых индексов лишь при выраженном фиброзе печени (Рисунок 14).

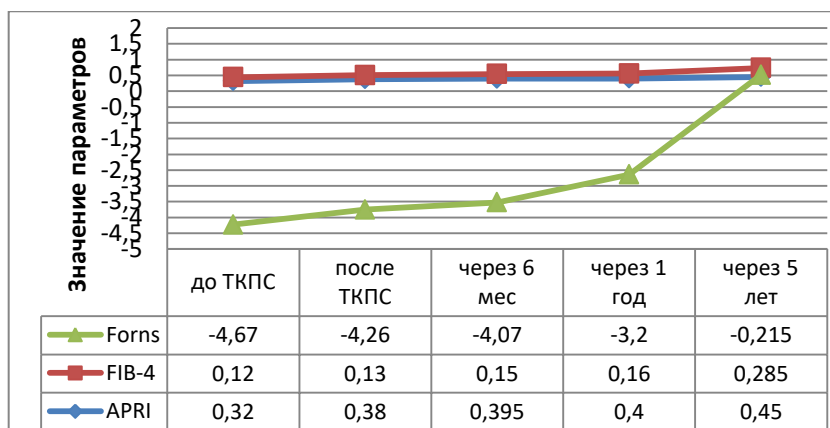


Рисунок 14 – Сравнение лабораторных показателей не прямых маркеров фиброза печени на разных этапах наблюдения

Для оценки функции печени был проведен сравнительный анализ лабораторных и инструментальных показателей у пациентов с ФЕЖС и практически здоровыми детьми.

В первую группу было включено 40 детей, не имеющих патологии сердечно-сосудистой системы, средний возраст детей составил $9,46 \pm 1,1$ лет.

Вторую группу составили 26 детей с различными вариантами ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет после операции ТКПС) в возрасте $9,8 \pm 0,75$ лет.

Результаты лабораторных показателей, оценивающих функцию печени представлены в Таблице 30.

Таблица 30 – Сравнение лабораторных показателей у детей через 5-7 лет после операции ТКПС у здоровых детей и пациентов с ФЕЖС

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	пациенты 5-7 лет после ТКПС	практически здоровые дети	
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	205 (162; 266)	253 (227; 294)	<0,001
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	17,5 (12; 22,3)	12 (9,5; 14,5)	<0,001
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	28 (23,5; 33,5)	21 (16,5; 23,5)	<0,001
Общий белок, г/л	71,5 (67,5; 74,5)	74 (72,5; 78)	,142
Гаммаглутамилтранспептидаза (Гамма-ГГТ), Ед/л	31 (29,8; 36)	29,5 (26,2; 35)	,47
Международное нормализованное отношение (МНО)	1,26 (1,15; 1,32)	1,12 (1,05; 1,2)	<0,001
APRI	0,44 (0,34; 0,53)	0,19 (0,17; 0,27)	<0,001
Fib-4	0,29 (0,21; 0,35)	0,18 (0,16; 0,21)	<0,001
Forns-индекс	-0,22 (-1,5; 0,1)	0,98 (0,91; 1,03)	<0,001

При анализе лабораторных показателей функции печени у пациентов с ФЕЖС, уровень печеночных трансаминаз значительно отличался от практически

здоровых пациентов (АЛТ: 17,5 (12; 22,3) Ед/л и 12 (9,5; 14,5) Ед/л; АСТ: 28 (23,5; 33,5) Ед/л и 21 (16,5; 23,5) Ед/л, $p < 0,001$. Несмотря на значимое различие между показателями печеночных трансаминаз, ни в одной из групп они не превышали нормативных значений.

Повышение уровня АЛТ/АСТ описывают у 1/3 пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде, что связано с ишемией гепатоцитов в результате снижения кровотока по печеночной артерии [24; 37; 108; 159; 140].

Причинами поражения гепатоцитов могут быть: снижение сердечного выброса, гипоксемия в межэтапном периоде, интраоперационное поражение печени и т.д. [37; 128; 134].

При анализе влияния уровня сердечного выброса на показатели АЛТ и АСТ у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде, статистически значимых зависимостей выявлено не было ($r_s = -0,1$; $p = 0,72$ и $r_s = -0,11$; $p = 0,66$ соответственно).

Уровень общего белка не имел значимых различий между пациентами с ФЕЖС и практически здоровыми детьми - 71,5 (67,5; 74,5) г/л и 74 (72,5; 78) г/л, соответственно ($p = 0,142$). По мнению Camposilvan et al [103], снижение уровня общего белка и/или альбумина - отражающих белоксинтетическую функцию печени - наблюдается не более чем в 5-10% случаях у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде и связано в большей степени не с нарушением синтетической функции печени, а с развитием тяжелых осложнений, таких как пластический бронхит и белоктеряющая энтеропатия.

Среди обследованных нами пациентов, в отдаленном периоде, лишь у одной пациентки с ФЕЖС наблюдалась гипопроотеинемия (33 г/л), на фоне возникшей через 1 год после операции ТКПС белоктеряющей энтеропатии.

Количество тромбоцитов также имело достоверное различие между двумя группами, $p < 0,001$. Пациенты с ФЕЖС имели более низкие значения тромбоцитов (205 (162; 266) $\times 10^9$ /л) по сравнению с группой контроля (253 (227; 294) $\times 10^9$ /л). Снижение уровня тромбоцитов менее 150×10^9 /л

наблюдалось у 2 детей, обследованных через 7 лет после операции ТКПС, у одного ребенка имелись признаки портальной гипертензии, у второго – высокие показатели жесткости печени по данным транзистентной эластографии и акустической денситометрии.

Гамма-ГТ – наиболее распространенный биохимический маркер, повышение уровня которого описывают большинство ученых, занимающихся исследованием пациентов с ФЕЖС на амбулаторном этапе. Они описывают повышение этого показателя у 40-60% обследованных в отдаленном послеоперационном периоде [159].

По мнению Wu et al [130], повышение уровня щелочной фосфатазы и Гамма-ГТ имеют прямую корреляционную связь со степенью перипортального фиброза у пациентов с ТКПС.

Уровень Гамма-ГТ был определен у 13 пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде. Учитывая ограниченное количество обследованных пациентов, нельзя четко говорить об отсутствии значимых изменений между сравниваемыми группами. Среди 13 пациентов с ФЕЖС, лишь у одного ребенка показатель Гамма-ГТ превышал верхнюю границу нормы (7,7%).

Forpns-индекс - один из специфичных маркеров печеночной патологии, включающий в себя соотношение таких показателей, как уровень тромбоцитов, Гамма-ГТ и общего холестерина, также не имел значимых различий от группы контроля и нормативных показателей, что, по нашему мнению было связано с ограниченным количеством обследованных детей в группе с ФЕЖС (n=13).

При замещении гепатоцитов фиброзной тканью, происходит нарушение синтетической функции печени, которая проявляется в снижении концентрации всех факторов свертывания, синтезируемых печенью.

При оценке коагулограммы, показатель МНО у пациентов с ФЕЖС значительно отличался от группы контроля - 1,26 (1,15; 1,32) и 1,12 (1,05; 1,2), соответственно ($p < 0,001$). Несмотря на исследование Baek et al [28], в котором

они описывают повышение уровня МНО лишь у 17% пациентов с ФЕЖС через 5 лет после операции ТКПС; среди обследованных нами пациентов, в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет), лишь 4 пациента (15,3%) имели нормальные показатели МНО.

Индекс APRI (АСТ/верхний предел АСТ $\times$ 100 / тромбоциты) имел достоверно более высокие значения у пациентов с ФЕЖС ($p < 0,001$), при этом количество пациентов со значением индекса более 0,5 составило 30,8% ($n=8$).

Несмотря на то, что тест Fіb-4, учитывающий в своем расчете такие характеристики как: возраст пациента и результаты анализов крови (тромбоциты, АСТ, АЛТ), у пациентов с ФЕЖС значимо отличался от группы контроля и имел более высокие значения ($p < 0,001$), ни в одном случае он не превышал значения 1,45.

При сравнении лабораторных показателей функции печени через 5-7 лет после операции ТКПС по типу доминантного желудочка, достоверное различие было обнаружено по уровню тромбоцитов ($p=0,016$), гамма-ГГТ ($p < 0,001$), АЛТ ($p=0,023$) и АСТ ($p=0,037$). Несмотря на то, что различия между двумя группами были очевидны, значения этих показателей в обеих группах сравнения не отличались от нормативных (Таблица 31).

Таблица 31 – Сравнение лабораторных показателей функции печени у детей через 5-7 лет после операции ТКПС по типу доминантного желудочка

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	Доминантный левый желудочек	Доминантный правый желудочек	
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	253 (164; 286)	222 (166; 257,5)	,016
Аланинаминотрансфераза (АЛТ), Ед/л	16,5 (12,5; 20,5)	22 (12; 23)	,023
Аспартатаминотрансфераза (АСТ), Ед/л	27,5 (26; 36,5)	32 (27; 38)	,037
Гаммаглутамитранспептидаза (Гамма-ГТТ), Ед/л	31 (29; 31)	37,5 (30; 45)	<0,001
МНО	1,29 (1,21; 1,33)	1,26 (1,17; 1,33)	,46
APRI	0,51 (0,35; 0,73)	0,42 (0,3; 0,51)	,1
Fib-4	0,33 (0,26; 0,5)	0,25 (0,2; 0,3)	,07
Forns-индекс	0,11 (-0,21; 0,97)	-1,42 (-1,87; -0,49)	,018

В 1997 году M. Bonacini et al [181], опубликовали результаты исследования по оценке эффективности дискриминантной шкалы для неинвазивной диагностики выраженного фиброза и цирроза печени у пациентов с хроническим гепатитом С.

Данные, полученные при сопоставлении результатов пункционной биопсии печени и индекса фиброза Bonacini, показали высокую чувствительность (88%) и специфичность (более 80%) индекса, что позволяет с высокой вероятностью определять стадию фиброза печени при хронических заболеваниях печени разной этиологии [4]. В зависимости от показателей (уровень тромбоцитов и значение МНО, соотношение АЛТ/АСТ), подсчитывается количество баллов, с использованием дискриминантной счетной шкалы, при этом баллы за каждый показатель суммируются. В конечном итоге анализируют общую сумму баллов и определяют соответствие стадии фиброза по шкале METAVIR.

Было установлено, что индекс Bonacini ≥ 8 баллов, с чувствительностью 46% и специфичностью 98% позволяет диагностировать тяжелый фиброз/цирроз

печени. Пациентам с количеством баллов ≤ 7 требуется проведение гистологического исследования печени с целью определения стадии фиброза [114].

Среди пациентов, обследованных через 5-7 лет после ТКПС, большинство детей ($n=20$, 76,9%) имели умеренную степень фиброза (4-6 баллов), что соответствовало F2-F3 степени фиброза по шкале Metavir [161], у 4 детей (15,4%) была минимальная степень фиброза (0-3 балла), что соответствовало F0-F1 степени по шкале Metavir; и 2 пациента (7,7%) имели выраженную степень фиброза (более 7 баллов), что соответствовало F4 степени фиброза по шкале Metavir (цирроз печени). Двое пациентов с F4 степенью фиброза были обследованы через 7 лет после операции ТКПС.

При качественной оценке показателя индекса Bonacini, используя критерий хи-квадрат Пирсона (Таблица 32), было выявлено достоверно значимое различие по степеням печеночной дисфункции у практически здоровых детей и пациентами через 5-7 лет после операции ТКПС ($p<,001$).

Таблица 32 – Критерий хи-квадрат для пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС и практически здоровыми детьми

			индекс Bonacini по группам 5-7лет			Итого
			0	1	2	
GR (0 - б; 1 - зд)	0	Частота	4	20	2	26
		% в GR (0 - б; 1 - зд)	15,4%	76,9%	7,7%	100,0%
		% по таблице (слою)	10,3%	51,3%	11,4%	66,7%
	1	Частота	13	0	0	13
		% в GR (0 - б; 1 - зд)	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% по таблице (слою)	33,3%	,0%	,0%	33,3%
Итого		Частота	17	20	2	39
		% в GR (0 - б; 1 - зд)	43,6%	51,3%	5,1%	100,0%
		% по таблице (слою)	43,6%	51,3%	5,1%	100,0%

	Значение	Асимптомная значимость (2-стор.)
Хи ² Пирсона	21,898 ^a	<0,001

Достоверных различий по значению индекса Bonacini между пациентами с доминантным правым и доминантным левым желудочком выявлено не было (Таблица 33).

Таблица 33 – Критерий хи-квадрат для пациентов после операции ТКПС по типу доминантного желудочка

	Значение	Асимпт. значимость (2-стор.)
Хи ² Пирсона	1,021 ^a	,600
Отношение правдоподобия	1,066	,587
Линейно-линейная связь	,596	,440
Кол-во валидных наблюдений	21	

Учитывая отсутствие в периоде наблюдения (5-7 лет после операции ТКПС) пациентов с СГЛОС, сравнительный анализ лабораторных показателей печеночной дисфункции между двумя группами был проведен только через 1 год после операции ТКПС (таблица 34). При этом было отмечено значимое различие по двум показателям: уровнем тромбоцитов и индексом APRI.

Таблица 34 – Сравнение лабораторных показателей у детей с СГЛОС и другими вариантами ФЕЖС через 1 год после операции ТКПС

Лабораторные показатели	Me (межквартильный интервал)		P (<0,05)
	СГЛОС	Другие формы ФЕЖС	
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	215 (193; 243)	251 (204; 318)	,019
МНО	1,19 (1,11; 1,32)	1,13 (1,04; 1,2)	,41
APRI	0,61 (0,59; 0,62)	0,4 (0,31; 0,52)	,016
Fib-4	0,22 (0,21; 0,22)	0,15 (0,11; 0,19)	,16
Индекс Bonacini	5 (4; 5)	4 (3; 5)	,14

Инструментальная оценка функции печени была проведена в отдаленном периоде наблюдения, как у пациентов через 1 год, так и через 5-7 лет после операции ТКПС.

Сравнение показателей печени у пациентов через 5-7 лет после ТКПС и практически здоровыми детьми представлено в Таблице 35.

Таблица 35 – Сравнение показателей функции печени у пациентов через 5-7 лет после ТКПС и практически здоровыми детьми по данным инструментальных методов обследования

Лабораторные показатели	Ме (межквартильный интервал)		Р <0,05
	Пациенты с ФЕЖС через 5-7 лет после ТКПС	Здоровые дети	
Плотность печени, дБ	19 (16,8; 21)	14 (13,5; 15)	<0,001
Жесткость печени, кПа	18 (13,7; 18,1)	4,7 (4,4; 4,9)	<0,001
Косой вертикальный размер печени, мм	121 (112,5; 136)	112 (108; 110)	<0,001
Длина селезенки, мм	92 (89; 117)	91 (88; 112)	,65
Диаметр воротной вены, мм	9,5 (9; 11,5)	8,7 (8,5; 10)	,94

Антеградный гепатопетальный кровоток наблюдался во всех случаях в отдаленном послеоперационном периоде, ретроградный гепатофугальный кровоток в исследуемой группе пациентов обнаружен не был.

Косой вертикальный размер печени у пациентов с ФЕЖС был равен 121 (112,5; 136) мм и значимо отличался от группы контроля - 112 (108; 110) мм, $p < 0,001$. Необходимо также отметить, что гепатомегалия наблюдалась абсолютно у всех пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде.

Размеры селезенки у пациентов с ФЕЖС не имели значимых различий от практически здоровых детей и составили 92 (89; 117) мм и 91 (88; 112) мм, соответственно ($p = 0,65$). Длина селезенки практически у всех пациентов с ФЕЖС была в пределах возрастной нормы. Лишь у одной пациентки, обследованной через 7 лет после операции ТКПС, размеры селезенки превышали нормативный показатель.

Диаметр воротной вены также не имел значимых различий между сравниваемыми группами ($p=0,94$) и был выше нормы (более 11 мм) только у 1 пациентки с ФЕЖС, обследованной через 7 лет после операции ТКПС.

Транзиентная эластография была проведена 16 пациентам в отдаленном послеоперационном периоде. Показатель жёсткости печени у пациентов с ФЕЖС был значимо выше, чем в группе контроля 18 (13,7; 18,1) кПа и 4,7 (4,4; 4,9) кПа, $p < 0,001$.

Показатели плотности/жесткости печени у пациентов с ФЕЖС в отдаленном послеоперационном периоде имели значимые различия с группой контроля ($p < 0,001$).

Следует отметить, что наиболее высокие показатели плотности печени, по данным акустической денситометрии, наблюдались в раннем послеоперационном периоде ТКПС, что было связано не с повреждением печени после операции ТКПС, а с повышением общего легочного сосудистого сопротивления, нарастанием давления в нижнем cavoпупльмональном соединении и развитием застойных явлений в печеночной ткани (Таблица 36).

Таблица 36 – Показатель плотности печени в раннем послеоперационном периоде, 6 и 12 месяцев после операции ТКПС

Показатель	Ме (межквартильный интервал)		
	7-15 дней после ТКПС	6 месяцев после ТКПС	1 год после ТКПС
Плотность печени, дБ	20 (17,5; 22,5)	19 (15; 21)	19 (16; 20)

Через 6 месяцев и 1 год после операции ТКПС показатель плотности печени, по данным акустической денситометрии, значимо не менялся (Рисунок 15).

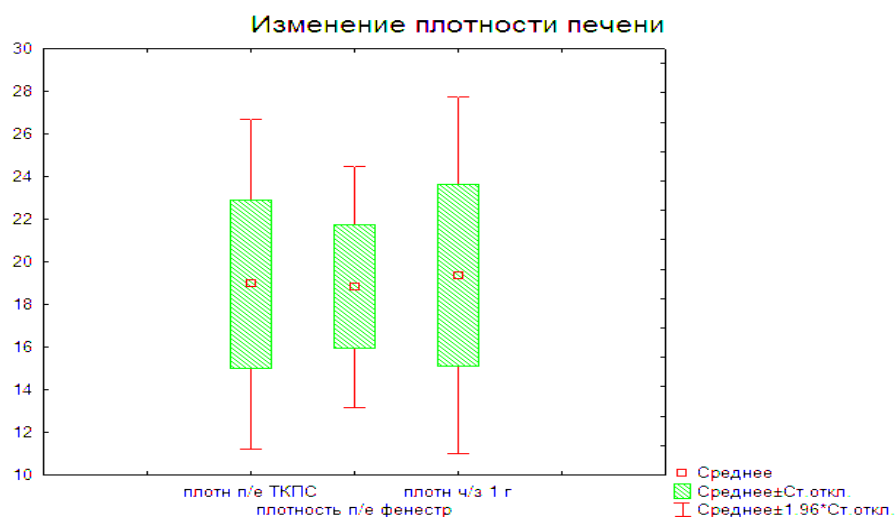


Рисунок 15 – Сравнение показателей денситометрии в раннем послеоперационном периоде, через 6 и 12 месяцев после ТКПС

Несмотря на то, что ряд ученых сходится во мнении, что биохимические маркеры печеночной функции не коррелируют со степенью фиброза печени и не могут быть использованы у пациентов с циркуляцией ТКПС [88, 130], в нашем исследовании у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС была обнаружена статистически значимая положительная зависимость между показателями плотности печени и значением МНО ($r_s=0,56$; $p=0,002$), плотностью печени и значением APRI ($r_s=0,526$; $p=0,002$) и плотностью печени и Fib-4 ($r_s=0,42$; $p=0,02$). Статистически значимой отрицательной зависимости между количеством тромбоцитов и плотностью печени в нашем исследовании обнаружено не было ($r_s=-0,03$; $p=0,23$), возможно, отсутствие отрицательной зависимости между этими показателями было связано с тем, что снижение уровня тромбоцитов могло возникнуть не только из-за прогрессирования печеночной дисфункции, но и в результате приема антиагрегантных препаратов.

При первичных формах цирроза печени, варикозная трансформация пищеводных вен происходит при повышении транспеченочного градиента (разница между давлением в воротной вене и печеночных венах) более 5 мм

рт.ст., причем риск кровотечения из ВРВ увеличивается при достижении уровня транспеченочного градиента 12 мм рт.ст [91].

У пациентов с ФЕЖС существует другой механизм развития фиброзных/цирротических изменений в печени. При такой циркуляции давление в воротной и печеночных венах повышается в равной степени и не существует возможности для «стекания» крови по порто-системным анастомозам.

Согласно de Franchis et al, пациенты с жесткостью печени менее 20 кПа и уровнем тромбоцитов более 150 тысяч имеют очень низкий риск формирования варикозно расширенных вен пищевода и желудка и могут избежать процедуры ЭФГДС [53].

Группой авторов из США, Elder et al [74], проводившим исследование функции печени у 73 пациентов, включающее детей и взрослых, которым проводилась операция ТКПС, была разработана шкала VAST (V-варикозная трансформация вен пищевода и желудка, A – асцит; S – спленомегалия (более 130 мм); T – тромбоцитопения ($\leq 150 \times 10^9/\text{л}$)), определяющая наличие или отсутствие у пациента признаков портальной гипертензии. Каждый из признаков был приравнен 1 баллу. При значении $VAST \geq 2$ пациенту выставлялся диагноз «портальная гипертензия»

В данной работе шкала VAST не использовалась, поскольку, по нашему мнению, некоторые из этих показателей являются спорными. Так, в частности, при прогрессировании портальной гипертензии, повышение давления в воротной вене у пациентов после операции ТКПС не сопровождается развитием порто-кавальных анастомозов, поскольку нарастание давления в воротной вене и печеночных венах происходит симметрично и не дает возможности шунтированию крови по градиенту давления. Соответственно, развития варикозной трансформации вен пищевода и желудка, типичное проявление для пациентов с первичным поражением печени, происходить не будет. Спленомегалия, безусловно, является одним из основных проявлений

портальной гипертензии, однако значение >130 мм, что было описано в исследовании Elder et al [74], по нашему мнению, ориентировано больше на взрослую популяцию пациентов; в педиатрической группе оценка размеров селезенки должна быть соотнесена с возрастом и антропометрическими показателями ребенка; поскольку нормальные значения размеров органа, характерные для старшей возрастной группы, могут являться признаками спленомегалии для детей младшего возраста.

Несмотря на отсутствие повышенного транспеченочного градиента, у пациентов после операции ТКПС все же могут быть обнаружены варикозно расширенные вены (ВРВ) пищевода и желудка. Но это уже связано с возникновением генерализованного венозного застоя, развивающегося на более поздних стадиях портальной гипертензии.

В качестве подтверждения данной гипотезы, нами была проведена ЭФГДС у двух пациентов с исходно повышенным давлением заклинивания печеночных вен (воротной вене) по данным прямой манометрии (13 мм рт.ст.), признаков варикозно расширенных вен пищевода и желудка не наблюдалось. В остальных случаях, учитывая возраст пациентов, необходимость проведения процедуры под внутривенной седацией и низкий риск развития варикозной трансформации, процедура ЭФГДС не проводилась.

По нашему мнению, наиболее информативным показателем наличия портальной гипертензии является прямая манометрия (Таблица 37, Рисунок 16).

Таблица 37 – Показатели давления в печеночных сосудах по данным катетеризации

Показатели катетеризации	Ме (межквартильный интервал)		P < 0,05
	6 мес после ТКПС	5 лет после ТКПС	
Давление в печеночных венах, мм рт.ст.	9 (8; 10)	10 (8; 11)	,006
Давление заклинивания печеночных вен, мм рт.ст.	10 (9; 11)	11 (9; 12)	,005
Транспеченочный градиент, мм рт.ст.	1 (0; 1)	1 (0; 1)	,787

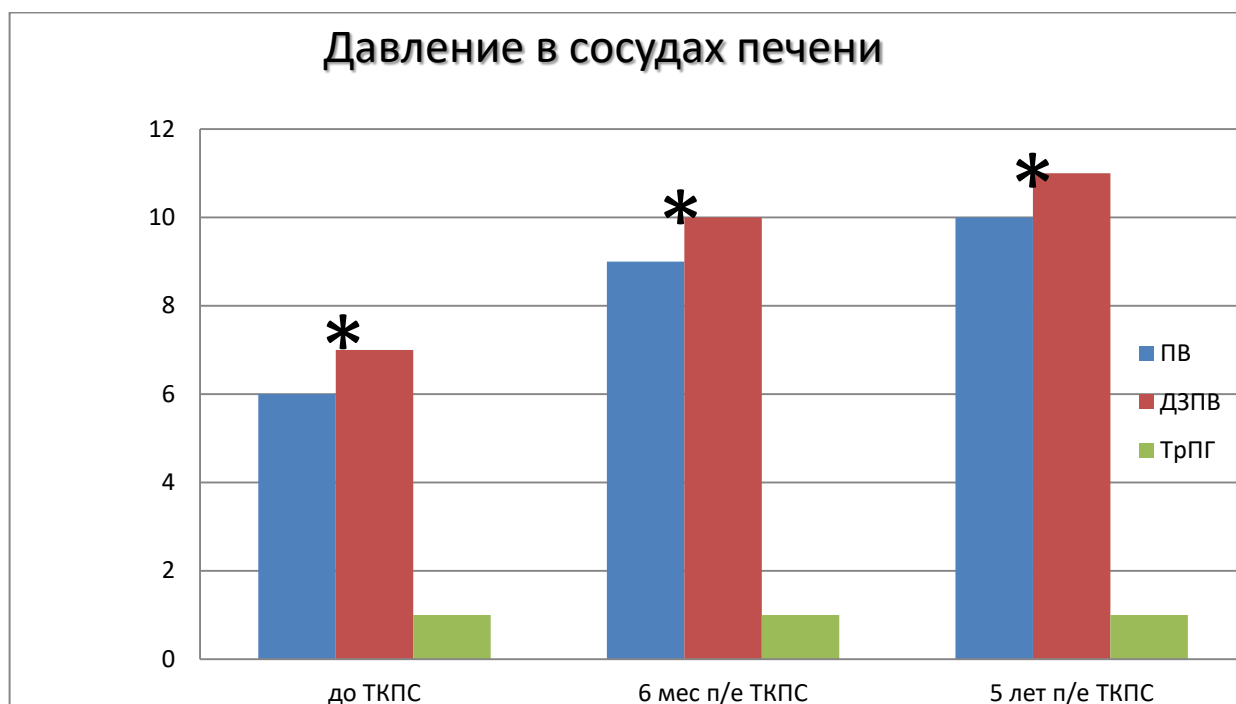


Рисунок 16 – Сравнение показателей давления в сосудах печени исходно (до операции ТКПС), через 6 месяцев и 5 лет после операции ТКПС ($p < 0,001$).

Повышенное давление в системе воротной вены (более 12 мм рт.ст.) наблюдалось у двух пациентов, обследованных через 7 лет после операции ТКПС; у 7 пациентов (29,2%), обследованных через 5 лет после ТКПС – давление было пограничным 11-12 мм рт.ст.

Для сравнения, до операции ТКПС среднее давление заклинивания печеночных вен (воротной вене) составляло – 7 (5; 7,5) мм рт.ст., и во всех случаях не превышало 10 мм рт.ст.; а уже через 6 месяцев после ТКПС среднее давление составило – 10 (9; 11) мм рт.ст., и у 10 пациентов (11,7%) имело погранично высокие значения (11-12 мм рт.ст.). Все пациенты с погранично высоким давлением в воротной вене, обследованные через 6 месяцев после операции ТКПС, имели различные варианты ФЕЖС; в 9 случаях в системной позиции находился правый желудочек и лишь в одном – левый желудочек.

Признаки портальной гипертензии могут иметь место у пациентов после операции ТКПС, тем не менее, повышения транспеченочного градиента (разница давлений между воротной веной и печеночными венами) не происходит даже при возникновении кардиального цирроза печени [87].

Среди обследуемых нами пациентов на всех этапах обследования показатель транспеченочного градиента не превышал 1 мм рт.ст.

Пациенты, у которых происходит увеличение транспеченочного градиента более 5 мм рт.ст., чаще всего имеют дополнительную патологию в виде гепатита В, С и другой этиологии, оказывающую патологическое влияние на структуру печеночной ткани.

Только у одного пациента, среди обследованных, был верифицирован вирусный гепатит С, ребенок был исключен из исследования, оценка показателей функции печени ему не проводилась.

Большинство исследователей, изучающих патологию печени у пациентов после операции ТКПС, отмечают значимую связь между временным интервалом, прошедшим после операции и развитием фиброзных изменений в паренхиме печени. Baek et al предполагают, что такие осложнения как цирроз печени, возникновение узлов регенерации, гипербилирубинемия и тромбоцитопения значимо коррелируют с давностью послеоперационного периода [100]. По их мнению, риск печеночных осложнений увеличивается через 10 лет после операции ТКПС.

На основании этих данных, на мультидисциплинарном симпозиуме было принято решение рекомендовать проведение биопсии печени у пациентов с ФЕЖС через 10 лет после операции ТКПС [108].

В исследовании, проведенным Schwartz et al [90], основанном на аутопсии пациентов с ФЕЖС, умершим менее чем через 35 дней после операции ТКПС, напротив, было обнаружено, что синусоидальный фиброз наблюдался в 65% случаях, а портальный фиброз – в 30% уже в раннем послеоперационном периоде, что позволяет предположить, что длительность периода после операции ТКПС не является единственным фактором риска развития фиброзных изменений печени.

Повышение давления в кондуите ТКПС является значимым фактором риска развития фиброзных изменений в печени. Jalal et al [107] показали сильную

зависимость между повышением жесткости печени и увеличением давления в кондуите ТКПС более 10 мм рт.ст. по данным катетеризации сердца у 60 детей с различными вариантами ФЕЖС.

С другой стороны, В. Chen et al утверждает, что изолированное измерение давления в кондуите ТКПС не является достоверным признаком при оценке жесткости печени [32].

Нами проводилось инвазивное измерение давления в кондуите ТКПС до и после операции ТКПС, через 6 месяцев и через 5-7 лет после операции ТКПС. Через 5-7 лет после операции давление в кондуите ТКПС >10 мм рт.ст. наблюдалось у 9 пациентов (34,6%). Двое пациентов с давлением 11 и 12 мм рт.ст. получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы V типа (силденафил).

Для сравнения, у 7 пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС (перед закрытием фенестрации) давление в кондуите ТКПС было 11 мм рт.ст., у 8 детей давление в кондуите было ≥ 12 мм рт.ст., четырем детям, учитывая давление в кондуите ТКПС - 14-15 мм рт.ст., была назначена терапия силденафилом на 6 месяцев.

Как известно, портальная гипертензия – это повышение давления в воротной вене ≥ 12 мм рт.ст. При анализе показателей давления в печеночных и воротной венах нами было подтверждено, как и другими учеными, что повышение давления в кондуите ТКПС сопровождается повышением давления в печеночных венах и, как следствие, повышением давления в воротной вене. А учитывая тот факт, что транспеченочный градиент – разница давлений между воротной и печеночными венами – составляет не более 1-2 мм рт.ст. у пациентов после операции ТКПС, можно сделать вывод, что повышение давления в кондуите ТКПС более 11-12 мм рт.ст. будет сопровождаться компенсаторным повышением давления в воротной вене более 12-13 мм рт.ст. и развитием портальной гипертензии.

«Идеальным» давлением в легочной артерии перед операцией ТКПС считается показатель менее 15 мм рт.ст., поскольку во время

функционирования ДКПА давление в легочных артериях не оказывает влияния на показатель давления в системе нижней полой вены; но после формирования ТКПС, когда нижняя полая вена переключается на работу в систему малого круга кровообращения, напротив, высокий показатель давления в легочных артериях и, соответственно, в кондуите ТКПС будет приводить к застойным явлениям в печени и прогрессирующему нарастанию давления в системе воротной вены.

По мнению Rychic et al [153], при наличии умеренной и выраженной степени фиброза печени в сочетании с повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 15 мм рт.ст., следует рассмотреть вопрос о терапии легочными вазодилататорами (силденафил). По нашему мнению, и более низкие показатели среднего давления в кондуите ТКПС (11-12 мм рт.ст.) будут влиять на прогноз у таких пациентов; мы считаем, что именно с этих значений следует назначать терапию фосфодиэстеразы V типа (силденафил) для снижения легочного сосудистого сопротивления и давления в кондуите ТКПС.

Прием этих препаратов должен назначаться длительно и независимо от того, через какой период (6 месяцев или более 5 лет) зарегистрировано повышенное давление в кондуите ТКПС. Препарат также не должен отменяться при снижении уровня давления до целевых значений на фоне приема силденафила.

При оценке показателей сердечно-легочной гемодинамики в отдаленном послеоперационном периоде было отмечено, что повышение общего периферического сопротивления и снижение сердечного выброса приводили к повышению плотности печени по данным акустической денситометрии. На это указывало наличие значимой положительной зависимости средней силы между показателями ОПСС и плотности печени ($r_s=0,51$; $p=0,019$), а также значимой сильной отрицательной зависимости между показателем СИ и плотностью печени ($r_s=-0,72$; $p<,001$). Данные изменения были связаны со снижением кровотока по печеночной артерии и развитием ишемии печени, а также компенсаторным увеличением кровотока по воротной вене, что, в конечном

итоге, приводило к прогрессирующим застойным изменениям в паренхиме печени. Основной же причиной печеночной дисфункции у пациентов с ФЕЖС в отдаленном периоде, по нашему мнению, является наличие застойных изменений в паренхиме печени, связанные с повышением давления в кондуите ТКПС более 12 мм рт.ст, а также печеночных венах. Это доказывает наличие статистически значимой положительной зависимости средней силы между показателями давления в кондуите ТКПС и плотности/жесткости печени ($r_s = 0,63$; $p = 0,02$).

Наличие же высоких значений плотности печени у пациентов с невысокими показателями давления в кондуите ТКПС (менее 10 мм рт.ст.), по нашему мнению, было обусловлено наличием у этих пациентов высокого ОПСС и относительно небольшого сердечного выброса.

Одно из самых важных ограничений нашего исследования – это отсутствие биопсии печени, которая является «золотым» стандартом диагностики стадии фиброза печени. Мы не можем подтвердить или опровергнуть точность проводимых неинвазивных и инвазивных методик при оценке степени фиброза; не можем провести сравнение каждого из проведенных методов обследования с пункционной биопсией и между собой и доказать степень информативности одного метода по сравнению с другим. Совместная работа с гастроэнтерологами позволит в дальнейшем расширить спектр обследований, проводимых пациентам с ФЕЖС в раннем и отдаленном послеоперационном периодах, улучшить качество лечения и профилактику жизнеугрожающих осложнений.

Проведение пункционной биопсии печени, по нашему мнению, оправдано и является необходимым методом диагностики у этой категории пациентов, несмотря на существующие ограничения метода. Исследование должно проводиться в профильных стационарах, как минимум через 10 лет после проведенной операции ТКПС, а при наличии показаний и раньше, что позволит получить точную информацию о состоянии печеночной ткани и даст

возможность провести адекватное лечение, если и не для снижения степени фиброзных изменений, то хотя бы для уменьшения степени прогрессирования фиброза в динамике.

Резюме

Более 2000 лет назад Эразистрат, один из родоначальников Александрийской медицинской школы, описал зернистое уплотнение печени в качестве причины водянки (асцита). С тех пор медицинский интерес к патофизиологии нарушения функции печени нарастал, достигнув своей кульминации в работе Рене Лаэннека, который в 1819 году описал эти проявления в качестве самостоятельного заболевания, обозначив его «цирроз» печени. В 1978 году рабочая группа анатомов ввела обозначение терминов «фиброз» и «цирроз» печени и разработала номенклатуру. Основой международной классификации циррозов печени, которая в настоящее время стала общепринятой, послужили морфологические и этиологические принципы, предложенные в г. Акапулько (Мексика, 1974) [27].

Фиброз был выделен в качестве важнейшего критерия цирроза и характеризовался преобразованием нормальной структуры печени в структурно-аномальные узелки из-за избыточного накопления молекул экстрацеллюлярного матрикса в ткани.

Печеночная дисфункция у пациентов с ФЕЖС была впервые описана в 1981 году и в настоящее время является тяжелым осложнением отдаленного послеоперационного периода ТКПС.

У пациентов с циркуляцией ФЕЖС воспалительные изменения в печени, что характерно для вирусных гепатитов, отсутствуют, а фиброзные изменения, как правило, расположены не в паренхиме печени и зоне желчных протоков, а развиваются в центрилобулярных и синусоидальных зонах [169].

После операции ТКПС происходит нарастание сопротивления в легочных сосудах, что приводит к повышению давления в нижней полой и печеночных

венах и, в дальнейшем, к венозному и перивенулярному синусоидальному застою и атрофии печеночных клеток в центрилобулярной зоне. Учитывая нарастание системного давления в динамике и снижение сердечного выброса, происходит еще большая дегенерация и некроз гепатоцитов, дополнительно усиливается продукция коллагена, и перивенулярный фиброз переходит в очаги некроза, давая начало веноцентрическому механизму фиброза с образованием мостовидных портопортальных и портоцентральных септ.

При оценке функции печени в раннем послеоперационном периоде, отмечалось значимое повышение уровня тромбоцитов ($p < 0,001$), что, по нашему мнению, было связано с наличием системного воспалительного ответа (SIRS) в результате повреждающего действия ИК во время операции ТКПС.

Показатель плотности печени по данным акустической денситометрии на 7-15 день после операции ТКПС был значимо выше дооперационного показателя ($p = 0,009$), что отражало развитие застойных изменений в структуре печени на фоне «переключения» системы нижней поллой вены в легочное русло.

При сравнении показателя плотности печени в раннем послеоперационном периоде у пациентов с доминантным правым и доминантным левым желудочком, достоверных различий выявлено не было.

При проведении анализа лабораторных показателей функции печени до операции ТКПС и через 6 месяцев после операции ТКПС, у 17 из 85 детей (20%) уровень МНО был выше возрастной нормы, что можно расценивать как начальные проявления печеночной дисфункции. Непрямые маркеры печеночной дисфункции (APRI, Forns и Fib-4) в динамике были выше исходных значений, однако достоверной значимости между сравниваемыми параметрами обнаружено не было.

При оценке лабораторных показателей печеночной дисфункции между вариантами ФЕЖС, значения индекса APRI и Fib-4 были более высокими у пациентов с СГЛОС. Несмотря на то, что средние значения Forns-индекса и МНО также были более высокими у пациентов с СГЛОС, достоверных

различий между вариантами единственных желудочков выявлено не было; что возможно было связано с количеством пациентов, включенных в группу (n=8).

Гепатомегалия наблюдалась у всех пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС. А показатели плотности печени по данным акустической денситометрии до операции ТКПС и через 6 месяцев хоть и достоверно различались в сравнении с нормативными показателями, но все же характеризовались более низкими значениями, чем в раннем послеоперационном периоде. По нашему мнению, это могло быть связано со стабилизацией показателей сердечно-легочной гемодинамики в течение полугодового периода, когда застойные явления в печени уже не имели такой степени выраженности.

При обследовании детей в раннем послеоперационном периоде, через 6 месяцев, 1 год и 5-7 лет после операции ТКПС, отмечалось значимое повышение уровня APRI, Forns и Fib-4, однако эти показатели не превышали верхней границы нормы. Что, по нашему мнению, могло быть связано с высокой специфичностью и чувствительностью используемых индексов лишь при выраженном фиброзе печени.

Повышенное давление заклинивания печеночных вен (более 12 мм рт.ст.) наблюдалось у двух пациентов, обследованных через 7 лет после операции ТКПС; у 7 пациентов (29,2%), обследованных через 5 лет после ТКПС – давление было пограничным 11-12 мм рт.ст.

При оценке белоксинтетической функции в отдаленном периоде лишь у одной пациентки наблюдалась гипопроотеинемия (33 г/л), на фоне возникшей через 1 год после операции ТКПС белоктеряющей энтеропатии.

Уровень щелочной фосфатазы и Гамма-ГТ - маркеров холестаза - среди обследованных нами пациентов в отдаленном периоде был незначительно выше нормы, что позволило дифференцировать изменения, связанные с застойными явлениями, от обструкции желчевыводящих путей, когда уровень этих показателей значительно превышает нормальные значения.

Среди обследованных нами пациентов в отдаленном послеоперационном периоде (5-7 лет), лишь 4 пациента (15,4%) имели нормальные показатели МНО.

При сравнении лабораторных показателей функции печени через 5-7 лет после операции ТКПС по типу доминантного желудочка, достоверное различие было обнаружено по уровню тромбоцитов ($p=0,016$), Гамма-ГТ ($p<0,001$), АЛТ ($p=0,023$) и АСТ ($p=0,037$). Несмотря на то, что различия между двумя группами были очевидны, значения этих показателей в обеих группах сравнения не отличались от нормативных.

Гепатомегалия наблюдалась у всех пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Размеры селезенки практически у всех пациентов были в пределах возрастной нормы. У одной пациентки, обследованной через 7 лет после операции ТКПС, размеры селезенки превышали нормативный показатель.

Диаметр воротной вены был выше нормы (более 10 мм) только у 1 пациентки, обследованной через 7 лет после операции ТКПС.

При оценке кровотока, антеградный гепатопетальный кровоток наблюдался во всех случаях, ретроградный гепатофугальный кровоток в исследуемой группе пациентов обнаружен не был.

Нами была проведена ЭФГДС у двух пациентов с исходно повышенным давлением заклинивания печеночных вен (воротной вены) по данным прямой манометрии (13 мм рт.ст.), признаков варикозно расширенных вен пищевода и желудка не наблюдалось.

Через 5-7 лет после операции давление в кондуите ТКПС >10 мм рт.ст. наблюдалось у 9 пациентов (34,6%). Двое пациентов с давлением 11 и 12 мм рт.ст. получали терапию ингибиторами фосфодиэстеразы V типа (силденафил).

При оценке показателей сердечно-легочной гемодинамики в отдаленном послеоперационном периоде было отмечено, что повышение общего периферического сопротивления имело прямую корреляционную связь с

повышением плотности печени по данным акустической денситометрии и жесткости печени по данным Fibroscan, а также обратную корреляцию со снижением сердечного индекса.

Также была отмечена значимая связь между показателем жесткости печени по данным транзисентной эластографии и биохимическими показателями, уровнем МНО и количеством тромбоцитов у пациентов через 5-7 лет после операции ТКПС.

Заключение

Одним из величайших достижений в области сердечно-сосудистой хирургии является возможность паллиативной коррекции и обеспечение выживаемости и нормальной жизнедеятельности у детей, имеющих при рождении нормально функционирующую лишь «половину» сердца. Этот прекрасный результат был достигнут благодаря таким пионерам кардиохирургии, как Glenn, Kroitzer, Fontan и De Leval; а также огромному вкладу большого количества других врачей – хирургов, кардиологов и т.д., которые на протяжении всего периода существующей гемодинамической коррекции вносили свой вклад в модифицирование и улучшение методов диагностики, лечения и профилактики жизнеугрожающих состояний у пациентов с ФЕЖС, давая возможность поколению людей, выживаемость которых ранее казалась невозможной, жить и быть полноценными членами общества.

Совместно с успехом, приходило и отрезвляющее осознание того, что последствия гемодинамической коррекции неутешительны. Нарушение циркуляции приводит к дисфункции органов и систем органов, от минимальных изменений до клинически значимых и жизнеугрожающих.

Проблемы, с которыми могут столкнуться пациенты с ФЕЖС, включают прогрессирующую патологию печеночной и костной ткани, белоктеряющую энтеропатию и пластический бронхит.

Последствия циркуляции ТКПС необратимы и безжалостны, но некоторые аспекты вполне могут быть корригируемыми.

Важным вопросом, занимающим умы ученых на сегодняшний день, является выбор лечебной тактики, направленной на то, чтобы пациенты с ФЕЖС имели не только высокую продолжительность, но и хорошее качество жизни.

Несмотря на то, что детские кардиологи, осуществляющие наблюдение и лечение пациентов с ФЕЖС, имеют высокие познания относительно гемодинамических проблем, с которыми могут сталкиваться пациенты после

операции ТКПС, знание одной лишь кардиологии часто бывает недостаточным для полного понимания патофизиологии развивающихся осложнений и выбора правильного варианта лечения. Сотрудничество с другими специалистами, такими как гастроэнтерологи, эндокринологи, пульмонологи и т.д., имеет важное значение для того, чтобы обеспечить тщательное наблюдение и уход, то, в чем наши пациенты нуждаются и чего заслуживают.

Хотя выживаемость сама по себе пациентов с ФЕЖС является замечательным достижением, многое еще предстоит узнать и сделать, чтобы улучшить качество и продолжительность жизни детей, имеющих при рождении только «половину» адекватно функционирующего сердца.

ВЫВОДЫ

1. В раннем послеоперационном периоде операции ТКПС у пациентов с ФЕЖС по данным эхокардиографии отмечается уменьшение преднагрузки на системный желудочек и снижение сердечного выброса на 9% от исходных значений.
2. Длительное искусственное кровообращение во время операции более 65 минут, доминантный правый желудочек и наличие стеноза/окклюзии ветви легочной артерии являются триггерными факторами развития длительных плевральных эксфузий у пациентов после операции ТКПС.
3. Создание фенестрированного экстракардиального кондуита ТКПС сопровождается развитием длительных плевральных эксфузий лишь у 30% прооперированных пациентов.
4. Большинство пациентов через 6 месяцев после операции ТКПС имели удовлетворительные показатели сердечно-легочной гемодинамики, что позволяет без осложнений провести этим пациентам эндоваскулярную окклюзию фенестрации.
5. Снижение сердечного выброса ($\leq 2,3$ л/мин/м²), повышение общего периферического сосудистого сопротивления (≥ 20 мм рт.ст.) и давления в кондуите ТКПС более 11-12 мм рт.ст., являются основными факторами риска развития печеночной дисфункции у пациентов после операции ТКПС.
6. Пациенты через 5-7 лет после операции ТКПС имеют более высокие показатели насосной функции – 3,44 (2,89; 3,87) л/мин/м² и более низкие показатели сократимости - 61 (59; 64)%, по сравнению со здоровыми детьми 2,84 (2,38; 3,3) л/мин/м² и 69 (66; 75) % соответственно.
7. Выживаемость пациентов в течение 1 года после операции ТКПС в нашем исследовании составляет 93,5%, в течение 5 лет - 90%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исходное среднее давление в кондуите ТКПС менее 15 мм рт.ст. и ТПГ менее 10 мм рт.ст., по данным катетеризации сердца, являются абсолютными показаниями для закрытия фенестрации.
2. Среднее давление в кондуите ТКПС = 14-15 мм рт.ст. и ТПГ = 10 мм рт.ст., на этапе закрытия фенестрации, являются пограничными и требуют проведения пробной окклюзии баллоном, при повышении среднего давления в кондуите ТКПС более 4-5 мм рт.ст. от исходного и наличие ТПГ более 10 мм рт.ст., являются абсолютными противопоказаниями для закрытия фенестрации.
3. Показатель среднего давления в кондуите ТКПС ≥ 12 мм рт.ст. в раннем и отдаленном послеоперационном периодах сопровождается развитием портальной гипертензии и требуют назначения ингибиторов фосфодиэстеразы V типа (силденафил) в течение длительного времени.
4. Измерение давления в кондуите ТКПС должно проводиться всем пациентам с ФЕЖС методом прямой манометрии. Неинвазивная ультразвуковая методика измерения давления в кондуите ТКПС по скорости кровотока в печеночных венах – является методом выбора у этой категории пациентов.
5. Учитывая особенности системной гемодинамики, пациенты после операции ТКПС должны наблюдаться гастроэнтерологом по месту жительства, с постоянным контролем лабораторных и инструментальных показателей, оценивающих функцию печени.
6. Для оценки плотности печени у пациентов в раннем возрасте возможно использование акустической денситометрии. Наличие фиброзных изменений диагностируют при повышении плотности печени >17 дБ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВ-клапан – атриовентрикулярный клапан

АВК – атриовентрикулярная коммуникация

АЛА – атрезия легочной артерии

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

БАЛК – большие аорто-легочные коллатерали

ВВ – воротная вена

ВПВ – верхняя полая вена

ВПС – врожденный порок сердца

ВРВ – варикозно расширенные вены

Гамма-ГТ – гамма-глутамилтранспептидаза

ДИ – доверительный интервал

ДКПА – двунаправленный кавопульмональный анастомоз

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДОС – двойное отхождение сосудов

Ед. – единица измерения

иАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИК – искусственное кровообращение

ИД – индекс демоделирования

ИС – индекс сферификации

ИЭ – индекс эксцентричности

КДД – конечно-диастолическое давление

КДИ – индексированный показатель конечно-диастолического объема

ЛА – легочная артерия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

МБТШ – модифицированный Блелок-Тауссиг шунт

МК – митральный клапан

МНО – международное нормализованное отношение

НРС – нарушение ритма сердца

НПВ – нижняя полая вена

НФАВК – несбалансированная форма атриовентрикулярной коммуникации

ОЖ – общий желудочек

ООО – открытое овальное окно

ОЛСС – легочное сосудистое сопротивление

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОРЗ – острое респираторное заболевание

ОХС – общий холестерин

ПВ – печеночная вена

ПГ - портальная гипертензия

ПЖ – правый желудочек

ППТ - площадь поверхности тела

СА – синоатриальный

СГЛОС – синдром гипоплазии левых отделов сердца

СИ – сердечный индекс

СМЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ

СН – сердечная недостаточность

СССУ – синдром слабости синусового узла

ТАДЛВ - тотальный аномальный дренаж легочных вен

ТК – трикуспидальный клапан

ТКПС – тотальное кавопульмональное соединение

ТМС – транспозиция магистральных сосудов

ТПГ – транспульмональный градиент

ТрПГ – транспеченочный градиент

УИ – ударный индекс

ФВ – фракция выброса

ФЕЖС – функционально единственный желудочек сердца

ФК – функциональный класс

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭхоКГ – эхокардиография

Операция DKS – Damus-Kayel-Stensel

Е/а – соотношение скорости быстрого наполнения ЛЖ к систоле предсердий

IQR – интерквартильное распределение

Me – медиана

NYHA – New-York Heart Association (классификация функционального класса ХСН)

SD – стандартное отклонение

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Влияние двунаправленного cavoпульмонального соединения на состояние сердечно-легочной гемодинамики у пациентов с функционально единственным желудочком сердца / Н.В. Ершова, О.С. Янулевич, Г.В. Павличев и др. // Российский педиатрический журнал. – 2015. - № 13. – с. 21-27.
2. Затикян Е.П. Синдром гипоплазии левых и правых отделов сердца в пренатальном периоде / Е.П. Затикян // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и педиатрии. - 1994. - №2. - с. 37.
3. Клиническая эхокардиография // Н. Шиллер, М.А Осипов. — 2-е изд. — М. : Практика, 2005. – 344 с.
4. Леонтьев С.И. Использование дискриминантной счетной шкалы для оценки фиброза у больных с хроническими диффузными заболеваниями печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.И. Леонтьев. – Москва, 2006. – 28 с.
5. Марцинкевич Г.И. Эхокардиография у детей: антропометрические и возрастные нормы / Г.И. Марцинкевич, А.А. Соколов // Российский педиатрический журнал. - 2012. - № 2. - с. 17-21.
6. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) / В.Ю. Мареев, Т.Ф. Агеев, Г.П. Арутюнов и др. // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2013. - Том 14. - №7 (81). – с. 379-472.
7. Павлюкова, Е.Н. Количественная оценка систолической и диастолической функции миокарда методом тканевого доплеровского изображения / Е.Н. Павлюкова. // Коронарная и сердечная недостаточность. - 2005. - с. 314-325.
8. Патент 2405465 РФ. Способ гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком сердца / Е.В. Кривошеков, А.Ю. Подоксенов, Г.В. Павличев, О.С. Янулевич. - № 2009125408; заявл. 02.07.09. опубл. 10.12.2010 Бюл. № 34. – 7 с.
9. Патент 2457797 РФ. Способ гемодинамической коррекции врожденных пороков сердца с функционально единственным желудочком сердца /

Кривошеков Е.В., Кузнецов М.С., Лежнев А.А., Павличев Г.В., Подоксенов А.Ю., Шипулин В.М., Янулевич О.С. - № 2011107639/14; заявл. 28.02.11. опубл. 10.08.2012 Бюл. № 6. – 7 с.

10. Патент 2642748 РФ. Способ неинвазивного определения давления в нижнем cavoпульмональном соединении у детей с функционально единственным желудочком сердца после операции тотального cavoпульмонального соединения / Кавардакова Е.С., Соколов А.А., Кривошеков Е.В., Сморгон А.В., Подоксенов А.Ю. – № 2017106709; заявл. 28.02.17. опубл. 25.01.2018 Бюл. № 3. – 8 с.

11. Патент 2642933 РФ. Способ неинвазивной диагностики патологии печени у детей с функционально единственным желудочком сердца / Кавардакова Е.С., Соколов А.А., Янулевич О.С., Кривошеков Е.В., Ершова Н.В., Сморгон А.В. – № 2016141676; заявл. 24.10.16. опубл. 29.01.2018 Бюл. № 4. – 9 с.

12. Сердечно-сосудистая хирургия / В.И. Бураковский, Л.А. Бокерия – М. : Медицина, 1989. – 752 с.

13. Собственный опыт рутинного использования разгрузочной фенестрации при операциях тотального cavoпульмонального соединения, определение критериев и сроков ее закрытия / Е.С. Кавардакова, А.А.Соколов, О.С. Янулевич и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2016. - №2. – с. 88-91.

14. Современная ультразвуковая диагностика обструкции воротной вены / О.Ю. Шипов, А.В. Зубарев, В.Е. Гажонова и др. // Материалы научно-практической конференции, посвященной 400-летию Кремлевской медицины. – 2000. – с. 333-335.

15. Соколов А.А. Ультразвуковая оценка функции единственного желудочка на этапах коррекции, проблемы и решения / А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич, Е.В. Кривошеков // Кардиология в Беларуси. – 2011. - № 5. – с. 397-98.

16. Состояние внутрисердечной гемодинамики у детей с единственным желудочком сердца через шесть месяцев после операции тотального

кавопульмонального соединения / Е.С. Кавардакова, А.А. Соколов, О.С. Янулевич и др. // Сибирский медицинский журнал. – 2015. - №4. – с. 45-48.

17. Фиброз печени: современные представления о механизмах, способах диагностики и лечения / О.Я. Бабак, Е.В. Колесникова, Н.А. Кравченко и др. // Сучасна гастроентерологія - 2009. - № 2 (46). – с. 5-17.

18. Холтеровское мониторирование / Л.М. Макаров. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 430 с.: ил.

19. ЭКГ в педиатрии учебн. пособие/ Л.М. Макаров. – 2-е изд. – М.: Медпрактика-М, 2006. – 544 с.: ил.

20. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children / P. Monagle, A. Cochrane, R. Roberts [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2011. – Vol. 58. – p. 645–651.

21. A new method for a quantitative standardization of cross-sectional areas of the pulmonary arteries in congenital heart diseases with decreased pulmonary blood flow / S. Nakata, Y. Imai, Y. Takanashi [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1984. – V. 88. – p. 610-619.

22. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C / C. Wai, J. Greenon, R. Fontana [et al.] // Hepatology. – 2003. - Vol. 38. – p. 518–526.

23. Abadir S. Electrophysiology and adult congenital heart disease: advances and options / S. Abadir, P. Khairy // Prog Cardiovasc Dis. – 2011. – Vol. 53. – p. 281–292.

24. Abnormalities in liver function and coagulation profile following the Fontan procedure / R. van Nieuwenhuizen, M. Peters, L. Lubbers [et al.] // Heart. – 1999. - Vol. 82. – p. 40–46.

25. Advanced quantitative echocardiography in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy / J. Kjaergaard, J. Svendsen, P. Sogaard [et al.] // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2007. – Vol. 20. - p. 27-35.

26. Allen S. Formation of steady-state oxygen gradients in vitro: Application to liver zonation / J. Allen, S. Bhatia // *Biotechnol. Bioeng.* - 2003. - Vol. 82. – p. 253–262.
27. Anthony P. The morphology of cirrhosis / P. Anthony [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 1978. – Vol. 31. – p. 395–414.
28. Antifibrogenic effects of canrenone, an antialdoster-onic drug, on human hepatic stellate cells / A. Caligiuri , R. de Franco, R. Romanelli [et al.] // *Gastroenterology.* – 2003. – Vol. 124. – p. 504–520.
29. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a systematic review and meta-analysis / C. Marrone, G. Galasso, R. Piccolo [et al.] // *Pediatr Cardiol.* – 2011. – Vol. 32. – p. 32–39.
30. Aortopulmonary collateral vessels and prolonged pleural effusions after modified Fontan procedures / R. Spicer, K. Uzark, J. Moore [et al.] // *Am Heart J.* – 1996. – Vol. 131. – p. 1164–1168.
31. Assessment of Liver Stiffness in Pediatric Fontan Patients Using Transient Elastography / B. Chen, R. Schreiber, D. Human [et al.] // *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology.* - 2016. – p. 1-7.
32. Atrial flutter after lateral tunnel construction in the modified Fontan operation: a canine model / M. Rodefeld, B. Bromberg, R. Schuessler [et al.] // *J Thorac Cardiovasc-Surg.* – 1996. – Vol. 111. – p. 514–526.
33. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk / N. Bridges, B. Bromberg, R. Schuessler [et al.] // *Circulation.* – 1990. - Vol. 82. – p. 1681-1689.
34. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation / S. Khambadkone, J. Li, M. de Leval [et al.] // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107 (25). – p. 3204 – 3208.
35. Bidirectional cavopulmonary connection without additional pulmonary blood flow in patients below the age of 6 months / J. Cleuziou, C. Schreiber, J. Cornelsen [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2008. – Vol. 34. – p. 556–561.

36. Bidirectional cavopulmonary shunt: is accessory pulsatile flow, good or bad? / H. van de Wal, R. Ouknine, D. Tamisier [et al.] // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 1999. – Vol. 16. – p. 104–110.
37. Bidirectional Glenn and antegrade pulmonary blood flow: temporary or definitive palliation? / D. Calvaruso, A. Rubino, S. Ocello [et al.] // *Ann Thorac Surg.* – 2008. – Vol. 85. – p. 1389–1395.
38. Binotto M. Evidence of endothelial dysfunction in patients with functionally univentricular physiology before completion of the Fontan operation / M. Binotto, N. Maeda, A. Lopes // *Cardiol Young.* - 2005. – Vol. 15. – p. 26–30.
39. Bonow R. Left ventricular diastolic function in hypertrophic cardiomyopathy / R. Bonow // *Herz .* - 1991. – Vol. 16. – p. 13–21.
40. Bronchial casts in Children: a proposed classification based on 9 cases and review of the literature / M. Seear, H. Hui, F. Magee [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 1997. – Vol. 155. – p. 364–370.
41. Can we do without routine fenestration in extracardiac total cavopulmonary connections? Report on 84 consecutive patients / C. Schreiber, M. Kostolny, J. Cleuziou [et al.] // *Cardiol Young.* - 2006. - Vol. 16. - p. 54–60.
42. Canter C. Preventing thrombosis after the Fontan procedure not there yet / C. Canter // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – p. 652– 653.
43. Cardiac output calculation and three-dimensional echocardiography / M. Montealegre-Gallegos, F. Mahmood, K. Owais [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2014. – Vol. 28 (3). – p. 547–550.
44. Cardiac rest and reserve function in patients with Fontan circulation / H. Senzaki, S. Masutani, H. Ishido [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2006. – Vol. 47 (12). – p. 2528–2535.
45. Carey E. Noninvasive tests for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Is liver biopsy obsolete? / E. Carey, W. Carey // *Cleve Clin J Med.* – 2010. – Vol. 77 (8). – p. 519–527.

46. Chamaidi A. Heart disease and pregnancy / A. Chamaidi, M. Gatzoulis // *Hellenic J Cardiol.* - 2006. – Vol. 47. – p. 275-291.
47. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation / T. Oki, T. Yamada, H. Tabata [et al.] // *Am. J. Cardiol.* - 1997. - Vol. 79. - p. 921-928.
48. Clinical outcome of fenestrated Fontan patients after closure: the first 10 years / D. Goff, E. Blume, K. Gauvreau [et al.] // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – p. 2094-2099.
49. Coagulation profile and liver function in 102 patients after total cavopulmonary connection at midterm follow up / V. Chaloupecky, I. Svobodova, I. Hadacova [et al.] // *Heart.* – 2005. - Vol. 91. – p. 73–79.
50. Comparison by computerized numeric modeling of energy losses in different Fontan connections / J. van Haesdonck, L. Mertens, R. Sizaire [et al.] // *Circulation.* – 1995. – Vol. 11. – p. 502-513.
51. Computational fluid dynamic study of flow optimization in realistic models of the total cavopulmonary connections / T. Hsia, F. Migliavacca, S. Pittaccio [et al.] // *J Surg Res.* - 2004. – Vol. 116. – p. 305–313.
52. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle / M. Jacobs, J. Mayer // *Ann Thorac Surg.* – 2000. – Vol. 69 (4). – p. 197-204.
53. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. de Franchis, V. Baveno // *J. Hepatology.* - 2015. – Vol. 63. – p. 743-752.
54. de Leval M. Four decades of Fontan palliation / M. de Leval, J. Deanfield // *Nat Rev Cardiol.* – 2010. – Vol. 7. – p. 520–527.
55. de Leval M. The Fontan circulation: a challenge to William Harvey? / M. de Leval // *Nat. Clin Pract. Cardiovasc. Med.* – 2005. – Vol. 2. – p. 202-208.
56. de Leval M. The Fontan circulation: What have we learned? What to expect? / M. de Leval // *Pediatr Cardiol.* – 1998. – Vol. 19. – p. 316-320.

57. Definitive operation for pulmonary atresia with intact ventricular septum. Results in twenty patients / E. Alboliras, P. Julsrud, G. Danielson [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1987. – Vol. 93. – p. 454.
58. Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection / R. Sterling, E. Lissen, N. Clumeck [et al.] // Hepatology. – 2006. - Vol. 43. - p. 1317–1325.
59. Does an additional source of pulmonary blood flow alter outcome after a bidirectional cavopulmonary shunt? / M. Frommelt, P. Frommelt, S. Berger [et al.] // Circulation. – 1995. – Vol. 92 (9). – p. 240–244.
60. Doppler assessment of pulmonary artery flow patterns and ventricular function after the Fontan operation / P. Frommelt, A. Snider, J. Meliones [et al.] // Am J Cardiol. – 1991. – Vol. 68. – p. 1211–1215.
61. Early and late results of the modified Fontan operation for heterotaxy syndrome 30 years of experience in 142 patients / P. Bartz, D. Driscoll, J. Dearani [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 2006. – Vol. 48. – p. 2301–2305.
62. Early identification of left ventricular remodelling after myocardial infarction, assessed by transthoracic 3D echocardiography / H. Mannaerts, J. van der Heide, O. Kamp [et al.] // Eur. Heart J. – 2004. – Vol. 25 (8). – p. 680-687.
63. Early results of the extracardiac conduit Fontan operation / E. Petrossian, M. Reddy, D. McElHinney [et al.] // J Thorac Cardiovasc surgery. – 1998. – Vol. 117. – P. 688 – 696.
64. Effects of exercise and respiration on blood flow in total cavopulmonary connection: a real-time magnetic resonance flow study / V. Hjortdal, K. Emmertsen, E. Stenbøg [et al.] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – p. 1227-1231.
65. Effects of respiration and gravity on infradiaphragmatic venous flow in normal and Fontan patients / T. Hsia, S. Khambadkone, A. Redington [et al.] // Circulation. – 2000. – Vol. 102 (3). – p. 148–153.
66. Endothelial function following the Fontan operation / W. Mahle, K. Todd, D. Fyfe [et al.] // Am J Cardiol. – 2003. – Vol. 91 (10). – p. 1286-1288.

67. Endothelial release of nitric oxide contributes to the vasodilator effect of adenosine in humans / P. Smits, S. Williams, D. Lipson [et al.] // *Circulation*. – 1995. – Vol. 92. – p. 2135–2141.
68. Evidence of pulmonary vascular disease after heart transplantation for Fontan circulation failure / M. Mitchell, D. Campbell, D. Ivy [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2004. – Vol. 128. – p. 693–702.
69. Ezzat W. Hepatic arterial pressure flow autoregulation is adenosine mediated / W. Ezzat, W. Lauth // *Am J Phys*. – 1987. - Vol. 252. – p. 836–845.
70. Factors associated with thrombotic complications after the Fontan procedure: a secondary analysis of a multicenter, randomized trial of primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure / B. McCrindle, C. Manlhiot, A. Cochrane [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 2013. - Vol. 61. – p. 346–353.
71. Factors influencing early and late outcome following the Fontan procedure in the current era. The «Two Commandments»? / R. Hosein, A. Clarke, S. McGuirk [et al.] // *Eu. J. Cardiothorac. Surg*. – 2007. – V. 31. – p. 348-352.
72. Feasibility and clinical impact of transcatheter closure of interatrial communications after a fenestrated Fontan procedure: medium-term outcomes / J. Pihkala, S. Yazaki, R. Mehta [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2007. – Vol. 69. – p. 376-391.
73. Factors influencing pleural effusion after Fontan Operation: an analysis with 95 patients / S. Fu, Z. Feng, S. Dietmar [et al.] // *Chin Med Sci J*. - 2010. - Vol. 25 (1). - p. 38-43.
74. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in fontan patients: the VAST study / R. Elder, N. McCabe, C. Hebson [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2013. – Vol. 168 (4). – p. 3764-3769.
75. Fenestrated Fontan operation with delayed transcatheter closure of atrial septal defect / G. Kopf, C. Kleinman, Z. Hijazi [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1992. – Vol. 103. – p. 1039–1048.

76. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: a prospective randomized study / M. Lemler, W. Scott, S. Leonard [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – p. 207-212.
77. Fibroindex a practical index for predicting significant fibrosis in patients with chronic hepatitis C / M. Koda, Y. Matunaga, Y. Kishimoto [et al.] // *Hepatology*. – 2007. – Vol. 45. – p. 297-306.
78. Fluid dynamic comparison of intra-atrial and extracardiac total cavopulmonary connections / A. Lardo, S. Webber, I. Friehs [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1999. – Vol. 117. – p. 697–704.
79. Fontan completion in infants / C. Piyyarro, T. Mrozcek, S. Gidding [et al.] // *Ann Thorac surgery*. – 2006. – Vol. 81. – p. 2243-2248.
80. Fontan F. Surgical repair of tricuspid atresia / F. Fontan, E. Baudet // *Thorax*. – 1971. – Vol. 26. – p. 240 – 248.
81. Fontan operation / M. Kanakis, A. Petropoulos, F. Mitropoulos [et al.] // *Hellenic J Cardiol*. – 2009. – Vol. 50. – p. 133-141.
82. Fontan operation in five hundred consecutive patients: factors influencing early and late outcome / T. Gentles, J. Mayer Jr, K. Gauvreau [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1997. – Vol. 114, Iss. 3. – p. 376–379.
83. Gaffney T. Importance of the adrenergic nervous system in the support of circulatory function in patients with congestive heart failure / T. Gaffney, E. Braunwald // *Am J Med*. – 1963. – Vol. 34. – p. 320–324.
84. Gewillig M. Pathophysiological aspects after cavopulmonary anastomosis / M. Gewillig, N. Kalis // *Thorac Cardiovasc Surg*. – 2000. – Vol. 48. – p. 336–341.
85. Guidelines and Standards for Performance of a Pediatric Echocardiogram: A Report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography / W. Wyman, T. Geva, G. Shirali [et al.] // *J. Am. Soc. Echocardiogr*. – 2006. – Vol. 19, Iss. 12. – p. 1413–1430.

86. Goldberg D. Rare problems associated with the Fontan circulation / D. Goldberg, K. Dodds, J. Rychik // *Cardiol Young*. – 2010. – Vol. 20 (3). – p. 113–119.
87. Hepatic changes in the failing Fontan circulation / C. Kiesewetter, N. Sheron, J. Vettukattill [et al.] // *Heart*. - 2007. – Vol. 93. – P. 579–584.
88. Hepatic dysfunction following the Fontan procedure / M. Narkewicz, H. Sondheimer, J. Ziegler [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2003. – Vol. 36. – p. 352–357.
89. Hepatic fibrosis is universal following fontan operation, and severity is associated with time from surgery: a liver biopsy and hemodynamic study / D. Goldberg, L. Surrey, A. Glatz [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. Vol. 10. – 2017. – p. 1-8.
90. Hepatic pathology may develop before the Fontan operation in children with functional single ventricle: an autopsy study / M. Schwartz, L. Sullivan, M. Cohen [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2012. – Vol. 143 (4). – p. 904–909.
91. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review / G. D’Amico, J. Garcia-Pagan, A. Luca [et al.] // *Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 131. – p. 1611–1624.
92. Hepatocellular carcinoma after the Fontan procedure / S. Asrani, C. Warnes, P. Kamath [et al.] // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 368. - p. 1756–1757.
93. Hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis / S. Ho, R. Brown, B. Fitzgibbon [et al.] // *Med J Aust*. - 1990. – Vol. 152. – p. 553–554.
94. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model / X. Forns, S. Ampurdanes, J. Llovet [et al.] // *Hepatology*. - 2002. – Vol. 369. - p. 986-992.
95. Inferior vena cava-pulmonary artery extracardiac conduit. A new form of right bypass / C. Marcelleti, A. Corno, S. Giannico [et al.] // *J Thorac Cardiovasc surgery*. – 1990. – Vol. 100. – p. 228 – 232.

96. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C / The French METAVIR Cooperative Study Group. // *Hepatology*. – 1994. – Vol. 20. – pp. 15-20.
97. Is it necessary to routinely fenestrate an extracardiac Fontan? / L. Thomson, E. Petrossian, D. McElhinney [et al.] // *J Am Coll Cardiol*. – 1999. – Vol. 34. – p. 539-544.
98. Jacobs M. Nomenclature of the functionally univentricular heart / M. Jacobs, R. Anderson // *Cardiol. Young*. – 2006. - Vol. 16. – p. 3-8.
99. Kuroda T. Left ventricle volume and mass: comparative study of two-dimensional echocardiography and ultrafast computed tomography / T. Kuroda, J. Seward, J. Rumberger // *Echocardiography*. – 1994. – Vol. 11. – p. 1-9.
100. Late hepatic complications after Fontan operation; non-invasive markers of hepatic fibrosis and risk factors / J. Baek, E. Bae, J. Ko [et al.] // *Heart*. – 2010. - Vol. 96 (21). - p. 1750–1755.
101. Left atrial function: physiology, assessment, and clinical implications / G. Blume, C. Mcleod, M. Barnes [et al.] // *Eur J Echocardiogr*. – 2011. – Vol. 12 (6). – p. 421–430.
102. Left ventricular function in double inlet left ventricle before the Fontan operation: comparison with tricuspid atresia / A. Redington, B. Knight, P. Oldershaw [et al.] // *Br Heart J*. – Oct. 1988. – Vol. 60 (4). – p. 324-331.
103. Liver and cardiac function in the long term after Fontan operation / S. Camposilvan, O. Milanesi, G. Stellin [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2008. - Vol. 86. – p. 177–182.
104. Liver disease in patients after the Fontan operation / K. Pundi, P. Kamath, F. Cetta [et al.] // *Am J Cardiol*. – 2016. – Vol. 117. – p. 456–460.
105. Liver fibrosis: a balance of ACEs? / F. Warner, J. Lubel, G. McCaughan [et al.] // *Clin Sci (Lond)*. – 2007. - Vol. 113. – p. 109–118.

106. Liver health in adults with Fontan circulation: A multicenter cross-sectional study / F. Wu, M. Jonas, A. Opatowsky [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2017. – Vol. 153 (3). – p. 656-664.
107. Liver stiffness measurements for evaluation of central venous pressure in congenital heart diseases / Z. Jalal, X. Iriart, V. de L'edinghen [et al.] // Heart. - 2015. - Vol. 101 (8). - p. 1499–1504.
108. Long-term results of the lateral tunnel Fontan operation / C. Stamm, I. Friehs, J. Mayer Jr [et al.] // J. Thorac Surg. – 2001. – Vol. 121. - p. 28-41.
109. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery / P. Khairy, S. Fernandes, J. Mayer Jr [et al.] // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – p. 85–92.
110. Mair D. The Fontan procedure for tricuspid atresia: early and late results of a 25-year experience with 216 patients / D. Mair, F. Puga, G. Danielson // J Am Coll Cardiol. – 2001. – Vol. 37. – p. 933-939.
111. Midterm follow-up of the status of Gore-Tex graft after extracardiac conduit Fontan procedure / C. Lee, S. Hwang, H. Lim [et al.] // Eur J Cardiothorac Surg. – 2007. – Vol. 31. – p. 1008-1112.
112. Modified Fontan operation in functionally univentricular hearts: preoperative risk factors and intermediate results / R. Kaulitz, G. Ziemer, I. Luhmer [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 112. – p. 658–664.
113. Morphology of the functionally univentricular heart / R. Anderson, A. Cook [et al.]. // Cardiol Young. – 2004. – Vol. 14 (1). - p. 3-12.
114. MRI of lymphatic abnormalities after functional single-ventricle Palliation Surgery / Y. Dori, M. Keller, M. Itkin [et al.] // American Journal of Roentgenology. – 2014. – Vol. 203. – p. 426-431.
115. Myers J. An estimation of portal venous pressure by occlusive catheterization of a hepatic venule / J. Myers, W. Taylor // J Clin Invest. – 1951. – Vol. 30. - p. 662-663.

116. Natural history and patterns of recovery of contractile function in single left ventricle after Fontan operation / T. Sluysmans, S. Sanders, M. van der Velde [et al.] // *Circulation*. - 1992. – Vol. 86 (6). – P. 1753–1761.
117. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function - a study in normal and dilated cardiomyopathy / C. Tei, L. Ling, D. Hodge [et al.] // *J. Cardiol.* – 1995. – Vol. 26. – p. 357-366.
118. Noninvasive diagnostic and prognostic evaluation of liver cirrhosis and portal hypertension / A. Berzigottia, E. Ashkenazia, E. Revertera [et al.] // *Dis Markers*. - 2011. – Vol. 31 (3). - p. 129-138.
119. Noninvasive serum markers in the diagnosis in structural liver damage in chronic hepatitis C infection / E. Parise, A. Oliveira, C. Figueriedo-Mendes [et al.] // *Liver Int.* – 2006. – Vol. 26. – p. 1095-1099.
120. Occurrence and management of atrial arrhythmia after long-term Fontan circulation / J. Weipert, C. Noebauer, C. Schreiber [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127. – p. 457–464.
121. Occlusion of Fontan fenestration using the Amplatzer septal occlude / M. Tofeig K. Walsh, C. Chan [et al.] // *Heart*. – 1998. – Vol. 79. – p. 368-370.
122. Outcome of intra-atrial reentrant tachycardia catheter ablation in adults with congenital heart disease / S. Yap, L. Harris, C. Silversides [et al.] // *J Am Coll Cardiol.* – 2010. – Vol. 56. – p. 1589-1596.
123. Outcome of 200 patients after an extracardiac Fontan procedure / S. Kim, W. Kim, H. Lim [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 136. – p. 108–116.
124. Outcomes of bidirectional cavopulmonary shunt in infants less than 6 months old / V. Reddy, D. McElhinney, P. Moore [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. – V. 29. – p. 1365-1370.
125. Outcomes of total cavopulmonary connection for single ventricle palliation / M. Zou, Y. Wang, H. Cui [et al.] // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8 (1). – p. 43-51.

126. Patient with Persistent Pleural Effusion, Pulmonary Branch Stenosis and Failed Fontan Circulation: “Headache” Resolved With Intervention / A. Zarate-Fuentes, L. Solano-Fiesco, J. Erdmenger-Orellana [et al.] // *J Heart Circ.* – 2017. – Vol. 3 (1). – P. 112.
127. Penny D. Angiographic demonstration of incoordinate motion of the ventricular wall after the Fontan operation / D. Penny, A.Redington // *Br Heart J.* – 1991. – Vol. 66. – p. 456–459.
128. Percutaneous management of cyanosis in Fontan patients using Amplatzer occluders / J. Masura, L. Borodacova, P. Tittel [et al.] // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2008. - Vol. 71. – p. 843-849.
129. Physical activity levels in children and adolescents are reduced after the Fontan procedure, independent of exercise capacity, and are associated with lower perceived general health / B. McCrindle, R. Williams, S. Mital [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2007. – Vol. 92 (6). – p. 509-514.
130. Portal and centrilobular hepatic fibrosis in Fontan circulation and clinical outcomes / F. Wu, M. Jonas, A. Opotowsky [et al.] // *J Heart Lung Transplant.* – 2015. – Vol. 34. – p. 883–891.
131. Predictive value of biomarkers of hepatic fibrosis in adult Fontan patients / F. Wu [et al.]. // *J Heart Lung Transplant.* – 2017. – Vol. 36, Iss. 2. – P. 211-219.
132. Predictors of outcome after the Fontan operation: is hypoplastic left heart syndrome still a risk factor? / J. Gainor, N. Bridges, M. Cohen [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2002. – Vol. 123 (2). – p. 237-245.
133. Preoperative small pulmonary artery did not affect the midterm results of Fontan operation / I. Adachi, T. Yagihara, K. Kagisaki [et al.] // *Euro J Cardiothorac Surg.* – 2007. – Vol. 32. – p. 156-162.
134. Prospective comparison of transient elastography. Fibrotest, APRI and liver biopsy for assesement of fibrosis in chronic hepatitis C / L. Castera, J. Vergniol, J. Foucher [et al.] // *Gastroenterology.* - 2005. – Vol. 128. – p. 343-350.

135. Pulmonary artery index. A nonpredictor of operative survival in patients undergoing modified Fontan repair / N. Bridges, P. Farrell Jr, J. Pigott [et al.] // *Circulation*. - 1989. – Vol. 80. – p. 1216-1221.
136. Pulmonary complications of congenital heart disease / F. Healy, B. Hanna, R. Zinman [et al.] // *Paediatr Respir Rev*. – 2012. – Vol. 13. – p. 10–15.
137. Quantitative cineangiographic analysis of ventricular volume and mass in patients with single ventricle: relation to ventricular morphologies / T. Sano, M. Ogawa, H. Yabuuchi [et al.] // *Circulation*. – 1988. – Vol. 77 (1). – p. 62-69.
138. Rappaport A. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation / A. Rappaport // *Int Rev Physiol*. – 1980. – Vol. 21 (1). – p. 63.
139. Rappaport A. The microcirculatory hepatic unit / A. Rappaport // *Microvasc Res*. – 1973. – Vol. 6. – p. 212–228.
140. Rauch R. Thrombosis of an extracardiac Fontan tunnel: combined treatment of thrombolysis and stenting / R. Rauch, L. Sieverding, M. Hofbeck // *Catheter Cardiovasc Interv*. – 2009. – Vol. 74. – p. 917–919.
141. Reduced pleural drainage, length of stay, and readmissions using a modified Fontan management protocol / N. Pike, C. Okuhara, J. Toyama [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2015. – Vol. 150 (3). – p. 481-487.
142. Reduced pulmonary function in children with the Fontan circulation affects their exercise capacity / I. Matthews, P. Fredriksen, P. Bjornstad [et al.] // *Cardiol Young*. - 2006. – Vol. 16 (3). – p. 261-267.
143. Relationship of patient and medical characteristics to health status in children and adolescents after the Fontan procedure / B. McCrindle, R. Williams, P. Mitchell, [et al.] // *Circulation*. - 2006. – Vol. 113 (8). – p. 1123-1129.
144. Relationship of pulmonary artery size to mortality in patients undergoing the Fontan operation / D. Girod, M. Rice, D. Mair [et al.] // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. – p. 93-96.

145. Reybrouck T. Physical performance and physical activity in grown-up congenital heart disease / T. Reybrouck, L. Mertens // *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* - 2005. – Vol. 12 (5). – p. 498-502.
146. Risk factors for persistent pleural effusions after the extracardiac Fontan procedure / A. Gupta, C. Daggett, S. Behera [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2004. – Vol. 127. – p. 1664–1669.
147. Rockey D. Antifibrotic therapy in chronic liver disease / D. Rockey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — p. 95—107.
148. Rockey D. Noninvasive measures of liver fibrosis / D. Rockey, D. Bissel // *Hepatology.* - 2006. – Vol. 43. – p. 113-120.
149. Ross R. Medical management of chronic heart failure in children / R. Ross // *Am.J. Cardiovasc. Drugs.* – 2001. – V. 1 (1). – p. 37-44.
150. Rules for diagnosis of arterioventricular discordances and spatial identification of ventricles / M. De la Cruz, J. Berrazueta, M. Arteaga [et al.] // *Br Heart J.* – 1967. – Vol. 38. – p. 341–354.
151. Rychik J. Long-term results and consequences of single ventricle palliation / J. Rychik, D. Goldberg, K. Dodds // *Progress in Pediatric Cardiology.* - 2010. - Vol. 29 (1). - p. 19–23.
152. Rychik J. Protein-losing enteropathy after Fontan operation / J. Rychik // *Congenit Heart Dis.* – 2007. – Vol. 2. – p. 288-300.
153. Rychik J. The relentless effects of the Fontan paradox / J. Rychik // *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* - 2016. – Vol. 19 (1). – p. 37–43.
154. Schiavon L. Noninvasive diagnosis of liver fibrosis in chronic hepatitis C / L. Schiavon, J. Narciso-Schiavon, R. de Carvalho-Filho // *World J Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 20 (11). – p. 2854-2866.
155. Selection criteria for Fontan`s procedure / A. Choussat, F. Fontan, P. Besse [et al.] // *Pediatric Cardiology.* Edinburgh: Churchill Livingstone. - 1978. – Vol. 60. - p. 559-566.

156. Sequelae after modified Fontan operation: postoperative haemodynamic data and organ function / R. Kaulitz, I. Luhmer, F. Bergmann [et al.] // *Heart*. – 1997. - Vol. 78 (2). - p. 154–159.
157. Shepherd J. Reflex control of the human cardiovascular system / J. Shepherd, G. Mancia // *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. – 1986. – Vol. 105. – p. 1–99.
158. Specific issues after extracardiac Fontan operation: ventricular function, growth potential, arrhythmia, and thromboembolism / U. Chowdhury, B. Airan, S. Kothari [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2005. - Vol. 80. – p. 665–672.
159. Specific sequelae after Fontan operation at mid- and long-term followup: arrhythmia, liver dysfunction, and coagulation disorders / A. Cromme-Dijkhuis, J. Hess, K. Hahlen [et al.] // *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1993. - Vol. 106 (6). - p. 1126–1132.
160. Spontaneous closure of fenestrations in an interatrial Gore-ex patch: application to the Fontan procedure / J. Pearl, H. Laks, S. Barthell [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 1994. – Vol. 57. – p. 611-614.
161. Successful pregnancy and caesarean section delivery in a patient with single ventricle and transposition of the great arteries / T. Theodoridis, E. Anagnostou, L. Zepiridis [et al.] // *J Obstet Gynaecol*. – 2005. – Vol. 25. – p. 69-70.
162. Sympathetic and vascular dysfunction in adult patients with Fontan circulation / E. Lambert, Y. d'Udekem, M. Cheung [et al.] // *International Journal of Cardiology*. – 2013. – Vol. 167 (4). – p. 1333-1338.
163. Systemic collateral and pulmonary artery stenosis in patients with congenital pulmonary valve atresia and ventricular septal defect / M. McGoon, R. Fulton, G. Davis [et al.] // *Circulation*. – 1977. – V. 56. – p. 473-479.
164. Tam V. Fontan without use cardiopulmonary bypass / V. Tam, B. Miller, K. Murphy // *Ann Thorac Surg*. – 1999. – Vol. 68. – p. 1698-1703.
165. The Fontan circulation: who controls cardiac output? / M. Gewillig, C. Brown, B. Eyskens [et al.] // *Interact Cardiovasc. Thorac Surg*. – 2010. – Vol. 10 (3). – p. 428-433.

166. The Fontan procedure: contemporary techniques have improved long-term outcomes / Y. d'Udekem, A. Lyengar, A. Cochrane [et al.] // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116. – p. 157-164.
167. The lower limit of the pulmonary artery index for the extracardiac Fontan circulation / K. Itatani, K. Miyaji, Y. Nakahata [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2011. – V. 142. – p. 127-136.
168. The modified Fontan procedure and prolonged pleural effusions / C. Mascio, M. Wayment, T. Colaizy [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2009. – Vol. 75 (2). – p. 175-177.
169. The precarious state of the liver after a Fontan operation: summary of a multidisciplinary symposium / J. Rychik, G. Veldtman, E. Rand [et al.] // *Pediatr Cardiol*. – 2012. – Vol. 33. – p. 1001–1012.
170. The size of the pulmonary arteries and the results of the Fontan operation / F. Fontan, G. Fernandez, F. Costa [et al.] // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1989. – Vol. 98. – p. 711-724.
171. Three cases of hepatocellular carcinoma in Fontan patients: review of the literature and suggestions for hepatic screening / D. Josephus, L. Wagenaar, B. Mulder [et al.] // *Int J Cardiol*. – 2016. – Vol. 206. – p. 21–26.
172. Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation / C. Manliot, L. Brandao, J. Kwok [et al.] // *J. Pediatr*. – 2012. – V. 161. – p. 512-519.
173. Thrombus formation after the Fontan operation / P. Coon, J. Rychik, R. Novello [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 2001. – Vol. 71. – p. 1990–1994.
174. Time course of endothelin-1 and adrenomedullin after the Fontan procedure / T. Hiramatsu, Y. Imai, Y. Takanashi [et al.] // *Ann Thorac Surg*. – 1999. – Vol. 68 (1). – p. 169–172.
175. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical

experience / M. de Leval, P. Kilner, M. Gewillig [et al.] // J Thorac Cardiovasc surgery. – 1988. – Vol. 96. – p. 682 – 695.

176. Transarterial embolization for pediatric hepatocellular carcinoma with cardiac cirrhosis / K. Yamada, H. Shinmoto, Y. Kawamura [et al.] // Pediatr Int. – 2015. – Vol. 57. – p. 766–770.

177. Transcatheter closure of fenestration with detachable coils after the Fontan operation / S. Kim, I. Kang, J. Huh [et al.] // Korean Med Sci. - 2006. - Vol. 2. - p. 859-868.

178. Transient elastography: a new noninvasive method for assessment of hepatic fibrosis / L. Sandrin, B. Fourquet, J. Hasquenoph [et al.] // Ultrasound Med Biol. – 2003. – Vol. 29. – p. 1705–1713.

179. Univentricular repair: is routine fenestration justified? / B. Airan, R. Sharma, S. Choudhary [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2000. – Vol. 69. – p. 1900–1906.

180. Use of computational fluid dynamics in the design of surgical procedures: application to the study of competitive flows in cavopulmonary connections / M. de Leval, G. Dubini, F. Migliavacca [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1996. – Vol. 111. – p. 502-513.

181. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection / M. Bonacini, G. Hadi, S. Govindarajan [et al.] // Am. J. Gastroenterol. – 1997. – Vol. 92. – p. 1302-1304.

182. van Praagh R. Nomenclature and classification: Morphologic and segmental approach to diagnosis / R. van Praagh // Pediatric Cardiovascular Medicine. – 2000. – p. 275-288.

183. Ventricular performance before and after Fontan repair for univentricular atrioventricular connection: angiographic and radionuclide assessment / T. Akagi, L. Benson, M. Green [et al.] // J Am Coll Cardiol. – 1992. – Vol. 20. – p. 920–926.

184. What limits cardiac performance during exercise in normal subjects and in healthy Fontan patients? / A. La Gerche, M. Gewillig [et al.] // Int J Pediatr. - 2010. – p. 79-129.

185. When should the hypoplastic right ventricle be used in a Fontan operation? An experimental and clinical correlation / M. Ilbawi, F. Idriss, S. DeLeon [et al.] // Ann Thorac Surg. – 1989. – Vol. 47. – p. 533.
186. Wilkinson J. Anatomy of Functionally Single Ventricle / J. Wilkinson, R. Anderson // World J for Pediatr and Cong Heart Surg. - 2012. – Vol. 3, Iss. 2. - p. 159–164.