

VILNIAUS UNIVERSITETAS

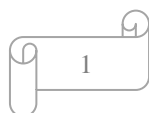
LAURYNAS BEZUŠKA

BENDROS ORGANIZMO
KRAUJOTAKOS FORMAVIMO
VIENU SKILVELIU
CHIRURGINIŲ METODŲ
ANALIZĖ IR OPTIMIZAVIMAS

Daktaro disertacija

Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2017 metai



Disertacija rengta 2012–2016 metais Vilniaus universitete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Vytautas Jonas Sirvydis

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

Mokslinis konsultantas – prof. dr. Virgilijus Tarutis

(Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B).

"Thou Shalt Be Perfect"

„Būk tobulas“

Ištrauka iš Biblijos bei Herbert J. Stern pritaikyta ligoniams su Fontano
kraujotaka

TURINYS

SANTRUMPOS	6
1. ĮVADAS	8
1.1. Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė	8
1.2. Tyrimo tikslas	9
1.3. Tyrimo uždaviniai	10
1.4. Ginamieji teiginiai	10
1.5. Darbo naujumas	11
1.6. Praktinė darbo reikšmė	11
2. LITERATŪROS APŽVALGA	13
2.1. Istorinė raida	13
2.2. Klasifikacija	14
2.3. 10 Fontano įsakų	16
2.4. Epidemiologija	17
2.5. Diagnostika	18
2.5.1. Prenatalinė diagnostika	18
2.5.2. Elektrokardiograma	19
2.5.3. Krūtinės ląstos rentgenograma	19
2.5.4. Širdies echoskopija	20
2.5.5. Širdies ertmių zondavimas	21
2.5.6. Širdies magnetinio rezonanso tomografija	22
2.5.7. Kompiuterinė tomografija	23
2.5.8. Naujausi tyrimo metodai	24
2.6. Klinikiniai simptomai	25
2.7. Natūrali eiga	27
2.8. Chirurginis gydymas	27
2.8.1. Pirmas etapas	28
2.8.2. Antras etapas	29

2.8.3. Trečias etapas	31
2.8.4. Fenestracija	33
2.8.5. Fontano konversija	34
2.8.6. Širdies transplantacija	35
2.9. Vaistai pacientams su vienu funkcionuojančiu skilveliu	35
2.9.1. Prostaglandinas E1	36
2.9.2. Antiagregantai ir antikoagulantai	36
2.9.3. Plaučių vazodilatatoriai	37
2.10. Fontano kraujotakos trūkumai	38
2.11. Komplikacijos po Fontano operacijos	39
2.11.1. Aritmijos	39
2.11.2. Trombembolijos	40
2.11.3. Baltymų netekimo enteropatija	40
2.11.4. Plastinis bronchitas	41
2.11.5. Kepenų nepakankamumas	42
2.11.6. Fontano kraujotakos nepakankamumas	42
2.12. Išgyvenamumo programa	42
2.13. Ateities vizija	43
3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI	45
3.1. Tiriamieji ir jų atranka	45
3.1.1. Pagrindiniai tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai	46
3.1.2. Galima rizika bei žala tiriamiesiems	47
3.2. Operacijos technika	47
3.3. Apibrėžimai	49
3.4. Duomenų statistinė analizė	49
4. REZULTATAI	51
4.1. Sergamumas	52
4.1.1. Pakartotinės Fontano operacijos	53
4.2. Mirštamumas	54
4.3. Fontano operacijų jaunesniems nei 3 metų ligoniams rezultatai ..	57

4.3.1. Sergamumas	60
4.3.2. Mirštamumas	60
4.4. Sėkmingas ūmaus širdies nepakankamumo gydymas	61
4.5. Sėkmingas gimdymas po Fontano operacijos	64
5. REZULTATŲ APTARIMAS	65
6. METODOLOGINIAI TRŪKUMAI	68
7. IŠVADOS	69
8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS	70
9. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS	71
10. DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI	72
11. STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS	73
12. LITERATŪROS SĄRAŠAS	74

SANTRUMPOS

- Ao – aorta
- ATV – apatinė tuščioji vena
- AV – atrioventrikulinis
- CVS – centrinis veninis spaudimas
- DKA – dirbtinė kraujo apytaka
- DP – dešinysis prieširdis
- DPA – dešinė plaučių arterija
- DS – dešinysis skilvelis
- EK – ekstrakardinis
- EKG – elektrokardiograma
- EKMO – ekstrakorporinė membraninė oksigenacija
- EKS – elektrinis širdies stimulatorius
- EtCO₂ – anglies dvideginio kiekis iškvepiant (angl. *end tidal CO₂*)
- F – French, kateterių ir kaniulių skersmens matavimo vienetas
- FiO₂ – įkvėpto deguonies frakcijos koncentracija
- FO – Fontano operacija
- IF – išstūmimo frakcija
- INR – tarptautinis normalizuotas santykis (angl. *international normalized ratio*)
- iPTFE – išplėstas politetrafluoretilenas
- KI – kvartilų intervalas
- KP – kairysis prieširdis
- KPA – kairė plaučių arterija
- KS – kairysis skilvelis
- KSHS – kairiojo skilvelio hipoplazijos sindromas
- NO – natrio oksidas
- PaCO₂ – dalinis anglies dvideginio slėgis arteriniame kraujyje
- PaO₂ – dalinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje
- PAS – plaučių arterijos spaudimas

PKP – plaučių kraujagyslių pasipriešinimas
PKPJ – pilnutinė kavapulmoninė jungtis
RITS – reanimacijos ir intensyviosios terapijos skyrius
SN – standartinis nuokrypis
SPP – skilvelį pavaduojanti priemonė
SpO² – deguonies koncentracija kraujyje
ŠSD – širdies susitraukimo dažnis
TEE – perstemplinė (transezofaginė) echokardiografija
VUL SK – Vilniaus universiteto ligoninė Santaros klinikos
VTV – viršutinė tuščioji vena

1. ĮVADAS

1.1. Tiriamoji problema, darbo aktualumas ir reikšmė

Bendras skilvelis yra reta, bet sudėtinga širdies yda. Šios ydos numanomas paplitimas yra 16–80 atvejų iš 100 000 gyvų gimusių naujagimių [1–2]. Vienas iš dviejų skilvelių gali būti mažesnis, neišsivystęs ar su pakitusiu vožtuvu. Natūrali eiga paprastai nepalanki [3–5]. Net atliekant paliatyvias operacijas istoriškai „geriausias“ trejų metų išgyvenamumas buvo 75 % [6].

Vaikui gimus tik su vienu fiziologiškai funkcionuojančiu širdies skilveliu (kairiuoju, dešiniuoju arba be skilvelių pertvaros), chirurginiu būdu neįmanoma suformuoti įprastos žmogui kraujotakos, kai dešinysis skilvelis stumia kraują į plaučius ir užtikrina plaučių kraujotaką, o kairysis – į likusią kūno dalį, t. y. užtikrina sisteminę kraujotaką. Esant šioms širdies ydoms formuojama bendra organizmo kraujotaka vienu skilveliu [7–9]. Tokios operacijos yra pakopinės, paprastai trijų etapų [10–13]. Galutinis etapas – Fontano operacija [14–17]. Nors pasaulyje ši operacija aprašyta jau 1971 metais [7], tačiau, siekiant palankesnių ankstyvųjų ir vėlyvųjų rezultatų, nuolatos atsiranda šios operacijos naujos modifikacijos bei nauji priešoperaciniai ir pooperaciniai gydymo būdai:

- ekstrakardinis Fontanas [17–18] su fenestracija arba be jos [19–22] dirbtinės kraujo apytakos sąlygomis arba be jos [23–25];

- vėlyvuoju laikotarpiu fenestracijų užkimšimas arba neužkimšimas [26–28];

- sildenafilio, iloprosto ar natrio oksido (NO) dujų naudojimas [29–32].

Taip pat tobulėja ir priešoperacinė, operacinė bei pooperacinė ligonių stebėseną [33–35]. Ieškoma gairių, kuriems ligoniams ir kiek laiko prieš operaciją ir po jos reiktų skirti NO dujas, sildenafilį arba iloprostą [29–32]. Taip pat keičiasi požiūris į laiką, kada reiktų atlikti Fontano operacijas. Šiuo metu, skirtingai negu ankstesniais laikais, Fontano operacijos atliekamos vis jaunesniems ligoniams [36, 37]. Taip bandoma išvengti besiformuojančių venoveninių ir aortopulmoninių kolateralijų, kurios turi neigiamą įtaką tiek

ankstyviesiems, tiek vėlyviesiems rezultatams [38–40]. Diskutuojama, koks laikas yra palankiausias atlikti Fontano operaciją [36, 41–42]. Dabar daug dėmesio kreipiamas ir į vėlyvus rezultatus bei gyvenimo kokybę [43–45]. Svarstoma, kokių specialybių gydytojai turėtų stebėti šiuos ligonius. Kuriami specialūs multidisciplininiai centrai [46]. Nepaisant akivaizdžios pažangos, pacientų su vieno skilvelio kraujotaka gyvenimo kokybė prastesnė už bendros populiacijos [47]. Gana dažnos yra šios specifinės vėlyvosios komplikacijos:

- plastinis bronchitas [48],
- baltymų netekimo enteropatija [48-49],
- aritmijos [50],
- kepenų nepakankamumas [51],
- trombembolija [52],
- limfinės sistemos nepakankamumas [53],
- sumažėjęs kaulų tankis [54],
- sumažėjusi raumenų masė [54, 55],
- Fontano kraujotakos nepakankamumas [56] ir kt.

Tad ir darbo naujumas ir aktualumas yra Fontano operacijų, atliktų Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose (VUL SK), analizė ir apibendrinimas. Surinkti duomenys bus naudojami Fontano ligonių duomenų bazei sukurti, kas yra labai svarbu ilgalaikiai, paprastai visą gyvenimą trunkančiai šių ligonių stebėsenai. Pagal gautus susistemintus rezultatus bus pateikiamos rekomendacijos, kaip galima optimizuoti gydymą ir pagerinti pacientų ligos baigtį ir gyvenimo kokybę. VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre tokių operacijų atlikta beveik 100 – pakankamas kiekis duomenų analizei.

1.2. Tyrimo tikslas

Išanalizuoti VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre atliekamas vieno skilvelio kraujotaką formuojančias Fontano operacijas. Įvertinti jų modifikacijas ir efektyvumą, palyginti ankstyvus ir vėlyvus rezultatus.

Naudojantis statistine programa rasti statistiškai patikimų skirtumų tarp skirtingų grupių ligonių, lyginant ankstyvą ir vėlyvą išgyvenamumą, komplikacijų dažnį, amžių Fontano operacijos metu bei drenų pleuros ertmėse buvimo po operacijos trukmę. Panaudojus Kaplano ir Mejerio metodą nubraižyti suminę numanomą išgyvenamumo kreivę.

1.3. Tyrimo uždaviniai

1. Palyginti skirtingų Fontano modifikacijų ankstyvus ir vėlyvus operacinius rezultatus. Nustatyti šių grupių numanomą suminį išgyvenamumą.

2. Įvertinti Fontano operacijų, atliktų jaunesniems nei 3 metų vaikams, rezultatus juos lyginant su Fontano operacijomis, kurios buvo atliktos vyresniems pacientams.

3. Įvertinti galimų pagalbinės kraujotakos priemonių taikymo efektyvumą esant komplikuotai eigai po operacijų.

4. Įvertinti antikoaguliacijos efektyvumą bei trombozių paplitimą pooperaciniu laikotarpiu, pateikti antitrombinės terapijos rekomendacijas.

5. Pateikti rekomendacijas, kaip būtų galima pagerinti ligos eigą, baigtį bei gyvenimo kokybę po Fontano kraujotakos suformavimo operacijų.

1.4. Ginamieji teiginiai

1. Naudojant ekstrakardinius iPTFE konduitus atliktų Fontano operacijų rezultatai yra geri ir atitinka geriausių pasaulio centrų rezultatus.

2. Fontano operacijos, atliekamos jaunesniems nei 3 metų vaikams, yra saugios. Ankstyvi ir atokūs rezultatai yra geri bei atitinka vyresniems pacientams atliktų operacijų rezultatus.

3. Pleuros ertmių drenavimo trukmė yra reikšmingai trumpesnė ligonių, kuriems Fontano operacijos atliktos jaunesniems nei 3 metai.

1.5 Darbo naujumas

1. *PubMed*, *Cochrane* ir *Web of Science* duomenų bazėse yra tik kelios publikacijos, kuriose skelbiami vėlyvieji Fontano operacijų rezultatai, kai stebėjimo laikotarpis yra daugiau nei 30 metų. Dauguma straipsnių aprašo trumpesnio laikotarpio studijų rezultatus. Šioje disertacijoje pateikiami ilgalaikiai VUL SK stebėjimo rezultatai.

2. Daugumoje centrų nėra vienodos nuomonės, kokio amžiaus pacientams geriausia atlikti Fontano operacijas. VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre daliai ligonių Fontano operacijos atliekamos jaunesniems nei 3 metai. Be to, pateikti rezultatai patvirtino, jog jaunesniame amžiuje atliktų operacijų rezultatai yra geri, o drenai pleuros ertmėse po operacijos išbūna statistiškai patikimai trumpiau.

3. Šiuo metu nėra visuotinai priimtų algoritmų, kokią mechaninę kraujotakos palaikymo priemonę taikyti išsivysčius ūmiam sunkiam širdies nepakankamumui po Fontano operacijos. Mūsų centre sėkmingai taikyta skilvelį pavaduojanti priemonė („Levitronix PediVAS“) galėtų būti geras sprendimas tiek trumpalaikiam širdies nepakankamumo gydymui, tiek ir ilgesniam kraujotakos palaikymui laukiant širdies transplantacijos.

1.6. Praktinė darbo reikšmė

Buvo ištirti ligoniai, kuriems per 31 metų laikotarpį (1985–2015 m.) VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre buvo atliktos Fontano operacijos, įvertinti jų atokūs rezultatai. Tai pirmas tokios trukmės tyrimas Baltijos šalyse. Tyrimo metu nustatyta, jog Fontano operacijos naudojant ekstrakardinį konduitą rezultatai yra geri ir prilygsta geriausių centrų rezultatams. Palyginus Fontano

būdu operuotus ligonius pagal amžių intervencijos metu nustatyta, jog jaunesnio amžiaus ligoniams operacijos gali būti atliekamos saugiai ir jų atokūs stebėjimo rezultatai yra padrašinantys. Taip pat nustatyta, jog operuojant jaunesnius ligonius reikšmingai greičiau pašalinami drenai iš pleuros ertmių. Tai ypač svarbu ligoniams, kuriems yra ryškėjanti cianozė, mažėjantis fizinis krūvis ir nustoja augti svoris. Ankstyvesnė operacija galėtų pagerinti fizinį aktyvumą bei kraujotaką.

Remiantis tyrimo metu surinktais ir apibendrintais duomenimis pateiktos rekomendacijos. Nurodoma, kaip galima patobulinti gydymą ir pagerinti gyvenimo kokybę ligoniams po Fontano operacijų. Tai aktualu mokslinė prasmė bei patiems tiriamiesiems.

2. LITERATŪROS APŽVALGA

2.1. Istorinė raida

Dar 1699 m. Chemineau aprašė širdį, kurią sudarė du prieširdžiai ir tik vienas skilvelis [57]. Nuo to laiko medicininėje bendruomenėje nerimsta diskusijos apie šios ligos kompleksiskumą, pasireiškiantį didele įvairove tiek anatomiškai, tiek fiziologiškai. Šios diskusijos suintensyvėjo atradus dirbtinę kraujo apytaką atliekamoms širdies operacijoms [58]. Atsirado techninės galimybės atlikti preciziškas širdies ydų korekcijas.

1968 m. François Marie Fontanas praktiškai įgyvendino idėją, jog žmogaus organizme kraujas iš sisteminės kraujotakos venų gali būti tiesiogiai nukreiptas į plaučių arterijas be plautinio (paprastai dešiniojo) skilvelio pagalbos [7]. Pradžioje procedūra buvo taikoma triburio vožtuvo atrezijai gydyti. Ji buvo pavadinta autoriaus vardu – klasikine Fontano operacija. Operacijos pagrindiniai etapai yra šie:

- viršutinės tuščiosios venos su dešiniąja plaučių arterija jungties galas su galu (VTV-DPA) suformavimas;
- dešiniojo prieširdžio su kaire plaučių arterija sujungimas panaudojant aortos vožtuvo homotransplantatą (DP-KPA);
- prieširdžių pertvaros defekto užsiuvimas;
- plaučių vožtuvo homotransplantato įsiuvimas tarp apatinės tuščiosios venos ir dešiniojo prieširdžio;
- plautinio kamieno perrišimas.

Dar pats autorius perspėjo, jog ši operacija yra fiziologinis plaučių kraujotakos tėkmės atkūrimas, bet ne anatinė ydos korekcija [7]. Guillermo Kreutzeris aprašė šios operacijos modifikaciją beveik tuo pačiu metu [15]. Jis pasiūlė sujungti dešiniojo prieširdžio ausytę su plautiniu kamieniu. Tokiu būdu lieka išsaugotas plaučių arterijų vientisumas [15]. Ši operacija vadinama Fontano–Kreutzerio arba atriopulmonine Fontano operacija.

Greitai Fontano operacija pradėta taikyti ir kitiems vieno fiziologiškai funkcionuojančio skilvelio defektams gydyti [59]. XX amžiaus 10-ame dešimtmetyje atripulmoninė Fontano operacija buvo pakeista į pilnutinės kavapulmoninės jungties (PKPJ) operaciją, kurios dėka plautinė kraujotaka tapo efektyvesnė ir sumažėjo trombozių rizika [16]. Keli skirtingi šios operacijos variantai buvo pasiūlyti, įskaitant vožtuvinį ar bevožtuvį konduitą, homotransplantato panaudojimą ar net tiesioginę kavapulmoninę jungtį [11]. Šios modifikacijos šoninio kanalo variantą, kaip geresnį pasirinkimą, pagrindė M. R. de Levalis [16]. C. Marcellleti [17] ir A. F. Corno [18] išpopuliarino modifikuotą Fontano operaciją su ekstrakardiniu konduitu. Pastaroji operacija šiuo metu yra labiausiai paplitusi.

2.2. Klasifikacija

Vieno skilvelio širdies klasifikacija iki šiol išlieka debatų objektas. Minimi skirtingi šios ydos apibūdinimai, kaip „vienas skilvelis“, „bendras skilvelis“, „vienas fiziologiškai funkcionuojantis skilvelis“ [60–62]. Nesutarimų atsiranda iš dalies dėl didelės anatomicinės įvairovės ir fakto, jog morfologiškai visiškai vienas skilvelis pasitaiko itin retai. Dažnai kartu randamas ir antras rudimentinis skilvelis, todėl labai paplitęs terminas yra „vienas fiziologiškai funkcionuojantis skilvelis“ [1, 63]. Šis terminas apibūdina didelę širdies ydų įvairovę, kai chirurginiu būdu įmanoma suformuoti kraujotaką tik vienu funkciniu skilveliu, kitais žodžiais, bet kokią širdies ydą, dėl kurios neįmanoma suformuoti dviejų širdies skilvelių kraujotakos. Pagal vyraujanti skilvelį galima skirstyti į dominuojanti kairį arba dominuojanti dešinią variantą (1 lentelė) [60–63]. Kai kurie autoriai [1, 64] siūlo vieno skilvelio variantus suskirstyti į tris tipus:

- kairiojo skilvelio hipoplazijos sindromą (KSHS),
- triburio vožtuvo atreziją,

- visus kitus vieno skilvelio anatominius ir fiziologinius variantus, kaip dvigubas įtekėjimas į kairį skilvelį, mitralinio vožtuvo atrezija ir kt.

Corno, norėdamas palengvinti ydos supratimą bei tolesnių sprendimų priėmimą, pasiūlė skirstyti vieną skilvelį į dvi grupes atsižvelgiant į plaučių kraujotaką:

- ribota plaučių kraujotaka,
- normali plaučių kraujotaka su obstrukcine sisteminė kraujotaka ar be jos [65, 66].

1 lentelė. Vieno fiziologiškai funkcionuojančio skilvelio klasifikacija

Pagal vyraujantį skilvelį		
<i>Dominuojantis dešinysis skilvelis:</i> KSHS, dvigubas įtekėjimas / ištekėjimas į dešinį skilvelį, nesubalansuota visa AV komunikacija, mitralinio vožtuvo atrezija		<i>Dominuojantis kairysis skilvelis:</i> triburio vožtuvo atrezija, dvigubas įtekėjimas / ištekėjimas į kairį skilvelį, nesubalansuota visa AV komunikacija, dešiniojo skilvelio hipoplazijos sindromas ir kt.
Pagal dažnį		
KSHS	Triburio vožtuvo atrezija	Kiti: dvigubas įtekėjimas / ištekėjimas į kairį / dešinį skilvelį, nesubalansuota visa AV komunikacija, plaučių vožtuvo atrezija su hipoplastišku dešiniu skilveliu, vienas gerai išsivystęs skilvelis su heterotaksio sindromu, mitralinio vožtuvo atrezija ir kt.
Pagal kraujotakos tipą		
<i>Ribota plaučių kraujotaka:</i> plaučių vožtuvo atrezija su hipoplastišku dešiniu skilveliu, triburio vožtuvo atrezija, nesubalansuota visa AV komunikacija vyraujant kairiam skilveliui ir kt.		<i>Neribota plaučių kraujotaka:</i> KSHS, dvigubas įtekėjimas į dešinį skilvelį, nesubalansuota visa AV komunikacija vyraujant dešiniajam skilveliui, mitralinio vožtuvo atrezija ir kt.

Išsami klasifikacijos sistema turėtų atsižvelgti į širdies ir kitų organų padėtį (*situs*), ryšį tarp sisteminių ir plaučių venų, atrioventrikulinius (AV) vožtuvus, stambiausias kraujagysles ir skilvelių morfologiją. Dominuojantis

arba gerai išsivystęs skilvelis gali būti kairysis, dešinysis arba tarpinis. Toks skilvelis nėra hipoplastiškas ir į jį atsidaro įtekėjimo vožtuvas iš vieno ar abiejų prieširdžių. Kairysis skilvelis turi santykinai lygią sienelę, smulkias trabekules bei AV vožtuvas paprastai neturi septalinių chordų, tarp įtekėjimo ir ištekėjimo vožtuvų yra fibrozinė tąsa. Dešinysis skilvelis, priešingai, yra su stambesnėmis trabekulėmis, su identifikuojamu moderatoriaus raiščiu ir dažnai turi septalines AV vožtuvo chordas [64]. Atsižvelgiant į AV jungties padėtį, gali būti vienas, dvigubas arba bendras įtekėjimas [67]. Jeigu daugiau kaip 75 % bendro AV vožtuvo atsiveria į vieną skilvelį, tai vadinama bendru įtekėjimu. Dažnai morfologiniai AV vožtuvų požymiai gali būti nepakankami norint atskirti mitralinį vožtuvą nuo triburio vožtuvo. Tokie vožtuvai paprastai apibūdinami kaip kairysis arba dešinysis AV vožtuvas [64].

2.3. Dešimt Fontano įsakų

Fontano operacijos metu suformuota vieno fiziologiškai funkcionuojančio skilvelio kraujotaka ilgainiui pradėta vadinti Fontano kraujotaka [68]. Dar pirmajame šios operacijos įdiegimo dešimtmetyje suformuluoti 10 įsakų, kuriems esant galima tikėtis palankios Fontano operacijos baigties [14]:

1. Amžius >4 metai.
2. Sinusinis ritmas.
3. Normalus sisteminių venų nutekėjimas.
4. Normalus dešiniojo prieširdžio tūris.
5. Vidutinis plaučių arterijos spaudimas <15 mm Hg.
6. Plaučių kraujagyslių pasipriešinimas (PKP) <4 Vudo vienetai/m².
7. Plautinio kamieno ir aortos santykis >0.75.
8. Kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (IF) >0,60.
9. Sandarus mitralinis vožtuvas.
10. Nėra plaučių arterijų susiaurėjimo.

Tobulėjant operacijų technikai bei perioperacinei slaugai, šie įsakai pasidarė ne tokie svarbūs [69]. Palankūs rezultatai tapo įmanomi ir ligoniams, kurie neatitinka griežtų įsakų kriterijų. Fontano operacijos atliekamos ir jaunesniame nei ketverių metų amžiuje ir jų rezultatai yra palankūs [36–37, 42, 70]. Sisteminių venų nutekėjimo anomalijas galima koreguoti taikant dvipuses kavapulmonines (Glenn) jungtis [71]. Dešiniojo prieširdžio tūris nėra svarbus, nes Fontano operacija pakeista į šoninio kanalo arba ekstrakardinio konduito modifikacijas [16–18]. Siauros arba anomalios plaučių arterijos gali būti išplatintos [72]. Nesandarus mitralinis vožtuvas gali būti koreguotas prieš Fontano operaciją ar jos metu [73–74]. Stern, atsižvelgdamas į tai, jog įsakai laikui bėgant vis buvo peržiūrimi, siūlo naudoti tik vieną rekomendaciją: „Būk tobulas“, taip ragindamas nepaliaujamai tobulinti operacijų techniką ir ligonių priežiūrą bei peržengti naujas ribas [69].

2.4. Epidemiologija

Dėl labai retai pasitaikančios ydos ir skirtingų autorių taikomų nevienodų vieno skilvelio apibrėžimų tikslių epidemiologinių studijų trūksta. Gana tiksliai yra įvertintas įgimtų širdies ydų dažnis bendroje populiacijoje – vidutiniškai 8 atvejai 1000-iui gyvų gimusių naujagimių (diapazonas nuo 3 iki 10) [75–79]. Medicininio prieinamumo didėjimas bei tobulėjanti diagnostika leidžia nustatyti daugiau įgimtų širdies ligų atvejų [2, 75]. Papildoma epidemiologinė problema yra ta, jog maždaug trečdalis įgimtų širdies ydų yra diagnozuojamos po naujagimystės laikotarpio ar net suaugusiojo amžiuje [75].

Šiaurės Anglijos regione, kurio populiacija – 2,9 mln. gyventojų (kas atitiktų Lietuvos gyventojų skaičių), atlikta studija [2] nagrinėjo funkciškai vieno skilvelio asmenų populiaciją. Šio tyrimo metu nustatyta, jog vieno fiziologiškai funkcionuojančio širdies skilvelio paplitimas yra 31 atvejis iš 100 000 gyvų gimusių naujagimių. Dažniausia yda buvo KSHS (45 %), antra pagal dažnumą – triburio vožtuvo atrezija (19 %). Kitos vieno skilvelio ydos buvo retesnės: tai dvigubo įtekėjimo skilvelis (12 %), mitralinio vožtuvo

atrezija (6 %) bei visi kiti širdies defektai (18 %). Taip pat nustatytas bendras asmenų su vieno skilvelio fiziologija paplitimas bendroje populiacijoje: vaikų – 16 iš 100 000, o suaugusiųjų – 2 iš 100 000. Remiantis šia studija galima hipotetiškai paskaičiuoti, jog 2016 m. Lietuvoje (gyventojų skaičius ~ 2,9 mln. [80]) turėtų būti 464 vaikai ir 58 suaugusieji, turintys vieną fiziologiškai funkcionuojantį širdies skilvelį.

Gerėjanti perioperacinė slauga ir operacijų metodika pailgina išgyvenamumą [81]. Remiantis populiacijos tyrimais prognozuojama, jog per ateinančią dešimtmetį suaugusių ligonių, turinčių vieną funkcionuojantį skilvelį, padaugės 2 kartus [2, 82].

2.5. Diagnostika

Tikslią vieno skilvelio diagnozę nustatyti gana sunku dėl ydos kompleksiskumo ir įvairovės [1, 64]. Ankstyva prenatalinė diagnozė svarbi tolesniam pacientų kelių etapų diagnostikos priemonių ir chirurginio gydymo taktikos parinkimui [83–85]. Vieno skilvelio diagnozės tikslumas skirtingose šalyse nevienodas. Tai priklauso nuo medicinos sistemos išsivystymo lygio ir patikros programų prieinamumo [63, 86–87]. Tiksliai diagnozei nustatyti remiamasi prenataline echoskopija, elektrokardiograma, širdies echoskopija, krūtinės ląstos rentgenograma, širdies ertmių zondavimu, magnetinio rezonanso ir kompiuterine tomografija bei kitais tyrimais.

2.5.1. Prenatalinė diagnostika

Vaisiaus ultragarsinis širdies tyrimas yra pirmas žingsnis nustatant ir gydant pacientus, turinčius funkcinį vieną skilvelį [83–88]. Šis tyrimas įgalina:

- kaupti žinias apie natūralią įgimtų širdies ydų eiga nėštumo metu,
- potencialiai atlikti terapines ar intervencines procedūras *in utero*,
- užtikrinti saugesnį nėštumą,

- organizuoti perinatalinę stebėseną trečio lygo centruose, kurie turi reikiamos patirties ir įrangos neatidėliotinam gydymui iš karto po gimdymo [83, 89–90].

Diagnozės tikslumas, kai prenatalinę echokardioskopiją atlieka patyrę specialistai, 16–22-ą nėštumo savaitę gali siekti 90 % ir net daugiau [85, 88, 91]. Supaprastintas vaisiaus tyrimas pirmuoju nėštumo trečdaliu galimas net ir 12 gestacijos savaitę [92]. Prenatalinė echoskopija tampa nepakeičiama ankstyvai diagnostikai ir tėvų konsultavimui dėl jų būsimo kūdikio būklės sunkumo bei prognozės. Sudaromas planas dėl ateityje reikalingo gydymo ir intervencijų vietos, laiko ir kompleksiskumo [83–92].

2.5.2. Elektrokardiograma

EKG pakitimai yra laibai įvairūs dėl didelės funkciškai vieno skilvelio įvairovės. Triburio vožtuvo atrezijos atveju EKG specifinė: PR intervalai dažnai normalūs su aukštomis ir plačiomis P bangomis, registruojamas dešiniojo prieširdžio padidėjimas, elektrinės širdies ašies nuokrypis į kairę ir sumažėjęs dešiniojo skilvelio įtampos laipsnis [1, 93]. KSHS atveju EKG matoma dešinės ašies deviacija ir dešiniojo skilvelio hipertrofija, registruojamos mažos r bangos ir gilios S bangos dešinėse derivacijose [1]. Esant dvigubam įtekėjimui į kairį skilvelį, AV laidumas dažnai sutrikęs, PR intervalas pailgėjęs, neregistruojamos Q bangos kairėse derivacijose [94–96]. EKG yra svarbus tyrimas nustatant įvairius ritmo sutrikimus, kurie dažnai pasitaiko tiek prieš chirurginį ar intervencinį gydymą, tiek ir po kiekvieno etapo operacijos formuojant vieno skilvelio kraujotaką [96–97].

2.5.3. Krūtinės ląstos rentgenograma

Krūtinės ląstos rentgenograma svarbi vertinant plaučių arterijų kraujagyslių tinklo pakitimus ir stambių kraujagyslių išsidėstymą [98]. Padidėjęs širdies šešelis atspindi širdies perkrovą tūriu. Dėl plautinio kamieno ir dešinės plaučių arterijos išsiplėtimo dešinys širdies kraštas yra išplatėjęs, kas kartais apibūdinama kaip „krioklio“ vaizdas [64, 99]. Išdidėjęs kairysis širdies

kontūras būdingas dvigubam įtekėjimui į kairį skilvelį [98]. Esant plaučių atrezijai ir sisteminės-plautinės kraujotakos šuntui, plaučių kraujagyslių tinklas gali būti asimetrinis [100]. Krūtinės ląstos rentgenograma yra greitas ir patikimas tyrimas, kai reikia įvertinti skysčių kaupimąsi pleuros ertmėse pooperaciniu laikotarpiu. Ypač tai aktualu po Glenno ir Fontano operacijų.

2.5.4. Širdies echoskopija

Tiksli vieno skilvelio diagnozė gali būti nustatyta atliekant išsamų širdies echoskopijos tyrimą. Širdies echoskopija yra pirmo pasirinkimo santykinai pigus metodas tiriant vieną skilvelį turinčius ligonius. Tai plačiai prieinamas, neinvazinis, neskausmingas ir nežalingas tyrimas, kuris leidžia greitai ir tiksliai nustatyti diagnozę ar atsiradusias komplikacijas tiek naujagimiui, tiek ir suaugusiam pacientui [101]. Tyrimo metu svarbu įvertinti širdies viršūnės poziciją, atrioventrikulinį ryšį bei ventrikulo-arterinę sąsają [64].

Vienas skilvelis paprastai gerai matomas keturių kamerų vaizde. Svarbus diagnostinis rodmuo yra tarpskilvelinės sienos defekto parodymas, kai įtariamas dvigubas įtekėjimas [102]. Esant viengubo įtekėjimo formoms nustatomas vieno skilvelio trūkumas ar neatitikimas tarp skilvelių dydžio, AV vožtuvas atrodo fiksuotas ir sustorėjęs [67]. Spalvotas doplerinis echokardiografinis tyrimas padeda tiksliai įvertinti funkcinis vožtuvų bei širdies ertmių ir stambiųjų kraujagyslių kraujo srovės pakitimus [103].

Dviejų dimensijų (2D) echoskopija suteikia vertingų duomenų apie vožtuvų ligas ir pertvarų defektus, bet riboja kiekybinį skilvelio tūrio ir masės įvertinimą [104]. Trimatė (3D) echokardiografija yra naujas būdas įvertinti vožtuvų morfologiją bei atlikti funkcinį vieno skilvelio ištyrimą [105–106]. Širdies perstemplinė echoskopija (TEE) suteikia puikius vaizdus vertinant Fontano kraujotaką ir širdies funkciją operacinėje, ekstrakardini konduitą ir fenestracijos srovę bei susidariusius krešulius ar vegetacijas širdyje vėlesniu pooperaciniu laikotarpiu [101, 107–108].

Kokybiškų echoskopinių vaizdų gavimas kartais būna problemiškas ligoniams po operacijos ar turintiems anomalią širdies poziciją. Šis tyrimas leidžia ribotai įvertinti skilvelio tūrį ir funkciją pacientams, kurių pagrindinis skilvelis yra dešinysis, dėl pastarojo unikalios geometrijos. Galiausiai, veninio kraujo įtekėjimui ir stambiosioms kraujagyslėms įvertinti dažnai reikia papildomų tyrimų [104, 109–110].

2.5.5. Širdies ertmių zondavimas

Ištobulėjus neinvazinėms diagnostinėms priemonėms (3D echoskopija ar MRT), širdies ertmių zondavimas retai naudojamas tik kaip diagnostikos priemonė. Dabar šio tyrimo metu dažnai kartu atliekamos ir įvairios intervencinės procedūros [111–112]. Širdies ertmių zondavimas yra vartotojui palankus ir realaus laiko širdies invazinis tyrimas. Įvertinama širdies kraujotaka, sisteminės ir plaučių venos, AV ir ventrikulo-arterinės jungtys, skilvelio morfologija ir funkcija, plaučių kraujagyslių pasipriešinimas, aortos lanko kraujotaka ir aorto-pulmoninės ar veno-veninės kolateralės [64]. Tiksliai diagnozei nustatyti zondavimo metu papildomai atliekama 2D ar 3D širdies echoskopija [113].

Ligoniams su funkciniu vienu skilveliu būdingas sisteminės ir plautinės kraujotakos maišymasis skilvelio lygyje. Jei plaučių veninė deguonies saturacija yra 96 % ir yra normali sisteminė kraujotaka, tai arterinė deguonies saturacija atspindi visą plautinę kraujotaką. Paprastai reikšmės $>85\%$ ar $<75\%$ parodo atitinkamai padidėjusią ar sumažėjusią plautinę kraujotaką [114].

Įprastinis širdies zondavimas dar vis naudojamas pacientų tinkamumui įvertinti prieš antrą (Glenn'o jungties suformavimo) ar trečią (Fontano operacijos) etapą [115]. Tyrimo privalumas tas, jog prireikus intervencinė procedūra (pavyzdžiui, kraujagyslių plėtimas ar stentavimas, kolateralinių ar fenestracijos užkimšimas) gali būti atlikta nedelsiant, kai tik nustatoma diagnozė [111]. Šio tyrimo šalininkai teigia, jog tai tikslus metodas subtiliems plaučių kraujagyslių pakitimams atvaizduoti, geriausias plaučių kraujagyslių

pasipriešinimui įvertinti bei anomalios kolateralėms nustatyti, o esant indikacijų – jas užkimšti [116]. Pagrindiniai trūkumai yra jonizuojančioji spinduliuotė, didelė kaina, tik 2D vaizdų rodymas ir tokios galimos komplikacijos kaip kraujagyslių plyšimas ar užsikimšimas [117–118]. Kai kurie autoriai teigia, jog magnetinio rezonanso tomografija (MRT) gali būti tikslus, bet pigesnis ir saugesnis tyrimas [117].

2.5.6. Širdies magnetinio rezonanso tomografija

Širdies MRT tyrimas leidžia įvertinti funkcinį vieną skilvelį turinčių pacientų širdies struktūrą, pagrindinio skilvelio dydį bei funkciją, kraujotaką, kraujo tėkmės pasiskirstymą tarp kairiojo ir dešiniojo plaučio, miokardo audinių edemą, uždegiminius, randinius bei fibrozinus miokardo pokyčius bei juos palyginti įvairiame amžiuje. Taip pat papildomai galima įvertinti kitas patologines būkles – skysčio kaupimąsi perikardo ar pleuros ertmėse, Fontano kraujotakos ar skilvelio trombus [117–118]. Paskelbti ekspertų protokolai su rekomendacijomis, kada yra indikuotinas šis tyrimas pacientams, sergantiems įgimtomis širdies ligomis [119–120].

Svarbiausi MRT diagnostikos privalumai yra jonizuojančios spinduliuotės nebuvimas, tyrimo universalumas, pasirenkant skirtingas vaizdinimo sekas ir audinių kontrastavimo metodikas, bei galimybė atvaizduoti širdį įvairiose plokštumose [117–118, 121]. Tai ypač svarbu jaunesniems pacientams, kuriems atliekant tyrimus su jonizuojančiąja spinduliuote padidėja vėžio rizika. Pabrėžtina, jog vieną skilvelį turintiems pacientams paprastai reikia kelių operacijų ir keliolikos tyrimų [122–123].

Skirtingi MRT vaizdinių būdai diagnostiką padaro tikslesnę. Ekstrakardinę ir intrakardinę anatomiją geriausiai išryškina juodo kraujo vaizdinimo (angl. *black-blood spin echo*) ir šviesaus kraujo vaizdinimo (angl. *bright-blood gradient echo*) MRT [124]. Plaučių ir sisteminės kraujotakos santykiui (Qp:Qs) apskaičiuoti naudojamas greičiu paremtas fazės-kontrasto (angl. *velocity-encoded cine phase-contrast*) MRT [125]. Yra studijų, teigiančių, kad Qp:Qs skaičiavimas remiantis MRT yra netgi tikslesnis už

širdies ertmių zondavimo metu gautus duomenis [125]. 3D magnetinio rezonanso angiografija padeda identifikuoti kolaterales, kraujagyslių stenozes ir bendrą kraujagyslių anatomiją [126]. Kai vertinama kraujotakos tėkmė visomis kryptimis esant 3D režimui, tai vadinama 4 dimensijų (4D) tėkme. Šis režimas svarbus vertinant Fontano kraujotakos subtilius netolygumus ar apskaičiuojant kraujotaką per aortopulmonines kolaterales [127].

Jaunesniems nei 8 metų vaikams paprastai reikalinga sedacija arba anestezija MRT tyrimui atlikti. Nemažai daliai ligonių su funkciniu vienu skilveliu dažnai būtinos įvairios intervencinės procedūros, kai implantuojami feromagnetiniai kraujagyslių kamštukai, spiralės ar stentai. Šie svetimkūniai sukelia artefaktus bei riboja MRT vaizdinimą [128]. Anksčiau MRT tyrimo absoliuti kontraindikacija buvo implantuotas širdies stimulatoriaus [129]. Pastaruoju metu jau gaminami tokie stimulatoriai, kurie leidžia atlikti MRT tyrimus ir pacientams, kurie juos turi [130].

2.5.7. Kompiuterinė tomografija

Daugiapjūvė kompiuterinė tomografija (KT) leidžia labai greitai ir su didele skiriamąja geba gauti vaizdinius. Šis tyrimas gali būti taikomas vertinant širdies anatomines subtilybes visuose vieno skilvelio formavimo etapuose esant priimtinais vaizdų kokybei ir tikslumui. Tai yra patikimas tyrimas ir galimas visiems pacientams, turintiems širdies stimuliatorių, defibriliatorių ar kitą feromagnetinį implantą, kai širdies MRT negalimas arba netikslus [131]. KT leidžia įvertinti biomedicininis svetimkūnius kaip stentus, vožtuvus ar krūtinkaulio vietas. Aortos skenavimo KT yra greitas ir plačiai prieinamas tyrimas. Tam tikrais atvejais dėl užsikimšusių kraujagyslių ar padidėjusios anestezijos rizikos KT tyrimui gali būti teikiama pirmenybė [132].

Dažnai ligoniams su vienu funkciniu skilveliu pasitaiko trachėjos ir bronchų pakitimų, kuriuos galima tiksliai įvertinti KT metodu. Širdies KT angiografija sukuria vaizdus, leidžiančius tirti skilvelio funkciją ir tūrį. Taip pat galima gauti analizei reikalingus 4D tūrio duomenis, kurie koreliuoja, bet mažiau tikslūs palyginti su širdies MRT [133]. Paskutiniai KT patobulinimai

skirti įvertinti funkcinis širdies parametrus, o ne vien anatominius vaizdinius. Naujausi KT būdai leidžia atlikti tyrimą su daug mažesne radiacijos doze: tai EKG kontroliuojamos dozės moduliacijos (*ECG-controlled dose modulation*) KT, EKG sužadinta sekvencinė (*ECG-triggered sequential*) KT ar interaktyvi rekonstrukcija [134].

Širdies MRT ir echokardiografija šiuo metu yra pirmo pasirinkimo tyrimai vertinant pacientus, turinčius funkcinį vieną skilvelį. Pagrindinis KT trūkumas yra jonizuojančioji spinduliuotė, į kurią reikia ypač atsižvelgti, jei tiriami jauni pacientai ir jei tyrimų prireikia gana dažnai [135]. Visgi širdies KT tyrimas teikia papildomos informacijos ir gali būti saugiai bei greitai atliekamas sunkiai negaluojuantiems ligoniams.

2.5.8. Naujausi tyrimo metodai

Funkcinio vieno skilvelio diagnostika šiuo metu yra progresuojanti ir greitai besikeičianti. Atsiranda vis sudėtingesnių ir daug kompetencijos reikalaujančių tyrimų ar jų derinių. Ši pažanga leidžia vis tiksliau ir greičiau įvertinti šiuos ligonius bei taikyti kuo ankstesnį bei veiksmingesnį gydymą.

Viena iš pagrindinių širdies vaizdinimo problemų intervencinių procedūrų metu yra negalėjimas vienu metu pamatyti anatomijos, kateterio ir implantų taikant vieną tyrimo metodą. Neseniai pasiūlytas naujas tyrimas, kai 2D ir 3D echoskopiniai vaizdai suliejami su fluoroskopiniais zondavimo metu gautais vaizdais į vieną ekraną. Tai vadinama vaizdavimo sinteze bei fiksuojama specialia programa „Echonavigator®“ [136].

3D maleto spausdinimas leidžia suplanuoti operaciją iš anksto bei įvertinti širdies anatomiją *ex vivo* [137]. Atliekama KT, MRT ar 3D echoskopija. Paskui duomenys yra apdorojami specialia kompiuterine programa ir širdies ar jos dalies maketas spausdinamas naudojant 3D spausdintuvą. Tokia diagnostika yra svarbi susidūrus su sudėtinga ir nenuspėjama širdies ir jos struktūrų anatomija, pavyzdžiui, iš anksto galima pamatuoti ir paskaičiuoti, kokio dydžio ir formos intrakardinis lopas yra

reikalingas. 3D skenavimas taip pat gali būti naudojamas gydytojų rezidentų mokymo programose [138].

Viso genomo sekos nuskaitymas galėtų padėti greitai nustatyti diagnozę bei nedelsiant taikyti reikiamą gydymą. Tėvai greičiau būtų konsultuojami dėl ligos prognozės. Toks tyrimas galėtų ypač pagerinti naujagimių išgyvenamumą [139].

2.6. Klinikiniai simptomai

Nepriklausomai nuo anatominių vieno skilvelio variantų balansas tarp plaučių ir sisteminės kraujotakos yra svarbiausias dëmuo, kuris lemia simptomų atsiradimo laiką ir tipą. Esant balansuotai kraujotakai simptomai išryškėja vėliau, dažnai po naujagimystės. Tačiau jei yra kritinė plaučių ar sisteminės kraujotakos obstrukcija, simptomai pasireiškia greitai ir dažniausiai naujagimių šoko pavidalu [1]. Paprastai tai sutampa su atviro arterinio latako užsidarymu [83]. Širdies ūžesiai, širdies nepakankamumas arba šokas pasireiškia priklausomai nuo vyraujančios ydos. Dažniausias simptomas yra cianozė [1].

Sunki cianozė būdinga ligoniams, turintiems ryškią, bet ne kritinę plaučių kraujotakos obstrukciją. Širdies nepakankamumas nesivysto ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimas būna normalus. Esant ryškiai sisteminės kraujotakos obstrukcijai, naujagimis yra priklausomas nuo atviro arterinio latako iš dešinės į kairę kraujotakos [64, 140]. Paprastai simptomai pasireiškia dar naujagimystėje. Jei ligonis negydomas, dėl padidėjusio spaudimo ir hipoksijos vystosi miokardo remodeliacija – tūrio ir formos negrįžtami pokyčiai. Vėliau atsiradusi miokardo hipertrofija lemia diastolinės funkcijos ir širdies raumens atsipalaidavimo sutrikimus. Tai gali išprovokuoti nestabilią būklę po Fontano operacijos arba pabloginti ilgalaikę prognozę [68].

Kai yra sisteminės kraujotakos obstrukcijos požymių, sutrinka vystymasis bei ryškėja širdies nepakankamumas dėl padidėjusios plaučių kraujotakos [64]. Kai tik pradeda mažėti plaučių kraujagyslių pasipriešinimas

po gimimo, atsiranda tūrio ir spaudimo perkrova kairiajame prieširdyje, bendrame skilvelyje ir plaučių kraujagyslėse. Ši perkrova padidėja dėl to, kad sumažėja fiziologinis plaučių kraujagyslių pasipriešinimas per pirmas šešias gyvenimo savaites. Kaip pasekmė atsiranda miokardo remodeliacija bei skilvelio sistolinės ir diastolinės funkcijos sutrikimas. Pasireiškia širdies nepakankamumo simptomai. Ilgainiui dėl didelio spaudimo ir padidėjusios kraujotakos vystosi plaučių hipertenzija ir plaučių perfuzija pradeda mažėti. Kai plaučių kraujagyslių pasipriešinimas susilygina su sisteminių kraujagyslių pasipriešinimu, šuntai tarp plaučių ir sisteminės kraujotakos tampa dvikrypčiai. Išnyksta širdies nepakankamumo simptomai, bet ligoniui atsiranda cianozė. Kai tik plaučių pasipriešinimas tampa didesnis už sisteminį, šuntai pakeičia tėkmės kryptį bei vystosi Eizenmengerio sindromo požymiai [141]. Esant funkciškai vienam skilveliui padidėjusi plaučių kraujotaka progresuoja link padidėjusio plaučių kraujagyslių pasipriešinimo ir susidaro situacija, kai Fontano operacija atskiriant sisteminę ir plaučių kraujotaką yra negalima [68].

Pacientai, turintys KSHS, paprastai gimsta laiku ir iš pradžių atrodo sveiki. Dažnai širdies ūžesys neišklausomas arba jis būna nespecifinis. Beveik visiems ligoniams simptomai išryškėja per pirmą gimimo savaitę, kai užsidaro atviras arterinis latakas. Atsiranda cianozė ir sumažėja kraujo spaudimas apatinėse galūnėse. Vystosi acidozė ir šokas. Nedidelei grupei šių ligonių dėl nepakankamos komunikacijos tarp prieširdžių būna sumažėjusi ne tik sisteminė, bet ir plaučių kraujotaka. Šiems pacientams pasireiškia ryški cianozė ir šokas ką tik gimus [140]. Jie paprastai greitai miršta, jeigu neatliekamas kateterinis ar chirurginis prieširdžių pertvaros išdidinimas – septostomija [142].

Triburio vožtuvo atrezijos ir kitų funkciškai vieno skilvelio ydų simptomai kiek švelnesni ir pasireiškimo laikas įvairesnis. Simptomai priklauso nuo sisteminės ir plaučių kraujotakos balanso. Dažniausias simptomas yra cianozė. Triburio vožtuvo atrezijos atveju EKG pakitimai gana specifiški [1].

2.7. Natūrali eiga

Nekoreguoto funkciškai vieno skilvelio prognozė nepalanki. Pastaruoju metu funkciškai vieną skilvelį turinčių pacientų natūralios ligos eigos beveik neįmanoma stebėti, nes šie ligoniai operuojami dar naujagimystėje ar ankstyvoje vaikystėje. Literatūros šaltiniuose galima rasti tik pavienių atvejų, kai neatlikta jokių operacijų [143]. Gana išsamios studijos yra atliktos ir aprašytos anksčiau [4–6, 144].

Vienos didžiausių studijų duomenimis, 70 % pacientų su gerai susiformavusiu vienu kairiu skilveliu mirė iki 16 metų, o metinis mirštamumas sudarė beveik 5 % [5]. Dar nepalankesnė baigtis ligonių, turinčių morfologiškai vieną dešinįjį skilvelį, – tik 50 % šių pacientų išgyveno 4 metus po diagnozės [5]. Dažniausios mirties priežastys buvo aritmijos, širdies nepakankamumas ir staigi nepaaiškinama mirtis. Prognozė esant dvigubam įtekėjimui į kairį skilvelį yra palankiausia. Aprašyta atvejų, kai dėl gerai subalansuotos kraujotakos ligoniai gali išgyventi iki septintojo dešimtmečio [144].

Nepalankiausia natūrali eiga aprašoma ligoniams, turintiems KSHS. Anksčiau visi mirdavo per pirmus gyvenimo mėnesius [3, 145–147]. Retas pacientas išgyvendavo ilgiau ir tik dėl to, jog atviras arterinis latakas likdavo plačiai atviras. Tik 1981 m. W. I. Norwoodas [8] pasiūlė sėkmingą šios ligos gydymą.

2.8. Chirurginis gydymas

Vargu ar rasime kitą medicinos sritį, kur ligonių išgyvenamumas dėl širdies chirurgijos pažangos padidėjo labiau negu ligoniams, turintiems funkciškai vieną skilvelį. Šiuo metu naujagimiams ir vėlesnio amžiaus vaikams atliekamos operacijos pasižymi priimtina rizika ir gerais vėlyvaisiais rezultatais dėl chirurginės technikos, dirbtinės kraujotakos aparatų, vaikų anesteziologijos ir intensyvios terapijos išstobulinimo [148]. Paliatyvi Fontano

kraujotaka pacientui, turinčiam funkcinį vieną skilvelį, paprastai pasiekama etapiškai, dažniausiai reikia trijų etapų operacijų [34].

2.8.1 Pirmas etapas

Pirminio etapo tikslas yra suformuoti laisvą sisteminių ištekėjimą, laisvą sisteminių ir plaučių veninį įtekėjimą ir kontroliuojamą plaučių kraujotaką. Esant padidėjusiai plaučių kraujotakai paprastai atliekama plaučių siaurinimo operacija [149]. Svarbu pažymėti, jog ši chirurginė intervencija gali komplikotis subaortine stenoze [150]. Operacijos metu plautinis kamienas yra apjuosiamas specialia chirurgine juostele ir susiaurinamas iki reikiamo dydžio. Pastaruoju metu siaurinimo diametras dažniausiai nustatomas naudojantis modifikuota Truslerio formule [151].

Kai yra ryški plautinė obstrukcija arba atrezija, pacientams formuojami aortopulmoniniai šuntai. Dažniausiai atliekama modifikuotos Blalocko–Taussig (BT) jungties operacija. Jos metu reikiamo dydžio dirbtinis kraujagyslinis protezas, dažniausiai išplėsto politetraflouroetileno (iPTFE) konduitas, prisiuvamas tarp poraktikaulinės ar brachiocefalinės ir plaučių arterijų. Ankstyvas mirštamumas po šios operacijos išlieka didokas ir siekia apie 10 % [152]. Kaip alternatyvą vis daugiau centrų renkasi intervencinę procedūrą – atviro arterinio latakų stentavimą [153]. Papildomas iššūkis – kai plautinė kraujotaka priklauso tik nuo aortopulmoninių kolateralių. Tokiai būklei koreguoti taikoma sudėtinga ir kartais kelių etapų kolateralių surinkimo (unifokalizacijos) operacija [154].

Pacientams su KSHS pirmajame etape atliekama Norwoodo operacija [8]. Ji atliekama naujagimiui pirmomis gyvenimo dienomis. Šios operacijos tikslas yra panaikinti sistemines kraujotakos ištekėjimo suvaržymą. Plautinis kamienas nukerpamas ties išsišakojimu ir sujungiamas su susiaurėjusia aorta ir jos lanku. Suformuojama viena bendra sistemine kraujagyslė, kuri vadinama neoaorta. Plaučių kraujotaka atkuriamą dviem galimais būdais: modifikuotu BT šuntu arba Sano šuntu. Sano šuntas pavadintas jį išpopuliarinusio japonų chirurgo vardu [155]. Suformuojama kraujagyslinio protezo jungtis tarp

dešiniojo skilvelio ir plaučių arterijos. Modifikuoto BT šunto atveju kraujo srovė į plaučius yra ištisinė. Kartais dėl sumažėjusios sisteminės kraujotakos galimas „vainikinių arterijų apvogimo fenomenas“, nes dėl nuolatinės srovės per šuntą ypač sumažėja diastolinis spaudimas [156]. Sano jungties atveju kraujas į plaučius teka pulsuojančia srove, tai yra labiau fiziologinė kraujotaka. Trūkumas yra tas, jog Sano jungčiai suformuoti reikia atlikti pjūvį dešiniajame vyraujančiame skilvelyje. Formuojasi randas, aplink kurį vystosi fibrozė, sumažėja širdies raumens kontraktiškumas [157]. Po Norwoodo operacijos arterinis ir veninis kraujas bendrajame skilvelyje iš dalies maišosi, dėl to tokių ligonių arterinio kraujo įsisotinimas deguonimi yra mažesnis. Siektina saturacija yra 80 %, jeigu ji didesnė, vadinasi, daugiau kraujo teka į plaučius ir, atvirkščiai, jeigu mažesnė, daugiau kraujo teka į sisteminę apytaką.

Kartais vietoj Norwoodo procedūros atliekama modifikuota Damus–Kaye–Stansel operacija. Ši operacija reikalinga ligoniams, turintiems dvigubą įtekėjimą į kairį skilvelį ar triburio vožtuvo atreziją, kai aorta yra hipoplaziška arba atsišakoja iš hipoplaziško sisteminio skilvelio. Šia chirurgine intervencija suformuojama jungtis tarp perkirpto plautinio kamieno ir kylančios aortos, dažnai reikalingas papildomas lopas [158].

Galima ir pirmo etapo hibridinė procedūra, kai kartu atliekama operacija bei perkateterinė intervencija. Tokiai operacijai atlikti reikalinga brangiai kainuojanti hibridinė operacinė su tam pritaikyta technika. Chirurginiu būdu susiaurinamos abi plaučių arterijos. Ši operacija paprastesnė už Norwoodo, nereikalinga dirbtinė plaučių apykaita. Intervencinės procedūros metu stentuojamas atviras arterinis latakas ir, jeigu reikia, išdidijamas prieširdžių pertvaros defektas [159].

2.8.2. Antras etapas

Antru etapu siekiama sumažinti skilvelio perkrovą tūriu. Dažniausiai atliekamas, kai pacientas yra maždaug 6 mėnesių amžiaus. Jo esmė yra pakeisti į plaučius įtekantį aukšto spaudimo arterinį kraują į žemo spaudimo veninį. Viršutinė vena sujungiama su plaučių arterija, tokiu būdu nukreipiant veninį

kraują iš viršutinės kūno dalies tiesiai į plautinę kraujotaką. Iš apatinės kūno dalies kraujas per aptinę tuščiąją veną vis dar grįžta į širdį ir maišosi. Arterinio kraujo deguonies saturacija tokiems ligoniams būna apie 80 % [34, 156].

Prieš operaciją įvertinama, ar nėra plaučių arterijų ar aortos susiaurėjimų, kurie gali išsivystyti po pirmo etapo operacijos ir dažniausiai būna ties jungčių vietomis. Taip pat ištiriama dominuojančio skilvelio vožtuvo funkcija, ar nėra ryškaus nepakankamumo. Žinoma, jog širdies AV vožtuvo nepakankamumas susijęs su didesniu mirštamumu tarp pirmo ir antro etapo [160]. Pagal poreikį prieš operaciją atliekama širdies echoskopija, MRT ar perkateterinis zondavimas. Jeigu nustatomi pakitimai, jie koreguojami antro etapo metu [34, 161].

Paprastai formuojama dvikryptė Glenno jungtis. Šią operaciją dar 1958 m. pirmasis atliko amerikiečių chirurgas Williamas Glennas [162]. Operacijos metu perkerpama viršutinė tuščioji vena ir jos distalinis galas prisiuvamas prie dešinėsios plaučių arterijos. Taip suformuojama galas su šonu jungtis. Proksimalinė venos bigė užsiuvama, taip pat atidalijama ir lykinė vena (lot. *vena azygos*). Jeigu pirmos operacijos metu buvo suformuota Sano ar BT jungtis, tai ji persiuvamas tam, kad apsaugotų plaučius nuo per didelio kraujo kiekio [156]. Prieš operaciją svarbu įvertinti viršutinės tuščiosios venos anatominius variantus. Kartais būna išlikusi pridėtinė kairė viršutinė vena. Tokiu atveju abi viršutinės venos prisiuvamos prie plaučių arterijų, o tokia jungtis vadinama abipuse dvikrypte Glenno anastomoze. Tokia operacija sudėtingesnė, dažniau pasitaiko komplikacijų [163]. Kai kuriems ligoniams, esant palankesnei vieno skilvelio anatomijai, Glenno jungtis gali būti suformuojama kaip pirminė operacija praleidžiant pirmą etapą [164].

Anksčiau kaip antro etapo variantas buvo atliekama hemi-Fontano operacija. Jos metu viršutinė tuščioji vena buvo neperkerpama, o prisiuvama prie dešinėsios plaučių arterijos kaip šonas su šonu jungtis. Naujausi hemodinamikos tyrimai parodė, jog Glenno jungtis yra efektyvesnė už hemi-Fontano operaciją ir pastaroji procedūra daugelyje centrų šiuo metu neatliekama [165].

Geresniems pooperaciniams rezultatams pasiekti prieš operaciją nustatoma, ar nėra venoveninių arba aortopulmoninių kolateralių. Venoveninės kolateralės pasireiškia cianoze, todėl jos gali būti užkemšamos spiralėmis intervencinės procedūros metu arba jas galima užkimšti atliekant antro etapo operaciją. Aortopulmoninių kolateralių buvimas yra siejamas su ilgesne hospitalizacija dėl užsitęsusio drenažo iš pleuros ertmių. Kai kurie centrai šias kolaterales užkemša [34, 156].

2.8.3. Trečias etapas

Šio etapo operacijos tikslas yra visiškai atskirti sisteminę ir plautinę kraujotaką bei sumažinti cianozę. Kraujas iš sisteminių venų apeinant širdį tiesiogiai nukreipiamas į plaučių arterijas ir plaučius. Paprastai ši operacija atliekama 2–4 metų amžiaus vaikams. Operacijos laikas priklauso nuo simptomų pasireiškimo, ypač cianozės ryškumo [34, 68]. Bendrinio vardu šio etapo operacija vadinama Fontano operacija.

Ši operacija į praktiką įdiegta prieš 45 metus [7]. Per tą laiką buvo pasiūlyta daug modifikacijų, kurias galima skirstyti į tris pagrindines grupes (1 paveikslas):

- atriopulmoninė Fontano operacija,
- šoninio kanalo PKPJ (šoninio kanalo Fontano operacija),
- ekstrakardinė PKPJ (ekstrakardinė Fontano operacija) [34].

Klasikinė Fontano operacija šiuo metu jau nebeatliekama. Vėlyvuojų laikotarpiu šiems ligoniams vystosi ryškus dešiniojo prieširdžio išdidėjimas, o tai lemia padidėjusią trombozių ir ritmo sutrikimo riziką. Be to, krešuliai dešiniajame prieširdyje sukelia progresuojantį plaučių kraujagyslių pasipriešinimo didėjimą dėl lėtinės plaučių mikroembolijos [11].

M. R. de Levalis po intensyvių tyrimų nustatė, jog dėl padidėjusio dešiniojo prieširdžio yra prarandama kraujo tėkmės energija, bei pasiūlė šoninio kanalo PKPJ. Operaciją sudaro trys pagrindinės dalys:

- galo su šonu jungties suformavimas tarp viršutinės tuščiosios venos ir dešinėsios plaučių arterijos,

- prieširdžio viduje esančio sudėtinio šoninio kanalo suformavimas panaudojant užpakalinę dešiniojo prieširdžio sienelę ir dirbtinį lopa.

- Šiuo kanalu kraujo iš apatinės tuščiosios venos nukreipiamas į plaučių arterijas per proksimalinį lopa išplatintą nupjautos viršutinės tuščiosios venos galą [16].

Šios operacijos privalumas yra tas, kad ją galima atlikti esant įvairiems vieno skilvelio anatomijos variantams. Dėl prieširdžio sienelės įtraukimo šoninis kanalas turi augimo potencialą, todėl procedūra gali būti atliekama mažesniems vaikams. Didesnė dalis dešiniojo prieširdžio išlieka žemo spaudimo zonoje, tad sumažėja aritmijų rizika, kraujo tėkmė išekvoja mažiau energijos dėl sumažėjusios turbulencijos bei fiksuojamas minimalus gradientas visose jungtyse. Šoninio kanalo Fontano operacijos trūkumai yra prieširdžio išsipūtimas, daugybinių siūlių nulemtas pooperacinis prieširdžių ritmo sutrikimas, dirbtinės kraujo apytakos ir kardioplegijos būtinybė dėl šoninio kanalo prieširdyje formavimo [11].

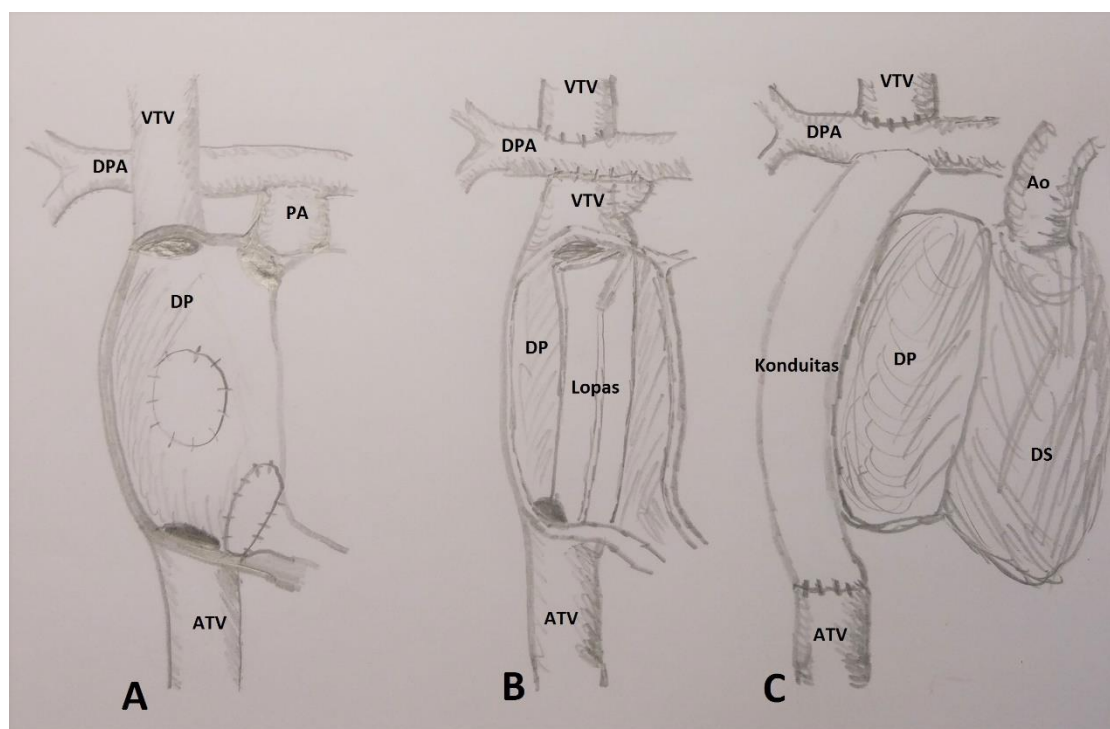
Ekstrakardinei Fontano operacijai panaudojamas ekstrakardinis konduitas, kuris prisiuvamas tarp plaučių arterijos ir apatinės tuščiosios venos. Šiuo metu populiariausias yra iPTFE konduitas [50]. Ši operacija leidžia išlaikyti normalų spaudimą visame prieširdyje, nereikia siūlių prieširdyje, dėl to sumažėja skilvelio išsiplėtimo ir ritmo sutrikimo tikimybė. Operacijai atlikti paprastai nereikia sustabdyti širdies [11]. Ekstrakardinis konduitas negali augti su vaiku, tad procedūra galima atlikti reliatyviai vyresniems vaikams, palyginti su šoninio kanalo variantu. Tarp konduito ir dešiniojo prieširdžio galima suformuoti fenestraciją. Paprastai naudojamas didesnio dydžio konduitas negu apatinė tuščioji vena tam, kad būtų kompensuotas augimo potencialas. Tačiau yra pastebėta, jog konduitas turėtų būti ne daugiau kaip 1,5 karto didesnis už apatinę tuščiąją veną. Kitu atveju padidėja turbulencija ir energijos netekimas [166]. Tipinis konduito skerinis matmuo yra nuo 18 mm iki 22 mm [50].

Tiek šoninio kanalo, tiek ekstrakardinio Fontano operacijų vėlyvieji rezultatai yra geri [167–168]. Ankstyvas mirštamumas yra nuo 0 % iki 11 % be reikšmingo skirtumo tarp dviejų grupių [168–170]. Nauja metaanalizės studija

parodė, jog ligoniams su šoniniu kanalu reikšmingai dažniau išsivysto vėlyvi ritmo sutrikimai, palyginti su ekstrakardinio Fontano grupe [171].

Fontano operaciją galima atlikti ir nenaudojant dirbtinės kraujo apytakos. Teoriškai tai turėtų minimizuoti sisteminį uždegimo atsaką, padėtų išvengti skilvelio perkrovos tūriu bei sumažinti trombocitų ir krešėjimo faktorių išekvojimą [23]. Pavieniai autoriai yra paskelbę, jog be dirbtinės kraujo apytakos galima atlikti visus tris Fontano kraujotakos formavimo etapus [24–25]. Visgi šiuo metu daugelyje centrų Fontano operacija atliekama naudojant dirbtinę kraujo apytaką.

1 paveikslas. A – atriopulmoninis Fontanas, B – šoninis kanalas, C – ekstrakardinis Fontanas



2.8.4. Fenestracija

Pirmas fenestraciją atliko dar G. Kreutzeris, kuris savo pirmoje operacijoje formuodamas atriopulmoninę Fontano kraujotaką sąmoningai paliko 6 mm dydžio prieširdžių pertvaros defektą [15]. Toks šunto palikimas arba suformavimas tarp Fontano plautinės ir sisteminės kraujotakos vėliau

pradėtas vadinti fenestracija [19–22]. Ji sumažina didelės rizikos ligonių mirštamumą ir sergamumą ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu [20, 22]. Kai kurie autoriai teigia, jog fenestracija gali būti naudinga net ir vėlesniu laikotarpiu, nes padidina širdies minutinį tūrį ir sumažina vėlyvų aritmijų atsiradimo tikimybę [21].

Vis dėlto fenestracija pasižymi ir šalutiniu poveikiu – mažesne arterinio kraujo deguonies saturacija, paradoksinės embolizacijos rizika ir dažniausiai reikalinga pakartotine intervencija [20, 172]. Anksčiau fenestracija buvo atliekama rutiniškai [20–22]. Pastaruoju metu fenestraciją siūloma atlikti selektyviai ligoniams, kurie turi nustatytus padidėjusios rizikos veiksnius [11, 19, 173]: išaugusį plaučių kraujagyslių pasipriešinimą, padidėjusį transpulmoninį gradientą, sutrikusią sisteminio skilvelio funkciją, taip pat pacientams, kuriems Fontano operacijos metu reikia kartu atlikti papildomą procedūrą (pavyzdžiui, AV vožtuvo plastiką, povožtuvinės stenozės rezekciją ir kt.) [11]. Vieno išsamaus Kanadoje atlikto tyrimo duomenimis, fenestracijos, paliktos daugiau kaip 6 mėnesius, padidina mirties, Fontano kraujotakos nepakankamumo ar komplikacijų riziką [174].

2.8.5. Fontano konversija

Pastebėta, jog ligonių, kuriems buvo suformuota atriopulmoninė Fontano kraujotaka, būklė vėlyvuojų laikotarpiu blogėja. Širdies ritmo sutrikimus ir krešulių formavimąsi lemia besiplečiantis dešinysis prieširdis. Buvo pasiūlytas šios problemos sprendimas – atriopulmoninę Fontano kraujotaką pakeisti į PKPJ variantą, suformuojant ekstrakardinį konduitą arba šoninį kanalą [175–177]. Tokia procedūra pavadinta Fontano konversija.

Po šios operacijos pagerėja Fontano veninė kraujotaka, nustoja plėstis dešinysis prieširdis, kas lemia mažesnę trombozės ir aritmijos riziką [175–179]. Dažnai konversijos metu papildomai atliekamos ritmo atkūrimo chirurginės procedūros arba resinchronizacijos terapija implantuojant širdies stimuliatorių [178–180]. Mavroudis su kolegomis vienas iš pirmųjų pasiūlė Fontano konversijos procedūrą [177]. Šios procedūros metu klasikinės Fontano

operacijos variantas buvo pakeistas į ekstrakardinio Fontano su konduitu kraujotaką. ATV buvo sujungta su ekstrakardiniu konduitu galas su galu, pastarąjį prisiuvant galas su galu prie kairės plaučių arterijos, o VTV-DPA jungtis prisiūta šonas su šonu prie to paties konduito [177].

Šiuo metu diskutuojama, kada geriausia atlikti Fontano konversiją. Reikia atsižvelgti ir į tai, jog ši procedūra pasižymi gana dideliu mirštamumu. Skirtingų autorių duomenimis, jis gali būti nuo 1 % iki 14 % [177, 181–184]. Ankstyvų komplikacijų dažnis gali siekti daugiau kaip 50 % [183]. Kita vertus, atlikus konversiją anksčiau, rezultatai yra geresni, ligonis gali išgyventi 10 metų ir daugiau [184]. Apisprendimą galėtų pagrįsti kardiopulmoninio testo atlikimas [185].

2.8.6. Širdies transplantacija

Širdies transplantacija išlieka Fontano kraujotakos sukūrimo ar Fontano kraujotakos nepakankamumo gydymo alternatyva [186]. Paprastai transplantacija paliekama kaip galimybė esant sunkiam vyraujančio skilvelio funkcijos nepakankamumui arba esant vidutinio sunkumo ar ryškiam triburio vožtuvo nepakankamumui vaikams, turintiems kairiojo skilvelio hipoplazijos sindromą [156]. Ligoniams po Fontano operacijos transplantacija yra didelės rizikos dėl prieš tai buvusių daugybinių intervencijų ir organizmo pakitimų, nulemtų Fontano kraujotakos. Visgi naujausi duomenys yra padrąsinantys – tokių ligonių penkerių metų išgyvenamumas po transplantacijos gali siekti 70 % [187].

2.9. Vaistai pacientams, turintiems vieną funkcionuojantį skilvelį

Ligoniai su funkcionuojančiu vienu skilveliu priversti visą gyvenimą vartoti medikamentus. Daugiausia skirtingų vaistų reikia pirmaisiais gyvenimo mėnesiais. Pacientai, po pirmo etapo operacijos išleidžiami namo paskiriant dažnai ir 6 skirtingus preparatus per dieną. Tai kardiologiniai (aspirinas, mažos molekulinės masės heparinas, digoksinas, kaptoprilis, enalaprilis, furozemidas,

spironolaktonas), tiek ir nekardiologiniai vaistai (antibiotikai, protono pompos inhibitoriai, ranitidinas, analgetikai ir kt.) [188].

Fontano kraujotakos formavimo skirtingais etapais skiriami plaučių vazodilatatoriai (kaip NO dujos, sildenafilis, iloprostas), kurie tampa svarbūs ir vėlyvuojų laikotarpiu, kai pradeda ryškėti Fontano kraujotakos nepakankamumas [29–32]. Dėl padidėjusios krešulių susidarymo rizikos svarbią vietą užima antiagregantai (aspirinas) ir antikoagulantai (heparinas, vitamino K antagonistai) [189]. Toliau aptariami svarbiausi vaistai, skirtini pacientams, turintiems vieną funkcinį skilvelį.

2.9.1. Prostaglandinas E1

Prostaglandinas E1 skiriamas infuzija į veną iškart po gimimo naujagimiams, kurių kraujotaka priklauso nuo atviro arterinio latako, jau daugiau kaip 40 metų [190]. Būdingiausias pavyzdys yra kairiojo skilvelio hipoplazijos sindromas. Priešingu atveju tokiems naujagimiams vystosi hipoksija ir metabolinis šokas. Šie medikamentai neleidžia užsidaryti latakui, kas stabilizuoja paciento būklę ir leidžia tinkamai pasiruošti bei aptarti pirmo etapo gydymą. Didelės prostaglandinų dozės (50–100 ng/kg/min.) dažnai sukelia tokias nepageidaujamas reakcijas kaip hipotenziją, kvėpavimo nepakankamumą, karščiavimą, viduriavimą ar konvulsijas [191–192]. Neretai naujagimius reikia intubuoti. Pastaruoju metu šio medikamento skiriamos mažesnės dozės (10–20 ng/kg/min.), kurios lygiai taip pat efektyviai išlaiko atvirą lataką, bet sukelia mažiau šalutinių reakcijų [193].

2.9.2. Antiagregantai ir antikoagulantai

Krešėjimą slopinantys medikamentai svarbūs pacientams, turintiems vieną funkcinį skilvelį. Jie skiriami visais chirurginiais etapais siekiant išvengti krešulių sukeliama insulto ar lėtinės plaučių embolijos rizikos. Intraveninis nefrakcionuotas heparinas skiriamas tam, kad sumažėtų trombozių rizika prieš pat operaciją ar ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu. Po pirmo etapo ypač

svarbi trombozių profilaktika ligoniams, kuriems yra suformuotas dirbtinis šuntas (Sano arba modifikuotas BT šuntas) [155–156].

Pirmaisiais amžiaus mėnesiais pasirenkamas aspirinas dėl mažesnio šalutinio poveikio bei paprastesnio dozavimo [194]. Kai kurie centrai norėdami užtikrinti trombozių profilaktiką skiria mažos molekulinės masės hepariną [195]. Dažniausiai iš vitamino K antagonistų vartojamas varfarinas, kurio dozė titruojama pagal INR. Šis vaistas skiriamas trombozių profilaktikai konservatyvesniuose centruose po trečio etapo Fontano operacijos [196]. Dalis centrų po Fontano operacijos renkasi aspiriną [194]. Kai kurie centrai ankstyvuojamu pooperaciniu laikotarpiu (3–12 mėn.) skiria antiagregantą ir antikoagulantą, o vėliau – tik aspiriną [197–198]. Prospektyviųjų varfarino ir aspirino lyginamųjų studijų trūksta. Metaanalizės ir retrospektyviosios studijos parodė, jog aspirinas ar varfarinas reikšmingai sumažina tromboembolijų dažnį ir abiejų vaistų efektyvumas yra panašus [199–201]. Pacientai, kuriems suformuota atriopulmoninė Fontano kraujotaka ar nustatytos aritmijos, turi didesnę tromboembolijų riziką. Jiems rekomenduojama skirti varfariną [202].

2.9.3. Plaučių vazodilatatoriai

Vieni iš kertinių veiksnių, lemiančių Fontano kraujotakos efektyvumą, yra plaučių arterijos spaudimas ir PKP. Suformavus Fontano kraujotaką nelieka pulsuojančios plaučių kraujo tėkmės, kuri svarbi endogeniniam NO išsiskyrimui. Plaučių vazodilatatoriai, kaip NO, prostaglandinas I₂ (iloprostas), endotelino receptorių antagonistai (bosentanas) ir fosfodiesterazės-5 inhibitoriai (sildenafilis), gali efektyviai sumažinti plaučių kraujagyslių pasipriešinimą ir spaudimą [29, 31–32, 203].

Sildenafilis reikšmingai sumažina PKP, padidina fizinį pajėgumą ir pagerina NYHA funkcinę klasę ligoniams prieš antrą ir trečią Fontano kraujotakos formavimo etapą ir po šių operacijų [204]. NO gali efektyviai pagerinti plaučių kraujotaką ūmiu [205] ir vėlyvuojamu laikotarpiu [206]. Ligoniams po Fontano operacijos, esant sutrikusiam funkciniam pajėgumui, tik viena inhaliuojamo iloprosto dozė gali reikšmingai padidinti maksimalų

deguonies pulsą ir fizinį aktyvumą [29]. Vieno atsitiktinių imčių, dvigubai aklo, placebo kontroliuojamu tyrimo duomenimis, bosentanas pagerina fizinį pajėgumą, ištvermę ir funkcinę NYHA klasę be ryškaus šalutinio poveikio pacientams po Fontano operacijos [207].

2.10. Fontano kraujotakos trūkumai

Fontano kraujotaka buvo sukurta gydyti mėlynąsias, arba cianozines, širdies ydas, kai plaučių ir sisteminė kraujotaka maišosi. Atskyrimas šių dviejų kraujotakos ratų iš esmės pagerina audinių įsotinimą deguonimi. Tačiau dar Fontanas nurodė, jog ši kraujotaka yra paliatyvi ir ydos nepanaikina [7]. Ilgainiui pradeda ryškėti vėlyvos komplikacijos.

Žemo spaudimo plaučių kraujotaka vyksta be dešiniojo skilvelio išstūmimo jėgos, pasikliaujama nesusiaurėjusiomis suformuotomis jungtimis ir mažu pasipriešinimu. Laikui bėgant didėja sisteminis veninis spaudimas, dėl to mažėja minutinis širdies tūris, ypač fizinio krūvio metu. Vystosi ydingas ratas dėl mažėjančio arterinio ir didėjančio veninio spaudimo [208].

Fontano kraujotakos nepakankamumas pasireiškia dėl trijų skirtingų mechanizmų. Pirmas yra skilvelio disfunkcija, kuri vystosi greičiau, jei yra AV vožtuvo nesandarumas ar stenoze. Esant tik vienam funkcionuojančiam skilveliui šis turi dirbti už du. Antra priežastis yra sisteminės komplikacijos, kurios atsiranda greičiau esant cianozei. Dėl sisteminės veninės hipertenzijos sutrinka kepenų funkcija. Dėl pasyvesnės veninės kraujotakos ir svetimkūnių gali susidaryti krešulių. Manoma, jog mažesnė deguonies saturacija žarnyne gali sukelti baltymų netekimo enteropatiją. Trečia priežastis yra lėtinis būklės blogėjimas. Ligonį, turinčių funkcinį vieną skilvelį, fizinis pajėgumas yra mažesnis ir kiekvienais metais toliau mažėja. Sulaukusio 30 metų amžiaus paciento fizinis pajėgumas pasiekia kritinę ribą, labai padaugėja sveikatos sutrikimų ir padidėja hospitalizacijų dažnis [209].

2.11. Komplikacijos po Fontano operacijos

Ankstyvieji rezultatai po Fontano operacijų yra geri arba puikūs dėl patobulėjusios operacijų technikos ir intensyvios slaugos [33–35]. Mirštamumas tėra 5 % ir mažiau [19, 23, 30]. Kai kurie autoriai yra paskelbę ir 100 % ankstyvą išgyvenamumą [210–211]. Visgi ankstyvuojų laikotarpiu pasitaiko komplikacijų. Dažniausiai pasireiškia kraujavimas, ilgai besitęsiantis drenažas iš pleuros ertmių, ritmo sutrikimai, ūminis širdies nepakankamumas, diafragmos parėzė, neurologinės komplikacijos ir kt. [33–35, 210–211].

Viena iš sunkesnių sergamumą skatinančių komplikacijų yra ūminis širdies nepakankamumas. Sunkiam nepakankamumui gydyti kartais tenka prijungti skilvelį pavaduojantį prietaisą kaip tiltą į pasveikimą arba į transplantaciją. Tokie prietaisai gali būti su oksigenatoriumi (ekstrakorporinė membraninė oksigenacija – EKMO) arba be jo (mechaninė skilvelį pavaduojanti priemonė – SPP). Šiuo metu labiausiai paplitusi mechaninė širdį pavaduojanti priemonė yra „Levitronix“ sistema [212–213].

Pagerėjus ankstyvam išgyvenamumui dabar pagrindinis dėmesys telkiamas į vėlyvas komplikacijas, kurių dažnis išlieka gana didelis. Vėlyvuojų laikotarpiu gali išsivystyti aritmijos, trombembolija, baltymų netekimo enteropatija, plastinis bronchitas, kepenų nepakankamumas, Fontano kraujotakos nepakankamumas.

2.11.1. Aritmijos

Kraujotakai, kurių palaiko tik vienas efektyvus skilvelis, labai svarbus sinusinis ritmas. Pasireiškę ritmo sutrikimai labai pablogina gyvenimo kokybę ir padidina mirties riziką [50]. Po Fontano operacijos dažniausia yra prieširdinė „reentry“ tipo tachikardija, kuri vėlyvuojų laikotarpiu gali pasireikšti daugiau nei 40 % ligonių [50, 214]. Atriopulmoninės Fontano kraujotakos atveju ritmo sutrikimai anksčiau ar vėliau išsivysto visiems ligoniams [50].

Ritmo sutrikimui atsirasti yra reikšmingi ir kiti veiksniai: vyresnis amžius Fontano operacijos metu bei ilgesnis laiko tarpas tarp operacijų etapų,

AV vožtuvo nesandarumas ir heterotaksio sindromas [50, 214–215]. Dažnai aritmijos simptomų pacientai nejaučia, todėl svarbu reguliariai juos stebėti. Skilvelinės aritmijos retesnės, bet jos gali lemti didelę staigios mirties riziką [216]. Rekomenduojama ritmą atkurti. Dalis autorių siūlo ritmo atkūrimo chirurgines ar intervencines procedūras, jei reikia, kartu su resinchronizacijos terapija [178–180, 217–218].

2.11.2. Trombembolijos

Trombų susidarymą skatina sumažėjęs širdies minutinis tūris, pakitusi veninė kraujotaka, formuojantys kraujotaką dirbtiniai protezai, konduito stenozė, rudimentinis skilvelis be ištekėjimo angų, plautinio kamieno persiūtos ertmės, sutrikęs ritmas ar krešėjimo sistemos sutrikimai [52]. Didžiausia trombozės rizika yra ankstyvuoju pooperaciniu laikotarpiu ir pirmais metais po Fontano operacijos [219–220]. Remiantis daugiacentre studija paskaičiuota, jog trombembolijų dvejų metų rizika yra 23 % [189].

Dažniausiai trombai susidaro sisteminiame veniniame prieširdyje ar plautiniame veniniame kanale. Didesnė rizika krešuliams susidaryti dėl turbulentinės srovės būdinga atriopulmoninei Fontano kraujotakai [215]. Patikimų trombembolijos skirtumų lyginant šoninio kanalo ir ekstrakardinio Fontano operacijas nenustatyta [52]. Palikta atvira fenestracija gali lemti paradoksinę embolizaciją [20]. Firdouse su kolegomis apžvalginame straipsnyje trombozių profilaktikai siūlo skirti varfariną pirmus metus po operacijos, o po metų, jei nėra papildomų rizikos veiksnių, rekomenduoja aspiriną. Esant padidėjusiai rizikai autoriai siūlo tęsti varfariną [52].

2.11.3. Baltymų netekimo enteropatija

Baltymų netekimo enteropatija yra specifinė Fontano kraujotakai sunkiai gydoma vėlyva komplikacija. Sumažėja bendras baltymų ir albuminų kiekis kraujyje dėl padidėjusio jų netekimo per žarnyno gleivinę [48]. Vystosi periferinė edema, ascitas, skysčio kaupimasis pleuros ertmėse, nes sumažėja onkotinis slėgis kraujagyslėse. Sutrinka kalcio apykaita, krešėjimo bei

imuninės sistemos. Dažniausiai pacientai skundžiasi kojų ir pilvo srities tinimu, kartais atsiranda viduriavimas. Ši būklė gali atsirasti staiga arba progresuoti iš lėto. Simptomai paūmėja virusinių infekcijų metu [48].

Alfa-1-antitripsino kiekio padidėjimas išmatose yra auksinis šios enteropatijos diagnostikos standartas [209]. Ligos priežastis iki galo nenustatyta. Įtakos turi sumažėjusi virškinamo trakto kraujotaka ir deguonies įsisotinimas dėl padidėjusio sisteminio veninio spaudimo ir sumažėjusio širdies minutinio tūrio [221]. Nustatyti rizikos veiksniai: vyraujantis dešinysis skilvelis, pailgėjęs skysčių kaupimasis pleuros ertmėse po operacijos, papildomos širdies operacijos neskaiciuojant trijų etapų procedūrų [48].

Šiai būklei gydyti skiriama dieta su didesniu baltymų kiekiu, budesonidas, sildenafilis, daugkartinės intraveninės albuminų infuzijos, diuretikai [48, 222–223]. Šiuo metu tyrimais paremto veiksmingo gydymo nėra [48]. Naujai aprašytas metodas – chirurginė limfinio krūtininio latako dekompresija – teikia vilčių [49].

2.11.4. Plastinis bronchitas

Plastinis bronchitas – tai specifinis bronchų uždegimas, kuriam būdingi tipiški tvirti lipnūs besišakojantys skrepliai. Užkemšami kvėpavimo takai, vystosi kvėpavimo nepakankamumas. Tai reta komplikacija, aprašoma 1–2 % po Fontano operacijos. Dėl segmentinių kvėpavimo takų užkimšimo gali vystytis segmentinė atelektazė. Būdingas dusulys, produktyvus lėtinis kosulys atkosėjant tipišku skrepliu. Liga ūmiau pasireiškia žiemą [48]. Ši liga siejama su padidėjusiu veniniu spaudimu ir baltymų išsiskyrimu bronchuose.

Gydymui taikomi inhaliatoriai (su albuteroliu, budesonidu, audinių plazminogeno aktyvatoriumi ar hipertoniiniu tirpalu), intensyvi krūtinės ląstos fizioterapija, geriamieji steroidai. Literatūros šaltiniuose aprašomi sėkmingi gydymo atvejai stentuojuojant susiaurėjusias plaučių arterijas ar suformuojant fenestraciją [224]. MRT limfangiografija – naujas tyrimo ir gydymo būdas plastiniam bronchitui gydyti, Ją atliekant selektyviai embolizuojamos

kolateralinės limfagyslės [225]. Kaip paskutinio pasirinkimo gydymas siūloma širdies transplantacija [209].

2.11.5. Kepenų nepakankamumas

Kepenų venų spaudimas po Fontano operacijos gali būti 3–4 kartus didesnis. Toks spaudimas paprastai būna pacientams su ryškiu širdies nepakankamumu. Ilgainiui pasireiškia kepenų parenchimos pokyčiai, kepenų fibrozė, cirozė ir galiausiai gali išsivystyti kepenų adenoma ir hepatoceliulinė karcinoma [226]. Įprasti kepenų funkcijos tyrimai nespecifiški. Dažnai būna šiek tiek padidėjusi bilirubino koncentracija. Pakitimai koreliuoja su trukme po Fontano operacijos, širdies minutiniu tūriu ir centriniu veniniu spaudimu [209]. Ankstyvus parenchimos pokyčius galima nustatyti atliekant kepenų echoskopiją [227]. Kepenų MRT elastografija yra naujas jautrus ir tikslus neinvazinis tyrimas kepenų fibrozei įvertinti [228]. Sunkiam kepenų nepakankamumui gydyti gali būti atlikta širdies ir kepenų transplantacija [229].

2.11.6. Fontano kraujotakos nepakankamumas

Ilgainiui dėl pirmiau minėtų komplikacijų vystosi viso organizmo organų lėtinis nepakankamumas, kas galiausiai lemia Fontano kraujotakos sutrikimą. Paprastai tai trunka kelis dešimtmečius. Vienintelis gydymo būdas yra širdies arba širdies ir kepenų transplantacija [209, 229]. Fontano kraujotakos nepakankamumo vystymąsi būtų galima suskirstyti į dvi grupes: sisteminio skilvelio nepakankamumo ir dešinėsios širdies nepakankamumo. Pirmuoju atveju sutrinka širdies kaip pompos funkcija. Antruoju atveju vystosi ascitas, periferinė edema, kepenų nepakankamumas, baltymų netekimo enteropatija ir kitos komplikacijos [230].

2.12. Išgyvenamumo programa

Po Fontano operacijos ligoniai visą gyvenimą gyvena turėdami suboptimalų širdies minutinį tūrį. Jie gali neatpažinti palaipsniui atsirandančių

simptomų ar silpstančios funkcinės būklės, kol sveikata smarkiai pablogėja. Nėgana to, subtilius hemodinamikos sutrikimus sunku įvertinti įprastais tyrimais, reikalingi patyrę specialistai. Dėmesys turėtų būti kreipiamas į fizinio pajėgumo sumažėjimą, naujai atsiradusi ar stiprėjanti širdies ūžesį, kepenų ar širdies padidėjimą rentgenogramoje. Objektyviau įvertinti būklę padėtų širdies echoskopija, EKG, KT ar MRT, širdies ertmių zondavimas, kardiopulmoninis tyrimas. Svarbus prognostinis rodiklis yra maksimalaus deguonies įsisavinimo (VO_2 max) įvertinimas [209].

Nepavėluotas komplikacijų gydymas gali reikšmingai pagerinti šių ligonių gyvenimo kokybę bei prognozę, atitolinti transplantaciją. Kuriamos ilgalaikio pacientų stebėjimo programos, multidisciplininiai centrai. Siekiant kompetentingai padėti ligoniams po Fontano operacijų vėlyvučiu laikotarpiu, reikia bendradarbiauti su kitų specialybių gydytojais – gastroenterologais, endokrinologais ir pulmonologais. Tokiuose centruose pacientas galėtų būti apžiūrėtas kelių subspecialistų, kurie po bendro aptarimo galėtų rekomenduoti optimalų gydymą [46].

Goldberg su bendraautorais [46] aprašo įsteigtą išgyvenamumo programą, kurioje aktyviai bendradarbiauja minėtų specialybių gydytojai. Fontano kraujotaką turintys ligoniai sistemingai stebimi. Jiems atliekami planiniai tyrimai nustatytu dažniu. Širdies echoskopiją ir EKG rekomenduojama atlikti kartą per metus, Holterio monitoringą ir fizinio krūvio mėginį – kas 2–3 metus, širdies ertmių zondavimą, MRT ir kepenų biopsiją – praėjus 10 metų po Fontano operacijos. Autorių nuomone, tik laiku ir tiksliai diagnozavus ligą galima paskirti reikalingą gydymą bei pagerinti ligonių sergamumo ir mirštamumo rodiklius.

2.13. Ateities vizija

Fontano kraujotaką turinčių suaugusiųjų populiacija ateityje didės [2, 82]. Fontano kraujotakos nepakankamumo gydymas atliekant širdies transplantaciją reikalaus papildomų donorų, kurių jau dabar trūksta. Tad šis

pasirinkimas daugeliui ligonių bus neprieinamas. Viena iš efektyvių ateities galimybių yra Fontano operacijos ketvirtas etapas – likimo terapija. Tokiems pacientams galėtų būti prijungtas dešinės pusės subpulmoninis skilvelį pavaduojantis prietaisas [231].

3. TIRIAMIEJI IR TYRIMO METODAI

3.1. Tiriamieji ir jų atranka

Tyrimas atliktas 2012–2016 m. Vilniaus universiteto ligoninėje Santaros klinikose. Tyrimui atlikti 2014 m. birželio 10 d. gautas Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto pritarimas Nr. 158200-14-734-250. Valstybinė duomenų apsaugos inspekcija 2014 m. rugsėjo 9 d. išdavė leidimą Nr. 2R-4482 (2.6-1) atlikti asmens duomenų tvarkymo mokslinio medicininio tyrimo tikslu veiksmus.

Tai stebimoji nerandomizuota retrospektyvioji ir prospektyvioji monocentrinė studija, atlikta VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre. Kontrolinės grupės šiame tyrime neįmanoma sudaryti, nes šią patologiją turinčių neoperuotų vaikų baigtis yra nepalanki. Į tyrimą įtraukti visi funkcinį vieną skilvelį turintys ligoniai, kuriems buvo atlikta galutinė – trečio etapo Fontano operacija. Rašytinis sutikimas dalyvauti tyrime gautas iš visų prospektyvinėje studijos dalyje dalyvavusių ligonių ar jų tėvų (globėjų). Tokia operacija Lietuvoje atliekama tik VUL SK. Duomenys rinkti iš VUL SK informacinės sistemos ELI ir medicininės dokumentacijos: ligos istorijų, operacijos ir anestezijos protokolų, ambulatorinių kortelių. Ligoniai, dalyvavę tyrime, stebėti ir tirti pagal VUL SK nustatytą tvarką.

Analizuoti pacientai, kuriems nuo 1985 m. sausio 1 d. iki 2015 m. gruodžio 31 d. buvo atliktos Fontano operacijos. Tokių iš viso buvo 83 (39 moteriškosios ir 44 vyriškosios lyties ligoniai). Retrospektyviai tirti 78 pacientai. Visi ligoniai buvo padalinti į keturias grupes atsižvelgiant į operacijos metodiką. Dvidešimt vienas ligonis buvo operuotas 1985–1998 metais, jiems buvo suformuotas atriopulmoninis Fontanas (I grupė). Keturiems ligoniams buvo atlikta PKPJ su šoniniu kanalu (II grupė), šie buvo operuoti 1993–2000 metų laikotarpiu. PKPJ ekstrakardiniu aortos homotransplantatu (III grupė) buvo atlikta 6 ligoniams 1996–2005 metais. Daugiausia pacientų buvo IV grupėje: 52 ligoniai (operuoti 2000–2015 metais). Šiems buvo

suformuota PKPJ ekstrakardiniu iPTFE konduitu. Šis dirbtinis protezas labiau žinomas firminiu GORE-TEX® (W. L. Gore & Associates, Flagstaff, AZ) pavadinimu. Ligonų pasiskirstymas pagal operacijos tipą ir atliekamos modifikacijos laikotarpį pavaizduotas 2 lentelėje.

2 lentelė. Ligonų pasiskirstymas pagal operacijos tipą ir atliekamos modifikacijos laikotarpį

Fontano operacijos tipas	Ligonų skaičius, n (% nuo visų 83 ligonų)	Atlikimo metai
Atriopulmoninė Fontano operacija	21 (25)	1985–1998
PKPJ su šoniniu kanalu	4 (5)	1993–2000
PKPJ su ekstrakardiniu aortos homotransplantatu	6 (7)	1996–2005
PKPJ su ekstrakardiniu iPTFE konduitu	52 (63)	2000–2015

Morfologiškai dominuojantis kairysis skilvelis buvo nustatytas 70 (84 %, 70/83) ligonų. Dažniausia pradinė diagnozė buvo triburio vožtuvo atrezija (34 %, 28/83). Bendro skilvelio diagnozė konstatuota 25 (30 %, 25/83) pacientams. KSHS buvo patvirtintas 9 (11 %, 9/83) ligoniams. Plautinio kamieno atrezija su dešiniojo skilvelio hipoplazija nustatyta 8 (10 %, 8/83) pacientams. Dar 13 (16 %, 13/83) ligonų buvo nustatyti kiti funkcionuojančio vieno skilvelio diagnozės tipai. Įgimtų širdies ligų diagnozės ir pasiskirstymas tarp grupių pateikiamas 3 lentelėje.

3.1.1. Pagrindiniai tiriamųjų įtraukimo į tyrimą kriterijai:

1. Vieną širdies funkcinį skilvelį (kairįjį, dešinįjį arba be skilvelių pertvaros) turintys pacientai, kuriems chirurginiu būdu neįmanoma suformuoti įprastos žmogui kraujotakos;

2. Pacientai, kuriems atlikti visi bendros organizmo kraujotakos formavimo vienu skilveliu etapai, kurių galutinis – Fontano operacija;

3. Tiriama tik tie pacientai, kuriems minėtos operacijos atliktos VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre.

3 lentelė. Įgimtų ligų ir asociacijų sąrašas bei jų pasiskirstymas tarp Fontano operacijos grupių

Diagnozė	I grupė, n=21	II grupė, n=4	III grupė, n=6	IV grupė, n=52
Morfologinio skilvelio tipas (KS/DS)	20/1	3/1	5/1	42/10
Triburio vožtuvo atrezija	4	1	4	19
Bendras skilvelis	14	1	-	10
Kairės širdies hipoplazijos sindromas	-	1	-	8
Plautinio kamieno atrezija su DS hipoplazija	2	1	-	5
Kitos	1	-	2	10

3.1.2. Galima rizika bei žala tiriamiesiems

Visi tyrime dalyvavę pacientai gavo įprastą gydymą, kaip ir neįtraukti į tyrimą pacientai, todėl tiriamasis nerizikavo daugiau, nei bet kuris kitas pacientas, nedalyvaujantis tyrime. Informacija apie atliktą gydymą ir tyrimą yra konfidenciali, ji įprasta tvarka bus pateikta tik gydančiam gydytojui. Šalutinių reiškinių nefiksuota, nes tyrimas stebimasis ir neturėjo įtakos gydymo procesui. Tyrimo dalyviai kompensacijos ar užmokesčio negavo. Tyrėjai jokios finansinės naudos sau neturi.

3.2. Operacijos technika

VUL SK Širdies ir krūtinės chirurgijos centre šiuo metu atliekama standartinė PKPJ ekstrakardiniu iPTFE konduitu formavimo operacija kaip pirmo pasirinkimo išstobulintas gydymo metodas. Operacija atliekama atveriant krūtinės ląstą viduriniu sternotominiu pjūviu. Paprastai pjūvis yra pakartotinis, nes pacientams jau prieš tai yra atliktos Fontano kraujotakos formavimo pirmo ir antro etapo operacijos. Išpreparuojamos sąaugos ir širdis. Dešinysis

prieširdis visiškai atskiriamas nuo suaugusios širdiplėvės, paruošiama vieta būsimam konduitui.

Kanuliuojama kylančioji aorta bei viršutinės ir apatinės tuščiosios venos. Kaniulės prijungiamos prie dirbtinės kraujo apytakos aparato. Pradedama dirbtinė kraujo apytaka esant švelniai hipotermijai (32–34°C). Operacija atliekama plakančios širdies sąlygomis.

Jei reikia papildomų procedūrų, pavyzdžiui, AV vožtuvo plastikos, tuomet įstatoma kaniulė į kylančiąją aortą. Kylančioji aorta užspaudžiama distaliau ir per kaniulę atliekama antegradinė šalto kraujo kardiologija. Sustojus širdžiai koreguojami taisytini defektai.

Jungčiai suformuoti tarp apatinės tuščiosios venos ir dešinėsios plaučių arterijos naudojamas 18 mm ar 20 mm skersmens konduitas. Dydis priklauso nuo ligonio svorio, anatominės sandaros ir apatinės tuščiosios venos spindžio. Apatinė dešinėsios plaučių arterijos sienelė išilgai atveriamą, iš vidinės pusės pjūvis pratęsiamas iki plautinio kamieno lygio, iš išorinės – iki arterijos atsišakojimo. Plautinis konduito galas nukerpamas paliekant vidinį kraštą ilgesnį ir prisiuvas ištisine siūle prie plaučių arterijos kaip galas su šonu jungtis. Paprastai naudojamas 6-0 ar 5-0 prolono (Ethicon, Somerville, NJ) siūlas. Spaustuku užspaudžiama apatinės tuščiosios venos ir dešiniojo prieširdžio jungtis. Apatinė tuščioji vena atkerpama nuo prieširdžio paliekant ant venos nedidelį prieširdžio sijonėlį. Šis sijonėlis užtikrina platesnę anastomozę ir didesnę augimo galimybę. Prieširdinis galas užsiuvas dviejų sluoksnių ištisine 4-0 ar 5-0 prolono siūle. Apatinis konduito galas prisiuvas prie apatinės tuščiosios venos bigės kaip galas su galu. Naudojamas 5-0 ar 6-0 ištisinis prolono siūlas. Jei reikia, suformuojama fenestracija tarp konduito ir dešiniojo prieširdžio. Suformavus PKPJ atjungiamą dirbtinę kraujotaką, į abi pleuros ertmes ir už krūtinkaulio įstatomi drenai. Susiuvamas krūtinkaulis bei pasluoksniui likę audiniai. Ligonį stengiamasi kuo greičiau ekstubuoti.

Pastaruosius 5 metus operacijos pabaigoje ligoniams taikoma modifikuota ultrafiltracija. Varfarinas planine tvarka skiriamas praėjus kelioms dienoms po operacijos, kai eksliuduojamas ankstyvas pooperacinis

kraujavimas. Antikoaguliacinis gydymas trunka 6 mėnesius po operacijos. Dozė titruojama pagal INR. Vėliau, jei nėra komplikacijų, varfarinas pakeičiamas aspirinu.

3.3. Apibrėžimai

Ankstyvas mirštamumas buvo apibrėžiamas kaip mirtis, įvykusi iki 30 dienų po operacijos arba prieš išrašant iš ligoninės. Bendras mirštamumas buvo skaičiuojamas kaip ankstyvas ir vėlyvas mirštamumas sudėjus kartu bei įvykęs stebėjimo laikotarpiu.

3.4. Duomenų statistinė analizė

Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant duomenų kaupimo ir analizės programos paketus: „SPSS 21.0 for Windows“ (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) ir „Microsoft Office Excel 2013“. Dydziai $p < 0,05$ buvo vertinami kaip statistiškai reikšmingi, o $0,05 < p \leq 0,1$ buvo laikomi tendencija.

Hipotezėms apie kiekybinių tolydžių duomenų normalumą patikrinti naudotos histogramos, stačiakampės diagramos, Shapiro–Wilko kriterijus ($p > 0,05$). Kiekybiniai pagal normalųjį skirstinį pasiskirstę duomenys išreikšti vidurkiu \pm standartiniu nuokrypiu (SN). Kiekybiniai tolydieji duomenys, pasiskirstę ne pagal normalųjį skirstinį, išreikšti mediana ir kvartilių intervalu. Šiems duomenims palyginti naudotas Manno–Whitney U kriterijus.

Kategoriniai kintamieji buvo palyginti χ^2 arba Fisherio tiksluoju kriterijumi ir yra išreikšti absoliučiais duomenų skaičiais (n) bei jų procentine išraiška (%). Ligonų grupių išgyvenamumas vertintas Kaplano–Meierio metodu. Grupės palygintos taikant logranginį testą (angl. *Log rank test*). Lyginti ligoniai, kuriems buvo atliktos skirtingo tipo Fontano operacijos (I–IV grupės). Kitą lyginamąją grupę sudarė ligoniai, kuriems Fontano kraujotaka suformuota naudojant ekstrakardinį iPTFE konduitą jaunesniame nei 3 metų arba vyresniame amžiuje (A ir B grupės). Suminis numanomas 1, 5, 10 ir 15

metų išgyvenamumas įvertintas tarp I–IV Fontano grupių pacientų remiantis Kaplano–Meierio metodu. Cenzūruoti duomenys – ligoniai, kurių stebėjimas baigtas.

4. REZULTATAI

Stebėjimo laikotarpio vidurkis buvo $7,9 \pm 6,6$ metai. Amžiaus, kai buvo atlikta pirma Fontano operacija, mediana buvo 4,5 metai (kvartilių intervalas (KI): 3,1–7,6). 8 ligoniai dingo iš stebėjimo vėlyvajame laikotarpyje. Pirmas ligonis išgyvenęs iki vėlyvojo laikotarpio, buvo operuotas 1989 m. Jo stebėjimo laikotarpis yra daugiau negu 26 metai. Jauniausias pacientas, kuriam atlikta Fontano operacija, buvo 14 mėnesių. Šiam ligoniui buvo suformuota PKPJ su 20 mm skersmens ekstrakardiniu iPTFE konduitu. Vyriausiam pacientui, kuriam suformuota atriopulmoninė Fontano kraujotaka, buvo 26 metai. Devyniolikai ligonių (37 %, 19/52) PKPJ ekstrakardiniu iPTFE konduitu suformuota jaunesniame nei 3 metų amžiuje. Pagrindiniai klinikiniai kriteriai ankskyvai operacijai buvo ryškėjanti cianozė, fizinio krūvio netoleravimas ir svorio augimo sutrikimas. Vidutinis svoris buvo $15,6 \pm 5$ kg, vidutinis ūgis – $101 \pm 16,4$ cm. Prieš Fontano operaciją vidutinis plaučių arterijos spaudimas buvo $13,4 \pm 3,4$ mm Hg, o plaučių kraujagyslių pasipriešinimas – $1,2 \pm 0,6$ WU*m². Fenestracija atlikta 43 (52 %, 43/83) ligoniams. Ligonių gulėjimo reanimacijos ir intensyviosios priežiūros skyriuje laiko medianos, intubacijos ir pleuros ertmių drenavimo po operacijos trukmės – atitinkamai 89,5 (KI: 46,3–119) valandos, 8 (KI: 6–16) valandos ir 18 (KI: 12–28) dienų. Devyniems (11 %, 9/83) ligoniams Fontano procedūra atlikta kaip pirminė ir vienintelė vieno skilvelio kraujotakos formavimo operacija. Visiems kitiems Fontano kraujotaka formuota etapais.

Pradinės operacijos ir jų pasiskirstymas tarp grupių atsispindi 4 lentelėje. Dažniausia pirmo etapo operacija buvo modifikuota Blalocko–Taussig jungtis, ji atlikta 25 (30 %, 25/83) pacientams. Kiek retesnė buvo plaučių kamieno siaurinimo procedūra – atlikta 18 vaikų (22 %, 18/83). Vienuolikai (13 %, 11/83) ligonių buvo suformuotas centrinis šuntas bei 8 (10 %, 8/83) pacientams padaryta Norwoodo operacija. Kaip antro etapo procedūra, jei reikėjo, buvo atliekama dvikryptė Glenno anastomozė. Dvylikai (14 %, 12/83) vaikų ši anastomozė suformuota kaip pirminė paliatyvi

operacija. Paskutinius kelis metus, pagerėjus operacinei technikai bei įgijus daugiau ligonių stebėjimo patirties ir siekiant geresnės baigties, Fontano operacija atliekama tik po pradinių etapinių intervencijų.

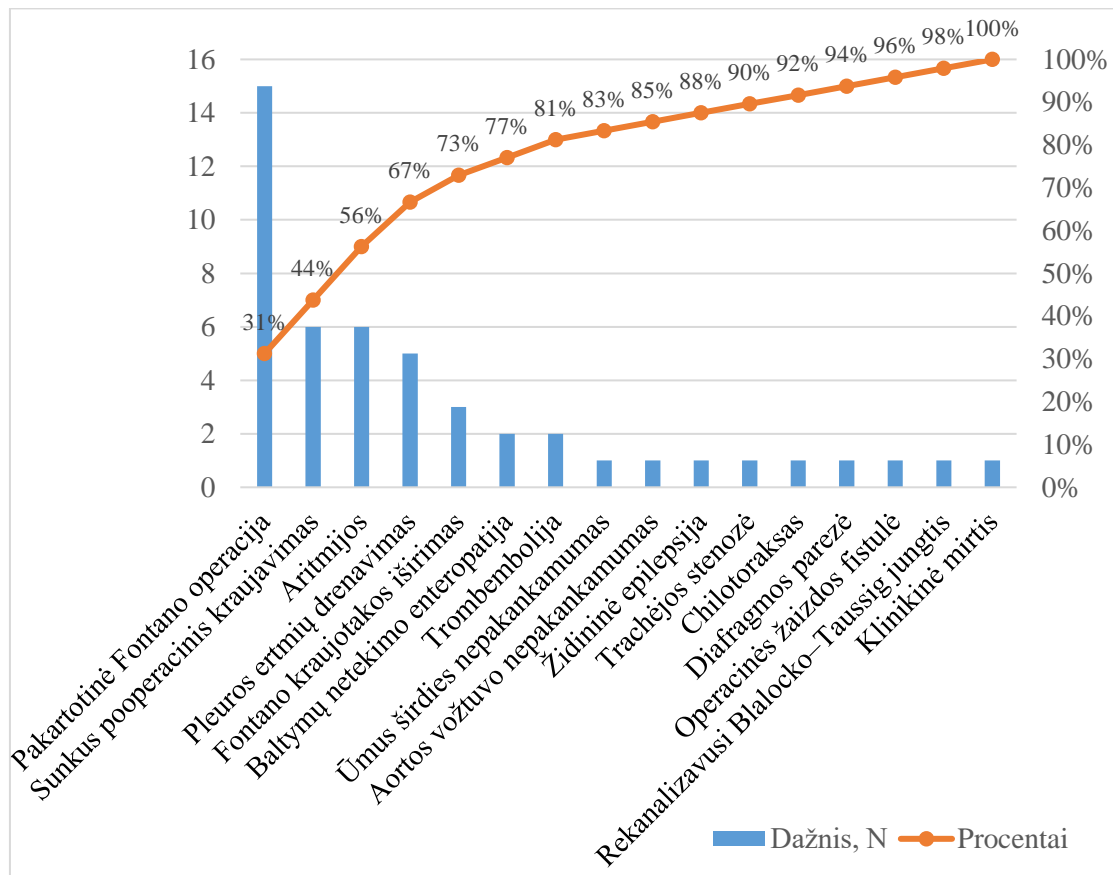
4 lentelė. Paliatyvios pradinės Fontano kraujotakos formavimo operacijos

Operacija	I grupė, n=21	II grupė, n=4	III grupė, n=6	IV grupė, n=52
Modifikuota Norwoodo	-	-	-	8
Modifikuota Blalocko-Taussig jungtis	11	1	3	10
Centrinis šuntas	1	1	-	9
Plaučių kamieno siaurinimas	1	1	2	14
Pradinė Glenno operacija	-	1	-	11
Pradinė Fontano operacija	8	-	1	-

4.1. Sergamumas

Ankstyvos komplikacijos buvo sunkus kraujavimas (6), pleuros ertmių drenavimas (5), Fontano kraujotakos iširimas (3), chilotoraksas (1), diafragmos parėzė (1), židininė epilepsija (1), ūmus širdies nepakankamumas, gydytas mechanine SPP (1), ir operacinės žaizdos fistulė (1). Vėlyvos komplikacijos pasireiškė aritmijomis (6), baltymų netekimo enteropatija (2), trombembolija (2), aortos vožtuvo nepakankamumu, gydytu aortos vožtuvo plastika (1), trachėjos stenoze (1), rekanalizavusi Blalocko–Taussig jungtis ir klinikinė mirtimi, po kurios ligonis sėkmingai atgaivintas (1). Pareto diagrama vaizduojanti komplikacijų pasiskirstymą po Fontano operacijų pateikiama 2 paveiklsle. Diagramoje vardijamas bendras nuo ligonių nepriklausomas komplikacijų skaičius – kai kurios skirtingos komplikacijos pasitaikė tam pačiam ligoniui.

2 paveikslas. Pareto diagrama vaizduojanti komplikacijas po Fontano operacijų



4.1.1. Pakartotinės Fontano operacijos

Keturiolikai (17 %, 14/83) ligonių buvo atlikta pakartotinė Fontano operacija (5 lentelė). Ankstyvuojų laikotarpiu mirė du ligoniai (14 %, 2/14). Daugiausia Fontano pakartotinių operacijų buvo I grupėje – 9 intervencijos aštuoniems (38 %, 8/21) pacientams. Pagrindinės priežastys buvo išdidėjęs dešinysis prieširdis ir ritmo sutrikimai. Vienam iš ligonių pakartotinė operacija atlikta du kartus. Pirmą kartą atriopulmoninės Fontano kraujotakos suformavimo operacija konvertuota į PKPJ su šoniniu kanalu (panaudojus aortos homotransplantatą), o antrą kartą šoninis kanalas pakeistas į PKPJ su ekstrakardiniu iPTFE konduitu. Kitiems šešiams ligoniams atliktos po 3 konversinės PKPJ suformavimo operacijos su ekstrakardiniu iPTFE konduitu ar šoniniu kanalu. Dar vienam ligoniui po išsivysčiusio sunkaus Fontano kraujotakos nepakankamumo ir paskesnės Fontano kraujotakos koversijos į hemi-Fontano kraujotaką, po metų pertraukos suformuota pakartotinė

atriopulmoninė Fontano kraujotaka. Šoninio kanalo grupės nė vienas ligonis nebuvo pakartotinai operuotas. III grupėje dėl ekstrakardinio aortos homotransplantato stenozės trims ligoniams homotransplantatas buvo pakeistas į ekstrakardinį iPTFE konduitą. Paskutinėje didžiausioje grupėje pakartotinės operacijos dėl siauro ekstrakardinio konduito buvo atliktos 3 (6 %, 3/52) ligoniams, kuriems buvo prisiūtas didesnis 22 mm GORE-TEX® konduitas.

5 lentelė. Pakartotinių Fontano operacijų pasiskirstymas

Pakartotinė operacija	PKPJ su EK iPTFE konduitu, n=10	PKPJ su šoniniu kanalu, n=4	Atriopulmoninis Fontanas, n=1
Pradinė operacija			
Atriopulmoninis Fontanas, n=21	4	4	1
PKPJ su šoniniu kanalu, n=4	0	0	0
PKPJ su EK aortos homotransplantatu, n=6	3	0	0
PKPJ su EK iPTFE konduitu, n=52	3	0	0

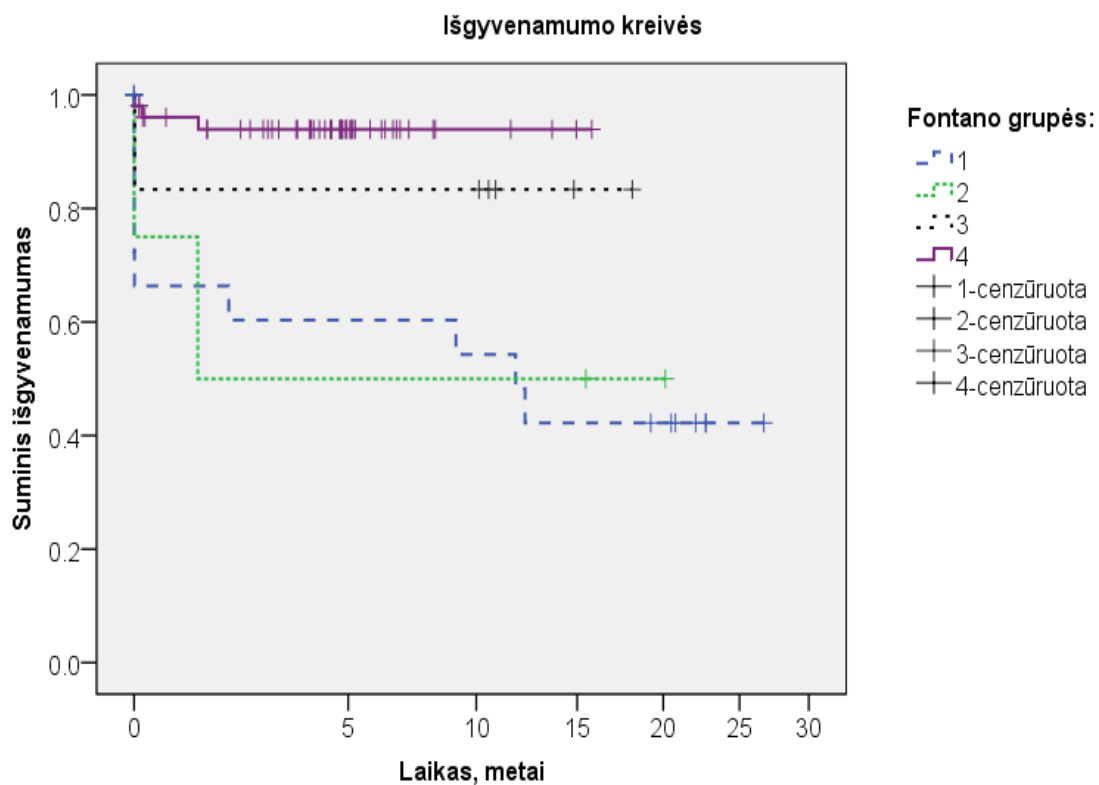
4.2. Mirštamumas

Septyni (8 %, 7/83) ligoniai mirė ankstyvuojų pooperaciniu laikotarpiu, o 9 (12 %, 9/76) – vėlyvuojų stebėjimo laikotarpiu. Dauguma mirusiųjų (63 %, 10/16) buvo pirmos grupės ligoniai. Kaplano–Meierio metodas parodo smarkiai gerėjantį išgyvenamumo lygį tarp skirtingų grupių Fontano operacijų (3 paveikslas). Tikėtinas suminis išgyvenamumas pagal Kaplano ir Meierio metodą I grupėje buvo 42 %, II grupėje – 50 %, III grupėje – 83 %, o IV grupėje – 94 %. 1-erių, 5-erių, 10-ies ir 15-os metų suminis numanomas išgyvenamumas remiantis Kaplano ir Meierio metodu atsispindi 6 lentelėje. Geriausi rezultatai gauti ketvirtoje grupėje, kai Fontano kraujotaka suformuota atliekant PKPJ ekstrakardiniu iPTFE konduitu ($\chi^2 = 15,989$, $p = 0,001$). Paskutiniai ligoniai, mirę tiek ankstyvuojų, tiek vėlyvuojų laikotarpiu, buvo stebėti 2010 metais. Per pastaruosius 5 metus nemirė nė vienas ligonis.

6 lentelė. Suminis numanomas 1, 5, 10 ir 15 metų išgyvenamumas remiantis Kaplano–Meierio metodu

Fontano grupė	Suminis numanomas išgyvenamumas (% ± SN)			
	1 METŪ	5 METŪ	10 METŪ	15 METŪ
I	66 ± 11 %	60 ± 12 %	54 ± 12 %	42 ± 12 %
II	75 ± 21 %	50 ± 25 %	50 ± 25 %	50 ± 25 %
III	83 ± 15 %	83 ± 15 %	83 ± 15 %	83 ± 15 %
IV	96 ± 3 %	94 ± 3 %	94 ± 3 %	94 ± 3 %

3 paveikslas. Kaplano–Meierio kreivė, adaptuota pagal galią. Keturių Fontano operacijos grupių ligonių išgyvenamumo kreivės ($\chi^2 - 15,989, p = 0,001$)



Penkios ankstyvos mirtys I grupėje buvo siejamos su širdies nepakankamumu ir dauginiu organų disfunkcijos sindromu. Taip pat penki I grupės ligoniai mirė vėlyvuju laikotarpiu. Vienas vaikas mirė pusantrų metų po pradinės nepavykusios Fontano operacijos. Šiam pacientui ankstyvajame pooperaciniame periode dėl išsivysčiusio sunkaus Fontano kraujotakos

nepakankamumo atlikta Fontano konversija į hemi-Fontaną. Po metų pertraukos suformuota pakartotinė atriopulmoninė Fontano kraujotaka. Deja, dėl išsivysčiusio širdies nepakankamumo ankstyvuju laikotarpiu šis ligonis mirė. Kitas vaikas mirė 11 metų po Fontano procedūros dėl dešiniojo prieširdžio trombozės. Dar vienas mirė po 12 metų dėl nelaimingo atsitikimo – netyčinio paskendimo. Dar dviem ligoniams, mirusiems vėlyvuju laikotarpiu, tiksliai mirties priežastis nenustatyta.

Viena ankstyva mirtis dėl dauginio organų disfunkcijos sindromo ir viena vėlyva mirtis dėl širdies ritmo sutrikimo nustatyta II grupėje. Vienintelis III grupės pacientas mirė vėlyvuju laikotarpiu dėl nepatvirtintos priežasties. Trys ligoniai mirė IV grupėje, du iš jų ankstyvuju laikotarpiu. Pirmasis ligonis mirė antrą pooperacinę parą dėl staigaus širdies sustojimo ir nesėkmingo gaivinimo, antrasis ligonis – šeštą pooperacinę savaitę dėl progresuojančio širdies nepakankamumo ir didelio drenavimosi iš pleuros ertmių. Baltymų netekimo enteropatija ir siauras ekstrakardinis konduitas buvo vienos mirties vėlyvuju laikotarpiu predispoziciniai veiksniai. Šis vaikas mirė dėl ūmaus širdies ir dauginio organų nepakankamumo praėjus dviem dienoms po pakartotinai atliktos PKPJ ekstrakardiniu 22 mm iPTFE konduitu. Mirštamumo pasiskirstymas pateikiamas 7 lentelėje.

7 lentelė. Mirštamumo pasiskirstymas tarp skirtingų Fontano operacijų grupių

Operacija	Grupė	Ligonų skaičius	Mirštamumas, n (%)		
			Ankstyvas	Vėlyvas	Bendras
Atriopulmoninis Fontanas	I	21	5 (24 %)	5 (31 %)	10 (48 %)
PKPJ su šoniniu kanalu	II	4	1 (25 %)	1 (33 %)	2 (50 %)
PKPJ ekstrakardiniu aortos homotransplantatu	III	6	0 (0 %)	1 (17 %)	1 (17 %)
PKPJ ekstrakardiniu iPTFE konduitu	IV	52	2 (4 %)	1 (2 %)	3 (6 %)
Bendras skaičius	-	83	7 (9 %)	9 (12 %)	16 (19 %)

4.3. Fontano operacijų jaunesniems nei 3 metų ligoniams rezultatai

Vienas iš pagrindinių darbo tikslų buvo išsiaiškinti, ar jaunesniems nei 3 metai ligoniams yra saugios Fontano operacijos, suformuojant PKPJ ekstrakardiniu konduitu. Tirti 45 pacientai (25 berniukai ir 20 mergaičių), kurie buvo suskirstyti į dvi grupes priklausomai nuo amžiaus Fontano operacijos metu ir kuriems ekstrakardinė Fontano operacija su iPTFE konduitu buvo atlikta 2000–2013 metais. A grupę sudarė 15 vaikų, kurių amžius operacijos metu buvo mažiau nei 3 metai. Kitiems 30 ligonių (B grupė) Fontano operacija buvo atlikta vyresniame amžiuje. Fontano operacijos atlikimo laikas buvo nusprendžiamas atsižvelgiant į klinikinius simptomus (ryškėjanti cianozė, fizinio krūvio netoleravimas, svorio augimo sutrikimas) ir jų sunkumą. A grupės ligonių amžiaus intervalas buvo nuo 14 mėn. iki 2,9 metų, B grupės – nuo 3,1 iki 12,6 metų. Minimalus A grupės ligonių svoris ir ūgis buvo 9 kg ir 74 cm, B grupės – atitinkamai 11,2 kg ir 90 cm. Priešingai, didžiausias svoris ir ūgis buvo A grupėje – 15,5 kg ir 96 cm, palyginti su 35 kg ir 146 cm B grupėje. Prieš operaciją skilvelio išstūmimo frakcijos mediana buvo 60 % abiejose grupėse. Įgimtų širdies ydų diagnozių pasiskirstymas bei statistinis reikšmingumas tarp abiejų grupių pateikiamas 8 lentelėje.

8 lentelė. Įgimtos širdies ydos ir jų sąsaja tarp A ir B grupės ligonių

Diagnozė	A grupė, n=15	B grupė, n=30	p reikšmė Fisherio tikslusis kriterijus
Morfologinis skilvelio tipas (KS/DS)	12/3	25/5	0.542
KSHS	3	3	0.384
Triburio vožtuvo atrezija	3	13	0.189
Bendras skilvelis	4	6	0.710
Plautinio kamieno atrezija	1	3	0.593
Kitos ydos	4	4	0.410

A ir B grupių stebėjimo mediana buvo 2,9 metų (KI: 2–4,4). Vieno A grupės vaiko ir vieno B grupės vaiko stebėjimas nutrūko. Abiejų grupių demografiniai rodikliai – amžius, svoris ir ūgis – skyrėsi statistiškai reikšmingai (9 lentelė). RITS ir hospitalizacijos trukmės medianos nebuvo statistiškai reikšmingi kategoriniai kintamieji. Priešoperacinė ir pooperacinė skilvelio IF buvo panaši ir statistiškai reikšmingai nesiskyrė. Pleuros ertmių drenavimo trukmė statistiškai skyrėsi ir buvo trumpesnė jaunesnio amžiaus ligonių, kuriems atliktos Fontano operacijos.

Dažniausia pirminio etapo operacija buvo plautinio kamieno siaurinimas (31 %, 14/45). Kiek rečiau formuotas centrinis šuntas (18 %, 8/45). Pastaroji procedūra atlikta vien tik B grupės ligoniams ir buvo vienintelė statistiškai besiskirianti procedūra tarp abiejų grupių. Dar 7 (16 %, 7/45) vaikams suformuota modifikuota Blalocko–Taussig jungtis, o 5 (11 %, 5/45) atlikta Norwoodo operacija. Pradinių operacijų pasiskirstymo tarp grupių duomenys pateikiami 10 lentelėje. Visiems abiejų grupių pacientams prieš Fontano operaciją buvo atlikta dvikryptė Glenno jungties anastomozė kaip etapinė procedūra.

9 lentelė. Sąsaja tarp kintamųjų ir amžiaus grupių (A grupė: < 3 metai ir B grupė: ≥ 3 metai) Fontano operacijos metu

Kintamieji	Mediana		KI		p reikšmė Mano ir Vitnio U testas
	A grupė	B grupė	A grupė	B grupė	
Demografiniai					
Amžius, metai	2,1	4,5	1,7–2,6	3,9–7,7	<0,001
Svoris, kg	12,2	16,5	11–13,2	13,2–19	<0,001
Ūgis, cm	88	108	83–91	95–115	<0,001
Su liga susiję					
Priešoperacinė skilvelio IF, %	60	60	50–60	54–66	0,318
Pooperacinė skilvelio IF, %	55	59	50–61	50–60	0,421
Priešoperacinis vidutinis PAS (Glenno spaudimas), mm Hg	14	12	12–16	10–14	0,064
Priešoperacinis PKP, Vudo vnt.	1	1	0,9 – 1,3	1 – 1,4	0,371
Su procedūra susiję					
Konduito skersmuo, mm	20	20	20	20–22	0,056
Intubacijos trukmė, val.	6	7	6–20	5–14	0,853
Gulėjimo RITS trukmė, val.	90	65	46–140	45–115	0,322
Hospitalizacijos trukmė, d.	21	29	16–33	21–39	0,057
Pleuros ertmių drenavimo trukmė, d	12	22	7–22	16–33	0,014

10 lentelė. Pradinių etapinių procedūrų pasiskirstymas tarp amžiaus grupių

Operacija	A grupė, n=15	B grupė, n=30	p reikšmė Fisherio tikslusis kriterijus
Norwoodo operacija	3	2	0,315
Blalocko–Taussig jungtis	3	4	0,670
Centrinis šuntas	0	8	0,038
Plautinio kamieno siaurinimas	4	10	0,743
Pradinė Glenno operacija	5	6	0,464

Fontano fenestracija buvo suformuota 11 (73 %, 11/15) vaikų iš A grupės ir 22 (70 %, 22/45) pacientams iš B grupės. GORE-TEX® konduito skersmens mediana buvo 20 mm abiejose grupėse. Mirštamumas, lytis ir fenestracijos suformavimas nebuvo statistiškai reikšmingi kategoriniai kintamieji (11 lentelė).

Visiems vaikams prieš operaciją buvo atliktas širdies ertmių zondavimas (Glenno spaudimo ir plaučių kraujagyslių pasipriešinimo duomenys nurodyti 10 lentelėje). Remiantis mūsų klinikos praktika, širdies ertmių zondavimas buvo atliekamas tik jeigu paciento klinikinė būklė pablogėdavo. Dėl šios priežasties daugeliui ligonių šis tyrimas po Fontano operacijos nebuvo atliktas. Statistinių duomenų nepakako, kad būtų galima palyginti zondavimo rezultatus prieš operaciją ir po jos.

11 lentelė. Kategorinių kintamųjų sąsaja tarp A ir B amžiaus grupių Fontano ligonių

Kintamasis	p reikšmė Fisherio tikslusis kriterijus
Mirštamumas	0,286
Lytis	0,540
Fenestracija	0,553

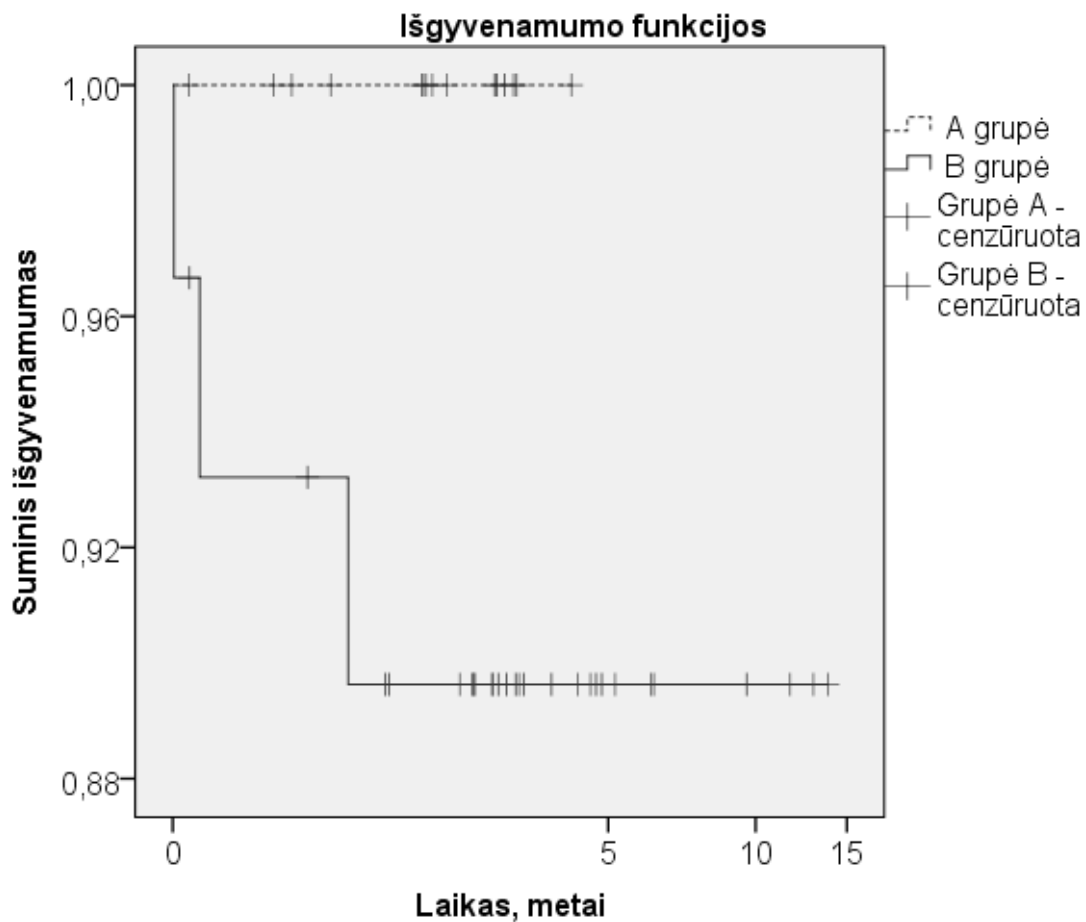
4.3.1. Sergamumas

A grupės vienam ligoniui Fontano jungtis buvo išardyta dėl kraujotakos nepakankamumo. Po operacijos tam pačiam pacientui pasireiškė ūmus kraujavimas iš virškinimo trakto. Kraujavimui gydyti atlikta intervencinė procedūra. B grupės vienam vaikui būklė komplikavosi kraujavimu į smegenis. Pakartotinė Fontano operacija buvo atlikta trimis B grupės ligoniams dėl konduito susiaurėjimo. Dar vienas šios grupės ligonis buvo skubiai ir sėkmingai prijungtas prie mechaninės SPP dėl ūmaus širdies nepakankamumo. Kitų dviejų vaikų iš B grupės būklė vėlyvuju laikotarpiu komplikavosi baltymų netekimo enteropatija. Dar vienam B grupės vaikui atlikta aortos vožtuvo plastika dėl nepakankamumo praėjus 2 metams po Fontano operacijos. Tam pačiam vaikui išsivystė židininė epilepsija. Dar 4 vaikų būklė komplikavosi chilotoraksu, prieširdžių ritmo sutrikimu, trachėjos stenoze ir diafragmos pareze.

4.3.2. Mirštamumas

Iš viso mirė 3 ligoniai, du iš jų ankstyvuju laikotarpiu. Visi šie ligoniai buvo B grupės. Šių mirčių priežastys aprašytos 4.2 poskyryje. Kaplano–Meierio metodas parodo išgyvenamumo skirtumus tarp abiejų grupių ligonių (4 paveikslas). Statistiškai reikšmingo išgyvenamumo tarp abiejų grupių nebuvo ($\chi^2 -1,422$, $p = 0,233$). Šie duomenys leidžia daryti prielaidą, jog operacija jaunesniame amžiuje yra saugi ir vėlyvos baigtys yra ne blogesnes už ligonių, operuotų vyresniame nei 2 metų amžiuje.

4 paveikslas. Kaplano–Meierio metodas, parodantis A ir B grupės ligonių išgyvenamumo kreives ($\chi^2 - 1,422, p = 0,233$)



4.4. Sėkmingas ūmaus širdies nepakankamumo gydymas

Vienam ligoniui, turinčiam triburio vožtuvo atreziją ir hipoplastišką dešinįjį skilvelį, kaip trečio etapo operacija buvo atlikta PKPJ ekstrakardiniu fenestruotu iPTFE konduitu. Antrą pooperacinę parą išsivystė ryškus širdies nepakankamumas. Pradėjo ryškėti dauginiai organų sutrikimai. Perstemplinės širdies echoskopijos būdu nustatyta 30 % sumažėjusi pagrindinio kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija. Įprastinis konservatyvus gydymas maksimaliomis inotropinių vaistų dozėmis ir peritonine dialize buvo neveiksmingas.

Nutarta pritaikyti mechaninę skilvelį pavaduojančią priemonę „Levitronix PediVAS“ (Levitronix LLC, Waltham, MA). EKMO buvo atsisakyta dėl trumpo taikymo laiko bei svarstyta dėl galimo ilgalaikio širdies nepakankamumo gydymo. „Levitronix“ gali užtikrinti palaikomąją kraujotaką 30 dienų ir ilgiau, o EKMO tiek ilgai taikyti nerekomenduojama [232]. Tad „Levitronix“ buvo pasirinktas kaip tiltas į pasveikimą arba širdies transplantaciją.

Kairiosios širdies palaikymas buvo pradėtas pakartotinai atvėrus krūtinės ląstą per vidurinę sternotominę pjūvį ir įstačius 12F „Medtronic DLP®“ arterinę kaniulę į kylančiąją aortą bei 18F „Terumo®“ veninę kaniulę į dešiniąjį prieširdį. Kaniulės buvo iškištos per krūtinės šonus ir prijungtos prie „Levitronix“ vamzdelių, kad į sistemą nepatektų oro. Krūtinės ląsta užsiūta. Oksigenatorius nebuvo naudojamas. Pradžioje „PediVAS“ sistemos greitis pasirinktas kaip visiškas DKA palaikymas, kas atitiko 1,7 l/min. kraujo tėkmę ir 4300 aps./min. prietaiso greitį. Skirtingais palaikymo etapais rodikliai svyravo nuo 0,3 iki 1,7 l/min esant 2350–4400 aps./min. greičiui. Dinaminiai parametrai, arterinio kraujo dujų rodikliai, saturacija, inotropinių vaistų dozės bei dinamika parodyta 12 lentelėje.

Intraveninis nefrakcionuotas heparinas skirtas subterapinėmis dozėmis dėl padidėjusio kraujavimo. Pamažu būklė gerėjo, tai buvo galima matyti tikrinant laboratorinius rodiklius (13 lentelė). Po keturių dienų „Levitronix“ atjungimo bandymai parodė ryškų širdies funkcijos pagerėjimą. Prietaisas buvo sėkmingai atjungtas, kai ligo hemodinamika buvo stabili daugiau kaip dvi valandas esant minimaliam greičiui. Perstemplinė širdies echoskopija patvirtino pagerėjusią stabilią 40 % skilvelio išstūmimo frakciją. Palaipsniui vaiko būklė pagerėjo ir jis buvo išleistas į namus. Po vienerių metų vaikas jautėsi gerai, širdies echoskopija parodė, jog skilvelio išstūmimo frakcija buvo 55 %.

12 lentelė. Ūmios ligos fazės „Levitronix PediVAS“ dinaminiai parametrai, arterinio kraujo dujų rodikliai, saturacija, inotropinių vaistų dozės bei jų pokyčiai

Laikas / Rodikliai	Tik po FO	24 val. po FP	48 val. po FO / tik po SPPP	24 val. po SPPP	48 val. po SPPP	72 val. po SPPP	93 val. (tik prieš SPPA)	24 val. po SPPA	48 val. po SPPA
SPP, l/min.	-	-	1,7	1,7	1,37	1,32	0,3	-	-
Aps./min.	-	-	4300	4350	3750	3700	2350	-	-
Temperatūra °C	35	36,7	35,7	36,3	36,8	37,1	36,3	38,4	37,4
KS, mm Hg	61/36	63/45	78/63	69/64	86/69	82/66	97/65	103/59	92/55
ŠSD, min.	143	166	134	160	127	127	112	153	131
CVS, cmH ₂ O (ŠV/VJV)	14/13	14/14	16/15	22/22	14/15	12/20	17/18	15/18	-/13
SpO ₂ , %	83	82	89	76	93	89	94	87	85
PaO ₂ , mm Hg	53,7	55,5	41,2	46,2	54,8	51,4	52,6	54,5	46,8
PaCO ₂ , mm Hg	43,9	50,1	43,6	57,1	40,3	42,8	44,6	39,5	37,7
FiO ₂ , %	60	100	100	80	60	65	50	40	101 kaukė
EtCO ₂ , mm	35	35	28	37	34	32	30	32	-
Dopaminas, µg/kg/min.	-	5	5	3	2	3	3	2,9	2
Milrinonas, µg/kg/min	-	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Adrenalinas, µg/kg/min	0,07	0,15	0,16	0,05	0,03	0,02	0,008	-	-
Laktatai, mmol/l	3,1	2,3	3	1,6	2,4	2,1	1,9	2	1,7

SPP – skilvelį pavaduojanti priemonė, Aps./min. – apsisukimai per minutę, KS – kraujo spaudimas, ŠSD – širdies susitraukimo dažnis, CVS – centrinis veninis spaudimas, ŠV – šlauninė vena, VJV – vidinė jungo vena, SpO₂ – deguonies koncentracija kraujyje (pulsinė oksimetrija), PaO₂ – dalinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje, PaCO₂ – dalinis anglies dvideginio slėgis arteriniame kraujyje, FiO₂ – įkvėpto deguonies frakcijos koncentracija, etCO₂ – anglies dvideginio kiekis iškvepiamame ore (angl. *end tidal CO₂*), FO – Fontano operacija, SPPP – SPP prijungimas, SPPA – SPP atjungimas.

13 lentelė. Laboratorinių rodiklių kaita prijungiant Levitronix PediVAS prietaisą

Rodikliai	1	2	3	4
	diena	diena	diena	diena
Leukocitai, 10⁹/l	23,88	13,23	12,38	15,57
Hemoglobinas, g/l	141	141	140,1	141,6
Trombocitai, 10⁹/l	50	116	153,9	83,3
Šlapalas, mmol/l	14,3	9,9	6,6	4,2
Kreatininas, μmol/l	68	56	49	42
Bendras baltymas, g/l	39,7	49,6	-	61,7
Albuminai, g/l	19,6	29	-	45,7
C reaktyvusis baltymas, mg/l	29,8	22,4	-	1,99
Troponinas I, μg/l	2,902	2,001	-	0,302
Aktyvuotas krešėjimo laikas, s	163	135	146	145

4.5. Sėkmingas gimdymas po Fontano operacijos

Viena iš mūsų centre operuotų ligonių sėkmingai pagimdė. Ji taip pat yra ilgiausiai stebėta pacientė vėlyvuoju laikotarpiu.

Pradinė jos diagnozė buvo triburio vožtuvo atrezija ir dešiniojo skilvelio hipoplazija. Dešimties metų amžiuje jai buvo atlikta atriopulmoninės Fontano kraujotakos suformavimo operacija. Pradinės paliatyvios etapinės procedūros nebuvo taikytos. Deja, per keletą metų išsivystė prieširdžių virpėjimas, išdidėjo dešinysis skilvelis. Trylika metų po pirminės Fontano operacijos dėl minėtų komplikacijų pacientei atlikta Fontano konversija iš atriopulmoninio į PKPJ su ekstrakardiniu iPTFE konduitu. Praėjus devyneriems metams po pakartotinės operacijos ligonė sėkmingai pagimdė sveiką kūdikį. Gimdymas įvyko per cezario pjūvį. Paskutinės konsultacijos metu ligonė buvo aktyvi, fiksuotas sinusinis ritmas, stabilus kraujospūdis, deguonies saturacija, išmatuota pulsoksimetru arteriniame kraujyje, buvo daugiau kaip 90 %.

5. REZULTATŲ APTARIMAS

Per pastaruosius 30 metų Fontano operacijų rezultatai labai pagerėjo [21]. Mūsų centro duomenys parodė, jog ekstrakardinė PKPJ su iPTFE konduitu yra mažos rizikos operacija. Pasiekiami geri ankstyvieji ir vidutinio stebėjimo laikotarpio rezultatai. Pagerėjusi operacijų technika, įgyta patirtis bei patobulėjusi intensyvi ligonių slauga lėmė geresnius rezultatus. VUL SK ligonių, kuriems atliktos Fontano operacijos naudojant ekstrakardinį GORE-TEX® konduitą, atokus numanomas suminis išgyvenamumas yra $94 \pm 3\%$. Šis rodiklis koreliuoja su neseniai paskelbtais kitų autorių rezultatais [21, 35, 233].

Dažniausios ankstyvos ir vėlyvos komplikacijos mūsų centre buvo kraujavimas, aritmijos, baltymų netekimo enteropatija. Komplikacijų dažnis ir rūšis koreliuoja su kitų autorių skelbtais rezultatais [36, 52, 233]. Keletas naujų studijų pabrėžia kepenų pažeidimo svarbą [51, 226–228]. Mūsų centre nenustatyta nė vieno ryškaus kepenų funkcijos sutrikimo, tai galėtų būti dėl nepakankamai įvertintos kepenų fibrozės bei aiškių simptomų nebuvimo [234]. Magnetinio rezonanso elastografija galėtų tiksliai neinvaziniu būdu įvertinti subtilius kepenų pažeidimus ligoniams po Fontano operacijų [235].

Pacientai turėtų būti toliau atidžiai stebimi dėl galimų komplikacijų vėlyvuojų laikotarpiu. Padidėjęs sisteminis veninis spaudimas ir sutrikusi širdies funkcija galiausiai paveikia visus ligonius, kurie turi suformuotą Fontano kraujotaką [234]. Mūsų centre vėlyvų komplikacijų dažnis nedidelis, tačiau tai galima sieti su palyginti trumpu pacientų stebėjimo laikotarpio vidurkiu: $7,9 \pm 6,6$ metai. Tik vienas ligonis buvo stebėtas daugiau nei 26 metus. Fontano komplikacijų dažnis padidėja vyresniame amžiuje [231, 234]. Rekomenduojama specializuotame centre kurti įvairių specialybių gydytojų komandą, kuri gebėtų kompetentingai atlikti Fontano ligonių stebėseną visą gyvenimą [46].

Tinkamiausias paciento amžius atlikti Fontano operaciją iki šiol nėra visuotinai sutartas. Kai kurie autoriai siūlo šią operaciją atlikti anksčiau. Taip sumažinama cianozės įtaka organizmui, pagerėja fizinis pajėgumas bei

kraujotaka [36, 41]. Mūsų centro duomenimis, jaunesnių nei 3 metų amžiaus pacientų rezultatai po Fontano operacijų yra geri. Nė vienas ligonis nemirė nei ankstyvuojų, nei vėlyvuojų laikotarpiu. Kita vertus, mirštamumas nebuvo statistiškai reikšmingas palyginus su vyresne grupe, kurioje fiksuotos trys mirtys. Statistiniam reikšmingumui gauti reikėtų didesnės tiriamųjų imties. Komplikacijų skaičius yra mažas ir reikšmingai nesiskiria nuo ligonių, kuriems Fontano operacijos buvo atliktos vėliau.

Mūsų tyrimo duomenimis, reikšmingai trumpiau jaunesniems ligoniams reikėjo laikyti drenus pleuros ertmėse po operacijos. Drenų buvimo trukmės mediana buvo 12 (KI: 7–22) dienų. Ligonų, kurie operuoti vyresni nei 36 mėn. amžiaus, ši mediana – 22 (KI: 16–33) dienos. Remiantis Manno–Whitney U testu $p = 0,014$. Padidėjęs pleuros ertmių drenažas yra gana tipiškas požymis po Fontano operacijos. Manoma, jog priežastis yra padidėjęs sisteminis veninis spaudimas [46, 234]. Remiantis literatūros šaltiniais, sumažėjęs operuotų jaunesniame amžiuje ligonių drenažas yra gana naujas teiginys. Tik pavienės studijos aprašo šį radinį [36].

Trombembolijos yra sunki vėlyva komplikacija, smarkiai pabloginanti Fontano ligonių prognozę [189]. Mūsų centre nustatytos tik dvi trombembolinės komplikacijos. Tai galėtų būti dėl to, jog centre skiriamas antikoaguliacinis gydymas varfarinu iš karto po operacijos ir tęsiamas 6 mėnesius. Varfarino dozė koreguojama pagal INR. Stengiamasi pasiekti terapinį intervalą tarp 2 ir 3. Kita vertus, dalis trombembolijų vėlyvuojų laikotarpiu galėtų būti nedidžiančio PKP [197–198]. Krūtinės ląstos MRT yra patikimas tyrimas tokiai patologijai diagnozuoti. Svarbu ši tyrimą atlikti planine tvarka [46]. Mūsų stebėtiems ligoniams kraujavimas pasireiškė tik ankstyvuojų laikotarpiu ir buvo susijęs su operacija. Šios komplikacijos nebuvimas patvirtina, jog varfarino dozavimas yra tinkamas ir veikia efektyviai mažinant trombozių riziką.

Dauguma pakartotinių operacijų (9 iš 15) atlikta pirmos, tai yra atriopulmoninio Fontano modifikacijos, grupės ligoniams. Išdidėjęs dešinysis prieširdis ir atsiradę ritmo sutrikimai buvo pagrindinės šių intervencijų priežastys. Net 3 ligoniams iš šešių III grupės ligonių, kuriems panaudotas ekstrakardinis aortos homotransplantatas, prireikė pakartotinių operacijų. Šio metodo mūsų klinikoje atsisakyta dėl didelės aortos homotransplantato stenozės rizikos. Trims IV grupės ligoniams reikėjo pakartotinai prisiūti didesnę ekstrakardinę iPTFE konduitą. Visi šie ligoniai yra operuoti vieni iš pirmųjų šioje grupėje. Jiems buvo prisiūti mažesnio spindžio (16 mm) vamzdeliai. Vėlesni rezultatai parodė, jog 18 mm ir platesni konduitai stenozės požymių nesukelia. 20 mm ekstrakardinis GORE-TEX® vamzdelis gali būti sėkmingai prisiūtas tik 14 mėnesių amžiaus ligoniui.

Šiuo metu nėra visuotinai priimtų algoritmų, kokią kraujotakos pavadavimo priemonę taikyti išsivysčius sunkiam širdies nepakankamumui. Mechaninių pagalbinių priemonių taikymas trumpam laikui iki pasveikimo arba ilgesniam laikui iki transplantacijos yra didžiulis iššūkis visai vaikų širdies chirurgijos gydytojų ir medicininio personalo komandai [212–213]. Mūsų centre sėkmingai taikyta skilvelį pavaduojanti priemonė „Levitronix“ galėtų būti geras sprendimas tiek trumpalaikiam nepakankamumo gydymui, tiek ir ilgesniam kraujotakos taikymui laukiant širdies transplantacijos.

Suaugusių ligonių populiacija po Fontano operacijų didėja dėl pagerėjusio išgyvenamumo. Prognozuojama, jog per ateinančius 20 metų tokių pacientų padvigubės [82]. Medicininės priežiūros poreikis šiems ligoniams didės. Svarbu, kad suaugusiųjų įgimtų širdies ydų specialistai pasirengtų tokių ligonių priežiūrai bei tinkamai organizuotų gydymą, kad būtų išvengta Fontano kraujotakos nepakankamumo [46, 82].

6. METODOLOGINIAI TRŪKUMAI

Atlikto mokslinio darbo didžiausias trūkumas yra tas, jog populiaciją sudarė pacientai, operuoti skirtingos chirurginės eros laikotarpiais. Nors visiems ligoniams suformuota Fontano kraujotaka, jie buvo skirtingo amžiaus operacijos dieną. Nevienoda buvo jų įgimtų širdies ydų diagnozė.

Šis tyrimas atliktas vienoje institucijoje. Dauguma ligonių stebėta retrospektyviai, kliaujantis ligos istorijų ir kitų dokumentų duomenimis. Buvo tiriamas palyginti nedidelis skaičius ligonių, ypač II ir III grupės (atitinkamai 4 ir 6). Operacijų technikos bei intensyvios slaugos tobulėjimas galėjo turėti įtakos rezultatų homogeniškumui. IV grupės ligoniai operuoti paskiausiai, stebėti trumpiausiai, tad vėlyvieji stebėjimo laikotarpio sergamumo ir mirštamumo duomenys gali būti ne visai tikslūs.

7. IŠVADOS

1. Fontano operacijų rezultatai geriausi, kai atliekama pilnutinė kavapulmoninė jungtis ekstrakardiniu iPTFE konduitu.

2. Fontano operacijas su ekstrakardiniu iPTFE konduitu galima atlikti jaunesniems nei 3 metų ligoniams ir šių operacijų ankstyvieji ir vėlyvieji rezultatai yra palankūs. Pooperacinis pleuros ertmių drenavimas yra trumpesnis jaunesniems ligoniams.

3. Pakartotinės Fontano operacijos gali būti reikalingos ligoniams, kuriems pasireiškė ritmo sutrikimai bei išdėdėjo prieširdis po atriopulmoninės Fontano kraujotakos suformavimo arba susiaurėjus ekstrakardinio Fontano konduitui.

4. Mechaninė skilvelį pavaduojanti priemonė („Levitronix“) gali būti efektyvus būdas gydant ūmų sunkų širdies nepakankamumą po Fontano operacijos.

5. Varfarinas yra veiksminga ir saugi trombembolijų profilaktikos priemonė.

8. PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

1. Rekomenduojama Fontano ligonius vėlyvuoju laikotarpiu reguliariai stebėti multidiscipliniame centre. Tokiame centre, be širdies chirurgų ir kardiologų, ligonius turėtų konsultuoti ir endokrinologai, gastroenterologai, pulmonologai bei kitų specialybių gydytojai.

2. Reikalinga reguliari ir planinė Fontano ligonių tyrimo programa vėlyvuoju laikotarpiu VUL SK. Siūlytina širdies echoskopiją ir EKG atlikti kartą per metus, Holterio monitoringą ir fizinio krūvio mėginį – kas 3 metus, širdies ertmių zondavimą, MRT ir kepenų biopsiją – praėjus 10 metų po Fontano operacijos.

3. Geriausia trombombolijų profilaktika būtų pirmus pusę metų po operacijos skirti varfariną, o po metų, jei nėra papildomų rizikos veiksnių, rekomenduojamas aspirinas. Esant padidėjusiai rizikai siūlytina tęsti varfariną. Varfarino dozę reikėtų titruoti pagal INR, palaikant rodiklį tarp 2 ir 3.

9. DISERTACIJOS TEMA PASKELBTŲ DARBŲ SĄRAŠAS

1. Bezuska L, Lebetkevicius V, Lankutis K, Sudikiene R, Sirvydis VJ, Tarutis V. Fontan Completion for Younger than 3 Years of Age: Outcome in Patients with Functional Single Ventricle. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(8):1680-4. doi: 10.1007/s00246-015-1217-2.
2. Bezuska L, Lebetkevicius V, Lankutis K, Tarutis V. Successful experience with Levitronix PediVAS for management of acute heart failure after Fontan surgery. *Cent Eur J Med.* 2012;7(4):529-32. doi: 10.2478/s11536-012-0005-0.
3. Bezuska L, Lebetkevicius V, Sudikiene R, Liekiene D, Tarutis V. 30-year experience of Fontan surgery: single-centre's data. *J Cardiothorac Surg.* 2017. (Priimtas, bet dar nepaskelbtas) doi: 10.1186/s13019-017-0634-013019_2017_634.

10. DISERTACIJOS TEMA SKAITYTI PRANEŠIMAI

1. Bezuška L, Lebetkevičius V, Lankutis K, Sudikienė R, Tarutis V. Outcome in patients with functional single ventricle undergoing Fontan completion younger than 3 years of age. 24th Annual World Congress of the World Society of Cardiothoracic Surgeons, 06 - 10 September 2014, Switzerland, Geneva.
2. Bezuška L, Lebetkevičius V, Lankutis K, Sudikienė R, Liekiene D, Sirvydis VJ, Tarutis V. 30-year experience of Fontan surgery: single-centre's data. 25th Annual World Congress of the World Society of Cardiothoracic Surgeons, 19 - 22 September 2015, Scotland, Edinburgh.
3. Bezuška L, Sirvydis VJ. Fontano operacijos ekstrakardiniu konduitu įdiegimas Lietuvoje ir rezultatai. Lietuvos mokslo akademijos Jaunųjų mokslininkų konferencija „Bioateitis: gamtos ir gyvybės mokslų perspektyvos“, 2014, Vilnius.

11. STRAIPSNIAI KITOMIS TEMOMIS

1. Bezuska L, Bu'Lock FA, Anderson RH, Speggorin S, Corno AF. Giant Right Atrial Aneurysm: Antenatal Diagnosis and Surgical Treatment. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2016 May 6. pii: 2150135116634290. [Epub ahead of print]
2. Bezuska L, Mussa S, Muthialu N. Chest wall reconstruction in Marfan syndrome following aortic root replacement. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(7):872-4. doi: 10.1177/0218492313496586.
3. Bezuska L, Lebetkevicius V, Lankutis K, Tarutis V. Partial resection of giant rhabdomyoma of the right ventricle in neonate. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2013;10(4):419-21. doi:10.5114/kitp.2013.39746.
4. Bezuska L, Bilkis V, Sudikiene R, Tarutis V. Hybrid procedure: percutaneous atrial septal defect closure and off-pump surgical repair of left-sided partial anomalous pulmonary venous connection. *Polish Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2012;3:319-21. doi:10.5114/kitp.2012.30843.
5. Vohra HA, Whistance RN, Bezuska L, Livesey SA. Surgery for Non-Rheumatic Calcific Mitral Stenosis. *The Journal of Heart Valve Disease* 2011; 20:624-6.
6. Vohra HA, Whistance RN, Bezuska L, Livesey SA. Initial experience of mitral valve repair using the Carpentier-Edwards Physio II annuloplasty ring. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jun;39(6):881-5. doi:10.1016/j.ejcts.2010.10.004.

12. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. O'Leary PW. Prevalence, clinical presentation and natural history of patients with single ventricle. *Prog Pediatr Cardiol.* 2002;16(1):31-8. doi.org/10.1016/S1058-9813(02)00042-5.
2. Coats L, O'Connor S, Wren C, O'Sullivan J. The single-ventricle patient population: a current and future concern a population-based study in the North of England. *Heart.* 2014;100(17):1348-53. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305336.
3. Jacobs M, Blackstone E, Bailey L. Intermediate survival in neonates with aortic atresia: a multi-institutional study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1998;116:417-31.
4. Franklin R, Spiegelhalter D, Anderson R, et al. Double-inlet ventricle presenting in infancy. I. Survival without definitive repair. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1991;101:767 –776.
5. Moodie D, Ritter D, Tajik A, O'Fallon W. Long-term follow-up in the unoperated univentricular heart. *Am. J. Cardiol.* 1984;53:1124-8.
6. Fesslova V, Hunter S, Stark J, Jfn T. Long-term clinical outcome of patients with tricuspid atresia. "Natural History". *J. Cardiovasc. Surg.* 1989;30:262-72.
7. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;26(3):240-8.
8. Norwood WI, Lang P, Hansen DD. Physiologic repair of aortic atresia-hypoplastic left heart syndrome. *N Engl J Med.* 1983;308(1):23-6.
9. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ (1987) Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation.* 1987;76(3 Pt 2):III53–III60.
10. Anderson PA, Sleeper LA, Mahoney L, et al. Contemporary outcomes after the Fontan procedure. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(2):85-98.
11. Said S, Burkhart HM, Dearani JA. The Fontan connections: past, present, and future. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2012;3(2):171-82.

12. Rogers LS, Glatz AC, Ravishankar C, et al. 18 years of the Fontan operation at a single institution. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(11):1018-25.
13. Jacobs ML, Pelletier GJ, Pourmoghadam KK, et al. Protocols associated with no mortality in 100 consecutive Fontan procedures. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(4):626-632.
14. Choussat A, Fontan F, Besse P et al. Selection criteria for Fontan's procedure. In: Anderson RH, Shinebourne EA (eds) *Pediatric cardiology*. 1978. Churchill-Livingstone, Edinburgh.
15. Kreutzer G, Galindez E, Bono H, et al. An operation for the correction of tricuspid atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973;66:613-21.
16. de Leval MR, Kilner P, Gewilling M, Bull C. Total cavopulmonary connection: a logical alternative to atriopulmonary connection for complex Fontan operations. Experimental studies and early clinical experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;96:682-95.
17. Marcelletti C, Corno AF, Giannico S, Marino B. Inferior vena cava to pulmonary artery extracardiac conduit: a new form of right heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:228-32.
18. Corno AF. Considerations on the cavopulmonary connection. *Am Coll Cardiol Curr J Rev* 1996;5:38.
19. Salazar JD, Zafar F, Siddiqui K, Coleman RD, Morales DL, Heinle JS et al (2010) Fenestration during Fontan palliation: now the exception instead of the rule. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(1):129-36. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.03.013.
20. Bridges ND, Lock JE, Castaneda AR. Baffle fenestration with subsequent transcatheter closure: modification of the Fontan operation for patients at increased risk. *Circulation*. 1990;82:1681-9.
21. Ono M, Boethig D, Goerler H, Lange M, Westhoff-Bleck M, Breyman T. Clinical outcome of patients 20 years after Fontan operation—effect of fenestration on late morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006;30:923-9.

22. Lemler MS, Scott WA, Leonard SR, Stromberg D, Ramaciotti C. Fenestration improves clinical outcome of the Fontan procedure: a prospective, randomized study. *Circulation*. 2002;105:207-12.
23. Ovroutski S, Sohn C, Miera O, Peters B, Alexi-Meskishvili V, Hetzer R, et al. Improved early postoperative outcome for extracardiac Fontan operation without cardiopulmonary bypass: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(5):952-7. doi: 10.1093/ejcts/ezs535.
24. Talwar S, Muthukkumaran S, Choudhary SK, Makhija N, Sreenivas V, Saxena A, et al. A complete extracorporeal circulation-free approach to patients with functionally univentricular hearts provides superior early outcomes. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(1):54-9. doi: 10.1177/2150135113507091.
25. Mainwaring RD, Reddy VM, Hanley FL. Completion of the Three-Stage Fontan Pathway without Cardiopulmonary Bypass. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2014;5(3):427-33. doi: 10.1177/2150135114536908.
26. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014; 148(6):2532-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.062.
27. McCrossan BA, Walsh KP. Fontan fenestration closure with Amplatzer Duct Occluder II device. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015; 85(5):837-41. doi: 10.1002/ccd.25770.
28. Pihkala JI, Järvelä M, Boldt T, Jokinen E, Liikanen I, Mattila I, et al. Fate of fenestration in children treated with fontan operation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2016;87(6):E233-9. doi: 10.1002/ccd.26324.
29. Rhodes J, Ubeda-Tikkanen A, Clair M, Fernandes SM, Graham DA, Milliren CE, et al. Effect of inhaled iloprost on the exercise function of Fontan patients: a demonstration of concept. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2435-40. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.014.
30. Mendoza A, Albert L, Belda S, Casanueva L, Herrera D, Granados MA, et al. Pulmonary vasodilator therapy and early postoperative outcome after modified

- Fontan operation. *Cardiol Young*. 2015;25(6):1136-40. doi: 10.1017/S1047951114001772.
31. Giordano R, Palma G, Poli V, Palumbo S, Russolillo V, Cioffi S, et al. First experience with sildenafil after Fontan operation: short-term outcomes. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2015;16(8):552-5. doi: 10.2459/JCM.0b013e328361390a.
32. Latus H, Gerstner B, Kerst G, Moysich A, Gummel K, Apitz C, Bauer J, Schranz D. Effect of Inhaled Nitric Oxide on Blood Flow Dynamics in Patients After the Fontan Procedure Using Cardiovascular Magnetic Resonance Flow Measurements. *Pediatr Cardiol*. 2016;37(3):504-11. doi: 10.1007/s00246-015-1307-1.
33. Ravishankar C, Gerstenberger E, Sleeper LA, Atz AM, Affolter JT, Bradley et al. Factors affecting Fontan length of stay: Results from the Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;151(3):669-75.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.09.061.
34. Edwards RM, Reddy GP, Kicska G. The functional single ventricle: how imaging guides treatment. *Clin Imaging*. 2016;40(6):1146-55. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.08.003.
35. Gnanappa GK, Celermajer DS, Sholler GF, Gentles T, Winlaw D, d'Udekem Y, Ayer J. The Long-Term Management of Children and Adults with a Fontan Circulation: A Systematic Review and Survey of Current Practice in Australia and New Zealand. *Pediatr Cardiol*. 2017;38(1):56-69. doi: 10.1007/s00246-016-1484-6.
36. Ota N, Fujimoto Y, Murata M, Tosaka Y, Ide Y, Tachi M et al. Impact of postoperative hemodynamics in patients with functional single ventricle undergoing Fontan completion before weighing 10 kg. *Ann Thorac Surg*. 2012;94(5):1570-7. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.06.022.
37. Pizarro C, Mroczek T, Gidding SS, Murphy JD, Norwood WI. Fontan completion in infants. *Ann Thorac Surg*. 2006;81(6):2243-8; discussion 2248-9. doi:10.1016/j.athoracsur.2006.01.016

38. Magee AG, McCrindle BW, Mawson J, Benson LN, Williams WG, Freedom RM. Systemic venous collateral development after the bidirectional cavopulmonary anastomosis. Prevalence and predictors. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32(2):502-8.
39. Heinemann M, Breuer J, Steger V, Steil E, Sieverding L, Ziemer G. Incidence and impact of systemic venous collateral development after Glenn and Fontan procedures. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;49(3):172-8.
40. Stern HJ. Aggressive coiling of aortopulmonary collaterals in single-ventricle patients is warranted. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(4):449-53. doi: 10.1007/s00246-010-9671-3.
41. Madan P, Stout KK, Fitzpatrick AL. Age at Fontan procedure impacts exercise performance in adolescents: results from the Pediatric Heart Network Multicenter study. *Am Heart J.* 2013;166(2):365-372.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2013.04.013.
42. Bezuska L, Lebetkevicius V, Lankutis K, Sudikiene R, Sirvydis VJ, Tarutis V. Fontan Completion for Younger than 3 Years of Age: Outcome in Patients with Functional Single Ventricle. *Pediatr Cardiol.* 2015;36(8):1680-4. doi: 10.1007/s00246-015-1217-2.
43. Pike NA, Evangelista LS, Doering LV, Koniak-Griffin D, Lewis AB, Child JS. Health-related quality of life: a closer look at related research in patients who have undergone the Fontan operation over the last decade. *Heart Lung.* 2007;36(1):3-15. Review. doi: 10.1016/j.hrtlng.2006.06.002.
44. McRae ME. Long-term issues after the Fontan procedure. *AACN Adv Crit Care.* 2013;24(3):264-82; quiz 283-4. doi: 10.1097/NCI.0b013e31829744c7. Review.
45. Sakamoto T, Nagashima M, Hiramatsu T, Matsumura G, Park IS, Yamazaki K. Fontan circulation over 30 years. What should we learn from those patients? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2016;24(8):765-771. doi: 10.1177/0218492316667771.

46. Goldberg DJ, Dodds K, Rychik J. New concepts: development of a survivorship programme for patients with a functionally univentricular heart. *Cardiol Young*. 2011;21(Suppl 2):77–9. doi: 10.1017/S1047951111001636.
47. Kreutzer C, Kreutzer J, Kreutzer GO. Reflections on five decades of the fontan kreutzer procedure. *Front Pediatr*. 2013;1:45. doi: 10.3389/fped.2013.00045. Review.
48. Schumacher KR, Stringer KA, Donohue JE, et al. Fontan-associated protein-losing enteropathy and plastic bronchitis. *J Pediatr*. 2015; 166(4):970-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.12.068.
49. António M, Gordo A, Pereira C, Pinto F, Fragata I, Fragata J. Thoracic Duct Decompression for Protein-Losing Enteropathy in Failing Fontan Circulation. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(6):2370-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.08.079.
50. Quinton E, Nightingale P, Hudsmith L, et al. Prevalence of atrial tachyarrhythmia in adults after Fontan operation. *Heart*. 2015;101(20):1672-7. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307514.
51. Bae JM, Jeon TY, Kim JS, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):850-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.002.
52. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2014;20(5):484-92. doi: 10.1177/1076029613520464. Review.
53. Dori Y, Keller MS, Fogel MA, et al. MRI of lymphatic abnormalities after functional single-ventricle palliation surgery. *AJR Am J Roentgenol*. 2014;203(2):426-31. doi: 10.2214/AJR.13.11797.
54. Avitabile CM, Goldberg DJ, Zemel BS, et al. Deficits in bone density and structure in children and young adults following Fontan palliation. *Bone*. 2015;77:12-6. doi: 10.1016/j.bone.2015.04.012.
55. Cordina RL, O'Meagher S, Karmali A, Rae CL, Liess C, Kemp GJ, Puranik R, Singh N, Celermajer DS. Resistance training improves cardiac output, exercise capacity and tolerance to positive airway pressure in Fontan physiology. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):780-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.012.

56. Hebson CL, McCabe NM, Elder RW, et al. Hemodynamic phenotype of the failing Fontan in an adult population. *Am J Cardiol.* 2013;112(12):1943-7. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.023.
57. Peacock TB. Malformations of the heart. In: Peacock TB, ed. *On Malformations of the Human Heart: With Original Cases.* London, UK: John Churchill; 1858:10-102.
58. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-85.
59. Puga FJ, Chiavarelli M, Hagler DJ. Modifications of the Fontan operation applicable to patients with left atrioventricular valve atresia or single atrioventricular valve. *Circulation.* 1987;76(3, pt 2):53-60.
60. Marin-Garcia J, Tandon R, Moller JH, Edwards JE. Common (single) ventricle with normally related great vessels. *Circulation.* 1974;49:565-73.
61. Anderson RH, Becker AE, Wilkinson JL. Proceedings: morphogenesis and nomenclature of univentricular hearts. *Br Heart J.* 1975;37:781-82.
62. Jacobs ML, Mayer JE Jr. Congenital Heart Surgery Nomenclature and Database Project: single ventricle. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4 Suppl):S197–S204.
63. Corno AF. Editorial: Univentricular heart. *Front Pediatr.* 2015;3:75. doi: 10.3389/fped.2015.00075.
64. Khairy P, Poirier N, Mercier LA. Univentricular heart. *Circulation.* 2007;115(6):800-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592378.
65. Corno AF, Becker AE, Bulterijs AHK, Lam J, Nijveld A, Schuller JL, et al. Univentricular heart: can we alter the natural history? *Ann Thorac Surg.* 1982;34:716–26. doi:10.1016/S0003-4975(10)60917-4.
66. Corno AF, Hurni M, Payot M, von Segesser LK. Modified Blalock-Taussig shunt with compensatory properties. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:269–70. doi:10.1016/S0003-4975(98)01213-2.
67. Huhta JC, Seward JB, Tajik AJ, Hagler DJ, Edwards WD. Two-dimensional echocardiographic spectrum of univentricular atrioventricular connection. *J Am Coll Cardiol.* 1985;5:149–57.

68. Gewillig M. The Fontan circulation. *Heart*. 2005;91(6):839–46. doi: 10.1136/hrt.2004.051789.
69. Stern HJ. Fontan "Ten Commandments" revisited and revised. *Pediatr Cardiol*. 2010;31(8):1131-4. doi: 10.1007/s00246-010-9811-9.
70. Shiraishi S, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Ohuchi H, Kobayashi J, et al. Impact of age at Fontan completion on postoperative hemodynamics and long-term aerobic exercise capacity in patients with dominant left ventricle. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(2):555-60; discussion 560-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.11.015.
71. Ando Y, Fukae K, Hirayama K, Oe M, Iwai T. Impact of bilateral superior venae cavae on outcome of staged Fontan procedure. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(6):2187-93. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.07.063.
72. Sakamoto K, Ota N, Fujimoto Y, Murata M, Ide Y, Tachi M, et al. Primary central pulmonary artery plasty for single ventricle with ductal-associated pulmonary artery coarctation. *Ann Thorac Surg*. 2014;98(3):919-26. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.005.
73. Gil-Jaurena JM, González-López MT, Pérez-Caballero R, Pita A. Atrioventricular valve repair along with Fontan completion. *Cardiol Young*. 2015;25(7):1421-4. doi: 10.1017/S1047951114002352.
74. Liu VJ, Yong MS, d'Udekem Y, Weintraub RG, Praporski S, Brizard CP, Konstantinov IE. Outcomes of atrioventricular valve operation in patients with Fontan circulation. *Ann Thorac Surg*. 2015;99(5):1632-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.01.035.
75. van der Bom T, Zomer AC, Zwinderman AH, Meijboom FJ, Bouma BJ, Mulder BJ. The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:50–60. doi: 10.1038/nrcardio.2010.166.
76. Hoffman J. Congenital heart disease: incidence and inheritance. *Pediatr. Clin. North Am*. 1990;37:25–43.
77. Meszaros M, Nagy A, Zceizil A. Incidence of congenital heart disease in Hungary. *Hum. Hered*. 1975;25:513-9.

78. Ferencz C, Rubin J, McCarter R, et al. Cardiac and noncardiac malformations: observations in a population based study. *Teratology* 1987;35:367–378.
79. Laursen H. Some epidemiological aspects of congenital heart disease in Denmark. *Acta Paediatr. Scand.* 1980;69:619-24.
80. <http://osp.stat.gov.lt>
81. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Ittu R, Rahme E, Pilote L. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115(2):163-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
82. Schilling C, Dalziel K, Nunn R, et al. The Fontan epidemic: Population projections from the Australia and New Zealand Fontan Registry. *Int J Cardiol.* 2016;219:14-19. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.035.
83. Corno AF. "Functionally" univentricular hearts: impact of pre-natal diagnosis. *Front Pediatr.* 2015;3:15. doi: 10.3389/fped.2015.00015.
84. Levey A, Glickstein JS, Kleinman CS, Levasseur SM, Chen J, Gersony WM, et al. The impact of prenatal diagnosis of complex congenital heart disease on neonatal outcomes. *Pediatr Cardiol.* 2010;31:587-97. doi:10.1007/s00246-0109648-2.
85. Bull C. Current and potential impact of fetal diagnosis on prevalence and spectrum of serious congenital heart disease at term in the UK. *British paediatric cardiac association. Lancet.* 1999;354:1242-7.
86. Sharland G. Fetal cardiac screening: why bother? *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal.* 2010;95(1),F64-8. doi: 10.1136/adc.2008.151225.
87. van Velzen CL, Clur SA, Rijlaarsdam ME, Bax CJ, Pajkrt E, Heymans MW, et al. Prenatal detection of congenital heart disease: results of a national screening programme. *BJOG.* 2016;123(3):400-7. doi: 10.1111/1471-0528.13274.
88. Donofrio MT, Moon-Grady AJ, Hornberger LK et al. Diagnosis and treatment of fetal cardiac disease. *Circulation.* 2014;129(21):2183-242. doi: 10.1161/01.cir.0000437597.44550.5d.
89. Freud LR, Tworetzky W. Fetal interventions for congenital heart disease. *Curr Opin Pediatr.* 2016;28(2):156-62. doi: 10.1097/MOP.0000000000000331.

90. Carvalho JS. Antenatal diagnosis of critical congenital heart disease. Optimal place of delivery is where appropriate care can be delivered. *Arch Dis Child*. 2016;101(6):505-7. doi: 10.1136/archdischild-2015-308736.
91. Allan LD, Crawford DC, Chita SK, Tynan MJ. Prenatal screening for congenital heart disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6537):1717-9. doi:10.1136/bmj.292.6537.1717.
92. Quarello E, Lafouge A, Fries N, Salomon LJ; CFEF. Basic heart examination: feasibility study of first-trimester systematic simplified fetal echocardiography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(2):224-230. doi: 10.1002/uog.15866.
93. Neill CA, Brink AJ. Left axis deviation in tricuspid atresia and single ventricle: the electrocardiogram in 36 autopsied cases. *Circulation*. 1955;12:612-9.
94. Shaher RM. The electrocardiogram in single ventricle. *Br Heart J*. 1963;25:465–473.
95. Elliott LP, Ruttenberg HD, Eliot RS, Anderson RC. Vectorial analysis of the electrocardiogram in common ventricle. *Br Heart J*. 1964;26:302-11.
96. Monaco MA, Liberman L, Starc TJ, Silver ES. Defining the electrocardiogram in the neonate with hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2015;36(5):1014-8. doi: 10.1007/s00246-015-1112-x.
97. Dahlqvist JA, Karlsson M, Wiklund U, Hörnsten R, Rydberg A. Handheld ECG in analysis of arrhythmia and heart rate variability in children with Fontan circulation. *J Electrocardiol*. 2014;47(3):374-82. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2014.02.006
98. Elliott LP, Gedgaudas E. The roentgenologic findings in common ventricle with transposition of the great vessels. *Radiology*. 1964;82:850-65.
99. Carey LS, Ruttenberg HD. Roentgenographic features of common ventricle with inversion of the infundibulum: corrected transposition with rudimentary left ventricle. *Am J Roentgenol*. 1964;92:652-68.
100. Shinebourne EA, Lau KC, Calcaterra G, Anderson RH. Univentricular heart of right ventricular type: clinical, angiographic and electrocardiographic features. *Am J Cardiol*. 1980;46:439-45.

101. Williams RG1. Echocardiography in the management of single ventricle: fetal through adult life. *Echocardiography*. 1993;10(3):331-42.
102. Bevilacqua M, Sanders SP, Van Praagh S, Colan SD, Parness I. Double-inlet single left ventricle: echocardiographic anatomy with emphasis on the morphology of the atrioventricular valves and ventricular septal defect. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:559-68.
103. Marx GR. Doppler color flow echocardiography: indispensable application to congenital heart disease. *Echocardiography*. 1995;12(4):413-24. Review.
104. Altmann K, Shen Z, Boxt LM, King DL, Gersony WM, Allan LD, et al. Comparison of three-dimensional echocardiographic assessment of volume, mass, and function in children with functionally single left ventricles with two-dimensional echocardiography and magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 1997;80:1060-5.
105. Khoo NS, Tham EB, Kantor PF. Newer imaging modalities in the assessment of heart function in single ventricle hearts. *Can J Cardiol*. 2013;29(7):886-9. doi: 10.1016/j.cjca.2013.03.025.
106. Soriano BD, Hoch M, Ithuralde A, Geva T, Powell AJ, Kussman BD, et al. Matrix-array 3-dimensional echocardiographic assessment of volumes, mass, and ejection fraction in young pediatric patients with a functional single ventricle: a comparison study with cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2008;117(14):1842-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.715854.
107. Yousef N, Philips M, Shetty I, Cui VW, Zimmerman F, Roberson DA. Transesophageal echocardiography of intracardiac thrombus in congenital heart disease and atrial flutter: the importance of thorough examination of the Fontan. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(7):1099-107. doi: 10.1007/s00246-014-0902-x.
108. Kawahito S, Kitahata H, Tanaka K, Nozaki J, Oshita S. Intraoperative evaluation of pulmonary artery flow during the Fontan procedure by transesophageal Doppler echocardiography. *Anesth Analg*. 2000;91(6):1375-80.

109. Ho SY, Nihoyannopoulos P. Anatomy, echocardiography, and normal right ventricular dimensions. *Heart* 2006;92(Suppl. 1):12–13. doi: 10.1136/hrt.2005.077875.
110. Khattab K, Schmidheiny P, Wustmann K, Wahl A, Seiler C, Schwerzmann M. Echocardiogram versus cardiac magnetic resonance imaging for assessing systolic function of subaortic right ventricle in adults with complete transposition of great arteries and previous atrial switch operation. *Am J Cardiol* 2013;111:908-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.044.
111. Agnoletti G, Bordese R, Corleto A, Gabbarini F, Marini D. Interventional catheterization after total cavopulmonary connection: experience in 68 patients. *J Interv Cardiol.* 2012;25(6):622-7. doi: 10.1111/j.1540-8183.2012.00757.x.
112. Stern KWD, McElhinney DB, Gauvreau K, Geva T, Brown DW. Echocardiographic evaluation before bidirectional Glenn operation in functional single-ventricle heart disease: comparison to catheter angiography. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(5):498-505. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.963280.
113. Clegg SD, Chen SJ, Nijhof N, Kim MS, Salcedo EE, Quaife RA, et al. Integrated 3D echo-x ray to optimize image guidance for structural heart intervention. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(3):371-4. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.06.024.
114. Lock JE, Keane JF, Fellows KE. The use of catheter intervention procedures for congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1986;7:1420-3.
115. Downing TE, Whitehead KK, Dori Y, Gillespie MJ, Harris MA, Fogel MA, et al. Accuracy of conventional oximetry for flow estimation in patients with superior cavopulmonary connection: a comparison with phase-contrast CMR. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(6):943-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000496.
116. Nakanishi T. Cardiac catheterization is necessary before bidirectional Glenn and Fontan procedures in single ventricle physiology. *Pediatr Cardiol.* 2005;26:159-61.

117. Brown DW, Gauvreau K, Powell AJ, Lang P, Colan SD, Del Nido PJ, et al. Cardiac magnetic resonance versus routine cardiac catheterization before bidirectional Glenn anastomosis in infants with functional single ventricle: a prospective randomized trial. *Circulation* 2007;116(23):2718-25.
118. Hascoët S, Warin-Fresse K, Baruteau AE, Hadeed K, Karsenty C, Petit J, et al. Cardiac imaging of congenital heart diseases during interventional procedures continues to evolve: Pros and cons of the main techniques. *Arch Cardiovasc Dis.* 2016;109(2):128-42. doi: 10.1016/j.acvd.2015.11.011. Review.
119. Fratz S, Chung T, Greil GF, et al. Guidelines and protocols for cardiovascular magnetic resonance in children and adults with congenital heart disease: SCMR expert consensus group on congenital heart disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:51. doi: 10.1186/1532-429X-15-51.
120. Kilner PJ, Geva T, Kaemmerer H, et al. Recommendations for cardiovascular magnetic resonance in adults with congenital heart disease from the respective working groups of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2010;31(7):794-805. doi: 10.1093/eurheartj/ehp586.
121. Weiss F, Habermann CR, Lilje C, Sasse K, Kühne T, Weil J, et al. [MRI in postoperative assessment of univentricular heart disease: correlation with echocardiography and angiography]. *Rofo.* 2002;174(12):1537-43.
122. Ait-Ali L, Andreassi MG, Foffa I, et al. Cumulative patient effective dose and acute radiation-induced chromosomal DNA damage in children with congenital heart disease. *Heart.* 2010;96(4):269-74. doi: 10.1136/hrt.2008.160309.
123. Glatz AC, Purrington KS, Klinger A, et al. Cumulative exposure to medical radiation for children requiring surgery for congenital heart disease. *J Pediatr.* 2014;164(4):789-794.e10. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.10.074.
124. van der Hulst AE, Roest AAW, Westenbergh JJM, Kroft LJM, de Roos A. Cardiac MRI in postoperative congenital heart disease patients. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(3):511-28. doi: 10.1002/jmri.23604.

125. Downing TE, Whitehead KK, Dori Y, Gillespie MJ, Harris MA, Fogel MA, et al. Accuracy of conventional oximetry for flow estimation in patients with superior cavopulmonary connection: a comparison with phase-contrast CMR. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):943-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000496.
126. Wagner M, Nguyen K-L, Khan S, Mirsadraee S, Satou GM, Aboulhosn J, et al. Contrast-enhanced MR angiography of cavopulmonary connections in adult patients with congenital heart disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(5):W565-74. doi: 10.2214/AJR.11.7503.
127. Haggerty CM, Restrepo M, Tang E, de Zélicourt DA, Sundareswaran KS, Mirabella L et al. Fontan hemodynamics from 100 patient-specific cardiac magnetic resonance studies: a computational fluid dynamics analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1481-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.11.060.
128. Garg R, Powell AJ, Sena L, et al. Effects of metallic implants on magnetic resonance imaging evaluation of Fontan palliation. *Am J Cardiol* 2005;95:688-91. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.10.053.
129. Levine GN, Gomes AS, Arai AE, et al. American Heart Association Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Safety of magnetic resonance imaging in patients with cardiovascular devices: an American Heart Association scientific statement from the Committee on Diagnostic and Interventional Cardiac Catheterization, Council on Clinical Cardiology, and the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: endorsed by the American College of Cardiology Foundation, the North American Society for Cardiac Imaging, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circulation* 2007;116:2878-91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187256.
130. Wollmann CG, Thudt K, Kaiser B, et al. Safe performance of magnetic resonance of the heart in patients with magnetic resonance conditional

- pacemaker systems: the safety issue of the ESTIMATE study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:30. doi: 10.1186/1532-429X-16-30.
131. Ocazionez D, Dicks DL, Favinger JL, Shroff GS, Damani S, Kicska GA, et al. Magnetic resonance imaging safety in cardiothoracic imaging. *J Thorac Imaging*. 2014;29(5):262-9. doi: 10.1097/RTI.000000000000108.
132. Han BK, Vezmar M, Lesser JR, Michalak G, Grant K, Dassenko D, et al. Selective use of cardiac computed tomography angiography: an alternative diagnostic modality before second-stage single ventricle palliation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;148(4):1548-54. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.04.047.
133. Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3:10-8. doi: 10.1016/j.jcmg.2009.09.017.
134. Flohr TG, Klotz E, Allmendinger T, Raupach R, Bruder H, Schmidt B. Pushing the envelope. *J Thorac Imaging* 2010;25:100-11. doi: 10.1097/RTI.0b013e3181d7e898.
135. Orwat S, Diller G-P, Baumgartner H. Imaging of congenital heart disease in adults: choice of modalities. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(1):6-17. doi: 10.1093/ehjci/jet124.
136. Hascoët S, Warin-Fresse K, Baruteau AE, Hadeed K, Karsenty C, Petit J, et al. Cardiac imaging of congenital heart diseases during interventional procedures continues to evolve: Pros and cons of the main techniques. *Arch Cardiovasc Dis*. 2016;109(2):128-42. doi: 10.1016/j.acvd.2015.11.011. Review.
137. Schmauss D, Haeberle S, Hagl C, Sodian R. Three-dimensional printing in cardiac surgery and interventional cardiology: a single-centre experience. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(6):1044-52. doi: 10.1093/ejcts/ezu310.
138. Costello JP, Olivieri LJ, Su L, et al. Incorporating three-dimensional printing into a simulation-based congenital heart disease and critical care training curriculum for resident physicians. *Congenit Heart Dis* 2015;10:185-90. doi: 10.1111/chd.12238.

139. Willig LK, Petrikin JE, Smith LD, Saunders CJ, Thiffault I, Miller NA, et al. Whole-genome sequencing for identification of Mendelian disorders in critically ill infants: a retrospective analysis of diagnostic and clinical findings. *Lancet Respir Med*. 2015;3(5):377-87. doi: 10.1016/S2213-2600(15)00139-3.
140. Connor JA, Thiagarajan R. Hypoplastic left heart syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;11;2:23. doi: 10.1186/1750-1172-2-23.
141. Seghaye MC. Management of children with congenital heart defect: state of the art and future prospects. *Future Cardiol*. 2017;13(1):65-79. doi: 10.2217/fca-2016-0039. Review.
142. Hoque T, Richmond M, Vincent JA, Bacha E, Torres A. Current outcomes of hypoplastic left heart syndrome with restrictive atrial septum: a single-center experience. *Pediatr Cardiol*. 2013;34(5):1181-9. doi: 10.1007/s00246-012-0625-9.
143. Angeli E, Pace Napoleone C, Balducci A, Formigari R, Lovato L, Candini L, et al. Natural and modified history of single-ventricle physiology in adult patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(6):996-1002. doi: 10.1093/ejcts/ezs202.
144. Ammash NM, Warnes CA. Survival into adulthood of patients with unoperated single ventricle. *Am J Cardiol*. 1996;77:542-4.
145. Greenleaf CE, Urencio JM, Salazar JD, Dodge-Khatami A. Hypoplastic left heart syndrome: current perspectives. *Transl Pediatr*. 2016;5(3):142-7. doi: 10.21037/tp.2016.05.04. Review.
146. Barron DJ, Kilby MD, Davies B, Wright JG, Jones TJ, Brawn WJ. Hypoplastic left heart syndrome. *Lancet*. 2009;374(9689):551-564. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60563-8.
147. Siffel C, Riehle-Colarusso T, Oster ME, Correa A. Survival of Children With Hypoplastic Left Heart Syndrome. *Pediatrics*. 2015;136(4):e864-70. doi: 10.1542/peds.2014-1427.
148. DiBardino DJ. Long-term progression and survival following Norwood Single Ventricle Reconstruction. *Curr Opin Cardiol*. 2015;30(1):95-9. doi: 10.1097/HCO.000000000000129. Review.

149. Ramakrishnan K, Alfares FA, Hammond-Jack K, Endicott K, Nettleton M, Zurakowski D, et al. Optimal Timing of Pulmonary Banding for Newborns with Single Ventricle Physiology and Unrestricted Pulmonary Blood Flow. *Pediatr Cardiol.* 2016;37(3):606-9. doi: 10.1007/s00246-015-1321-3.
150. Jensen RA Jr, Williams RG, Laks H, Drinkwater D, Kaplan S. Usefulness of banding of the pulmonary trunk with single ventricle physiology at risk for subaortic obstruction. *Am J Cardiol.* 1996;77:1089-93.
151. Baslaim G. Modification of Trusler's formula for the pulmonary artery banding. *Heart Lung Circ.* 2009;18(5):353-7. doi: 10.1016/j.hlc.2009.02.003.
152. Bove T, Vandekerckhove K, Panzer J, De Groote K, De Wolf D, François K. Disease-specific outcome analysis of palliation with the modified Blalock-Taussig shunt. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2015;6(1):67-74. doi: 10.1177/2150135114558690.
153. McMullan DM, Permut LC, Jones TK, Johnston TA, Rubio AE. Modified Blalock-Taussig shunt versus ductal stenting for palliation of cardiac lesions with inadequate pulmonary blood flow. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(1):397-401. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.07.052.
154. Davies B, Mussa S, Davies P, Stickley J, Jones TJ, Barron DJ, Brawn WJ. Unifocalization of major aortopulmonary collateral arteries in pulmonary atresia with ventricular septal defect is essential to achieve excellent outcomes irrespective of native pulmonary artery morphology. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;138(6):1269-75.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.08.011.
155. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, et al. Right ventricle-pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):504-9; discussion 509-10.
156. Feinstein JA, Benson DW, Dubin AM, Cohen MS, Maxey DM, Mahle WT, et al. Hypoplastic left heart syndrome: current considerations and expectations. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1 Suppl.):S1-42. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.022.
157. Menon SC, Erickson LK, McFadden M, Miller DV. Effect of ventriculotomy on right-ventricular remodeling in hypoplastic left heart syndrome: a

- histopathological and echocardiography correlation study. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(2):354-63. doi: 10.1007/s00246-012-0462-x.
158. Dos L, Pen V, Silversides C, Provost Y, Oechslin E, Horlick E, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac magnetic resonance imaging and multidetector computed tomography scan illustrating Damus-Kaye-Stansel operation. *Circulation* 2007;115(18):e440-2. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671339.
159. Galantowicz M, Cheatham JP, Phillips A, Cua CL, Hoffman TM, Hill SL, et al. Hybrid approach for hypoplastic left heart syndrome: intermediate results after the learning curve. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(6):2063-70; discussion 2070-1. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.02.009.
160. Sano S, Huang S-C, Kasahara S, Yoshizumi K, Kotani Y, Ishino K. Risk factors for mortality after the Norwood procedure using right ventricle to pulmonary artery shunt. *Ann Thorac Surg* 2009;87(1):178-85; discussion 185-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.027.
161. Stern KWD, McElhinney DB, Gauvreau K, Geva T, Brown DW. Echocardiographic evaluation before bidirectional Glenn operation in functional single-ventricle heart disease: comparison to catheter angiography. *Circ Cardiovasc Imaging* 2011;4(5):498-505. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.963280.
162. Glenn WW. Circulatory bypass of the right side of the heart. IV. Shunt between superior vena cava and distal right pulmonary artery; report of clinical application. *N Engl J Med* 1958;259:117-20.
163. Iyer GK, Van Arsdell GS, Dicke FP, McCrindle BW, Coles JG, Williams WG. Are bilateral superior vena cavae a risk factor for single ventricle palliation? *Ann Thorac Surg* 2000;70(3):711-6.
164. Petrucci O, Khoury PR, Manning PB, Eghtesady P. Outcomes of the bidirectional Glenn procedure in patients less than 3 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):562-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2009.08.025.
165. Pekkan K, Dasi LP, de Zélicourt D, Sundareswaran KS, Fogel MA, Kanter KR, et al. Hemodynamic performance of stage-2 univentricular reconstruction:

- Glenn vs. hemi-Fontan templates. *Ann Biomed Eng.* 2009;37(1):50-63. doi: 10.1007/s10439-008-9591-z.
166. Lardo AC, Webber SA, Friehs I, del Nido PJ, Cape EG. Fluid dynamic comparison of intra-atrial and extracardiac total cavopulmonary connections. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;117(4):697-704.
167. Dabal RJ, Kirklin JK, Kukreja M, Brown RN, Cleveland DC, Eddins MC, et al. The modern Fontan operation shows no increase in mortality out to 20 years: a new paradigm. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2517-23. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.07.075.
168. a Januszewska K, Schuh A, Lehner A, Dalla-Pozza R, Malec E. Lateral Atrial Tunnel Fontan Operation Predisposes to the Junctional Rhythm. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(4):712-18. doi: 10.1007/s00246-017-1571-3.
169. Azakie A, McCrindle BW, van Arsdell G, et al. Extracardiac conduit versus lateral tunnel cavopulmonary connections at a single institution: impact on outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(6):1219-28. doi.org/10.1067/mtc.2001.116947.
170. Mosca RS, Kulik TJ, Goldberg CS, et al. Early results of the Fontan procedure in one hundred consecutive patients with hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;199(6):1110-8. doi: 10.1067/mtc.2000.106656.
171. Li D, Fan Q, Hirata Y, Ono M, An Q. Arrhythmias After Fontan Operation with Intra-atrial Lateral Tunnel Versus Extra-cardiac Conduit: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(4):873-880. doi: 10.1007/s00246-017-1595-8.
172. P. Monagle, T.R. Karl. Thromboembolic problems after the Fontan operation. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2002;5:36-47. doi: 10.1053/pcsu.2002.29716.
173. Y. Harada, S. Uchita, T. Sakamoto, M. Kimura, K. Umezu, K. Takigiku, et al. Do we need fenestration when performing two-staged total cavopulmonary connection using an extracardiac conduit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.*

174. Kotani Y, Chetan D, Saedi A, Zhu J, Grosse-Wortmann L, Coles JG, et al. Persistent fenestration may be a marker for physiologic intolerance after Fontan completion. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;148(6):2532-8. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.06.062.
175. Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ, et al. Total cavopulmonary conversion and maze procedure for patients with failure of the Fontan operation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122(5):863-871. doi: 10.1067/mtc.2001.117840.
176. Ono M, Cleuziou J, Kasnar-Samprec J, Burri M, Hepp V, Vogt M, et al. Conversion to Total Cavopulmonary Connection Improves Functional Status Even in Older Patients with Failing Fontan Circulation. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(5):380-7. doi: 10.1055/s-0035-1548735.
177. Said SM, Burkhart HM, Schaff HV, Cetta F, Driscoll DJ, Li Z, Oliver WC Jr, Ammash NM, Dearani JA. Fontan conversion: identifying the high-risk patient. *Ann Thorac Surg.* 2014;97(6):2115-21; discussion 2121-2. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.01.083.
178. Terada T, Sakurai H, Nonaka T, Sakurai T, Sugiura J, Taneichi T, Ohtsuka R. Surgical outcome of Fontan conversion and arrhythmia surgery: Need a pacemaker? *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(6):682-6. doi: 10.1177/0218492313504939.
179. Takeuchi D, Asagai S, Ishihara K, Nakanishi T. Successful Fontan conversion combined with cardiac resynchronization therapy for a case of failing Fontan circulation with ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;46(5):913-5. doi: 10.1093/ejcts/ezu084.
180. Mavroudis C, Backer CL, Deal BJ, Johnsrude CL. Fontan conversion to cavopulmonary connection and arrhythmia circuit cryoblation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;115(3):547-56.
181. Song MK, Bae EJ, Kwon BS, Kim GB, Noh CI, Choi JY, et al. Intra-atrial reentrant tachycardia in adult patients after Fontan operation. *Int. J. Cardiol. Int J Cardiol.* 2015;187:157-63. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.157.
182. Mavroudis C, Deal BJ, Backer CL, Stewart RD, Franklin WH, Tsao S, et al. J. Maxwell Chamberlain Memorial Paper for congenital heart surgery. 111

- Fontan conversions with arrhythmia surgery: surgical lessons and outcomes. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(5):1457-65; discussion 1465-6.
183. Aboulhosn J, Williams R, Shivkumar K, Barkowski R, Plunkett M, Miner P, et al. Arrhythmia recurrence in adult patients with single ventricle physiology following surgical Fontan conversion. *J. Congenit Heart Dis.* 2010;5(5):430-4. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00443.x.
184. Poh CL, Cochrane A, Galati JC, Bullock A, Celermajer DS, Gentles T, et al. Ten-year outcomes of Fontan conversion in Australia and New Zealand demonstrate the superiority of a strategy of early conversion. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2016;49(2):530-5; discussion 535. doi: 10.1093/ejcts/ezv112.
185. Egbe AC, Connolly HM, Dearani JA, Bonnicksen CR, Niaz T, Allison TG, et al. When is the right time for Fontan conversion? The role of cardiopulmonary exercise test. *Int J Cardiol.* 2016;220:564-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.209.
186. Michielon G, Parisi F, Di Carlo D, Squitieri C, Carotti A, Buratta M, et al. Orthotopic heart transplantation for failing single ventricle physiology. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(4):502-10; discussion 510.
187. Kanter KR. Heart Transplantation in Children after a Fontan Procedure: Better than People Think. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2016;19(1):44-9. doi: 10.1053/j.pcsu.2015.11.004.
188. Moffett BS, Mattamal R, Ocampo EC, Petit CJ. Impact of pharmacotherapy on interstage outcomes in single ventricle infants. *Congenit Heart Dis.* 2011;6(4):286-93. doi: 10.1111/j.1747-0803.2011.00536.x.
189. Monagle P, Cochrane A, Roberts R, Manlhiot C, Weintraub R, Szechtman B, et al. A multicenter, randomized trial comparing heparin/warfarin and acetylsalicylic acid as primary thromboprophylaxis for 2 years after the Fontan procedure in children. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):645-51. doi: 10.1016/j.jacc.2011.01.061.
190. Elliott RB, Starling MB, Neutze JM. Medical manipulation of the ductus arteriosus. *Lancet.* 1975 Jan 18;1(7899):140-2.

191. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA, Roehl SL, Kensey RC. Side effects of therapy with prostaglandin E1 in infants with critical congenital heart disease. *Circulation*. 1981;64(5):893-8.
192. Lim DS, Kulik TJ, Kim DW, Charpie JR, Crowley DC, Maher KO. Aminophylline for the prevention of apnea during prostaglandin E1 infusion. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):e27-9.
193. Huang FK, Lin CC, Huang TC, Weng KP, Liu PY, Chen YY, et al. Reappraisal of the prostaglandin E1 dose for early newborns with patent ductus arteriosus-dependent pulmonary circulation. *Pediatr Neonatol*. 2013;54(2):102-6. doi: 10.1016/j.pedneo.2012.10.007.
194. Jacobs ML, Pelletier GJ, Pourmoghadam KK, Mesia CI, Madan N, Stern H, et al. Protocols associated with no mortality in 100 consecutive Fontan procedures. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(4):626-32. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.032.
195. Manlhiot C, Brandão LR, Kwok J, Kegel S, Menjak IB, Carew CL, et al. Thrombotic complications and thromboprophylaxis across all three stages of single ventricle heart palliation. *J Pediatr*. 2012;161(3):513-519.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.03.004.
196. Mahnke CB, Boyle GJ, Janosky JE, Siewers RD, Pigula FA. Anticoagulation and incidence of late cerebrovascular accidents following the Fontan procedure. *Pediatr Cardiol*. 2005;26(1):56-61. doi: 10.1007/s00246-003-0684-z.
197. Giannico S, Hammad F, Amodeo A, Michielon G, Drago F, Turchetta A, et al. Clinical outcome of 193 extracardiac Fontan patients: the first 15 years. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(10):2065-73. doi: 10.1016/j.jacc.2005.12.065.
198. Fiore AC, Turrentine M, Rodefeld M, Vijay P, Schwartz TL, Virgo KS, et al. Fontan operation: a comparison of lateral tunnel with extracardiac conduit. *Ann Thorac Surg*. 2007;83(2):622-9; discussion 629-30. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.09.070.
199. Marrone C, Galasso G, Piccolo R, de Leva F, Paladini R, Piscione F, et al. Antiplatelet versus anticoagulation therapy after extracardiac conduit Fontan: a

- systematic review and meta-analysis. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(1):32-9. doi: 10.1007/s00246-010-9808-4.
200. Alsaied T, Alsidawi S, Allen CC, Faircloth J, Palumbo JS, Veldtman GR. Strategies for thromboprophylaxis in Fontan circulation: a meta-analysis. *Heart.* 2015;101(21):1731-7. doi: 10.1136/heartjnl-2015-307930.
201. Firdouse M, Agarwal A, Chan AK, Mondal T. Thrombosis and thromboembolic complications in fontan patients: a literature review. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014;20(5):484-92. doi: 10.1177/1076029613520464.
202. Egbe AC, Connolly HM, Niaz T, Yogeswaran V, Taggart NW, Qureshi MY, Poterucha JT, Khan AR, Driscoll DJ. Prevalence and outcome of thrombotic and embolic complications in adults after Fontan operation. *Am Heart J.* 2017;183:10-17. doi: 10.1016/j.ahj.2016.09.014.
203. Park IS. Efficacy of pulmonary vasodilator therapy in patients with functionally single ventricle. *Int Heart J.* 2015;56(Suppl):S26-30. doi: 10.1536/ihj.14-392.
204. Mori H, Park IS, Yamagishi H, Nakamura M, Ishikawa S, Takigiku K, et al. Sildenafil reduces pulmonary vascular resistance in single ventricular physiology. *Int J Cardiol.* 2016;221:122-7. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.06.322.
205. Sames-Dolzer E, Hakami L, Innerhuber M, Tulzer G, Mair R. Older age at the time of the Norwood procedure is a risk factor for early postoperative mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015;47(2):257-61; discussion 261. doi: 10.1093/ejcts/ezu128.
206. Khambadkone S, Li J, de Leval MR, Cullen S, Deanfield JE, Redington AN. Basal pulmonary vascular resistance and nitric oxide responsiveness late after Fontan-type operation. *Circulation.* 2003;107(25):3204-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000074210.49434.40.
207. Hebert A, Mikkelsen UR, Thilen U, Idorn L, Jensen AS, Nagy E, et al. Bosentan improves exercise capacity in adolescents and adults after Fontan operation: the TEMPO (Treatment With Endothelin Receptor Antagonist in Fontan Patients, a Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study

- Measuring Peak Oxygen Consumption) study. *Circulation*. 2014;130(23):2021-30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008441.
208. Kutty S1, Rathod RH2, Danford DA1, Celermajer DS3. Role of imaging in the evaluation of single ventricle with the Fontan palliation. *Heart*. 2016;102(3):174-83. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308298.
209. Mondésert B, Marcotte F, Mongeon FP, Dore A, Mercier LA, Ibrahim R, Asgar A, Miro J, Poirier N, Khairy P. Fontan circulation: success or failure? *Can J Cardiol*. 2013;29(7):811-20. doi: 10.1016/j.cjca.2012.12.009.
210. Jacobs ML, Pelletier GJ, Pourmoghadam KK, Mesia CI, Madan N, Stern H, et al. Protocols associated with no mortality in 100 consecutive Fontan procedures. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33(4):626-32. doi: 10.1016/j.ejcts.2007.12.032.
211. Malec E, Schmidt C, Lehner A, Januszewska K. Results of the Fontan operation with no early mortality in 248 consecutive patients. *Kardiol Pol*. 2017;75(3):255-260. doi: 10.5603/KP.a2016.0170.
212. Cardarelli MG1, Salim M, Love J, Simone S, Tumulty J, Conway D, Griffith B. Berlin heart as a bridge to recovery for a failing Fontan. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(3):943-6. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.086.
213. VanderPluym CJ, Rebeyka IM, Ross DB, Buchholz H. The use of ventricular assist devices in pediatric patients with univentricular hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;141(2):588-90. doi: 10.1016/j.jtcvs.2010.06.038.
214. Deal BJ. Late arrhythmias following fontan surgery. *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2012;3(2):194-200. doi: 10.1177/2150135111436314.
215. Khairy P, Fernandes SM, Mayer JE Jr, Triedman JK, Walsh EP, Lock JE, et al. Long-term survival, modes of death, and predictors of mortality in patients with Fontan surgery. *Circulation*. 2008;117(1):85-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.738559.
216. Nakamura Y, Yagihara T, Kagisaki K, Hagino I, Kobayashi J. Ventricular performance in long-term survivors after Fontan operation. *Ann Thorac Surg*. 2011;91(1):172-80. doi: 10.1016/j.athoracsur.2010.07.055.

217. Triedman JK, Alexander ME, Love BA, Collins KK, Berul CI, Bevilacqua LM, Walsh EP. Influence of patient factors and ablative technologies on outcomes of radiofrequency ablation of intra-atrial re-entrant tachycardia in patients with congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(11):1827-35.
218. Lim HG, Lee JR, Kim YJ. The Effects of Modification to Lateral Tunnel Fontan Procedure for Prophylactic Arrhythmia Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017;104(1):197-204. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.11.033.
219. McCrindle BW, Manlhiot C, Cochrane A, Roberts R, Hughes M, Szechtman B, et al. 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. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(3):346-53. doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.1023.
220. Kaulitz R, Ziemer G, Rauch R, Girisch M, Bertram H, Wessel A, et al. Prophylaxis of thromboembolic complications after the Fontan operation (total cavopulmonary anastomosis). *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(3):569-75. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.045.
221. Ostrow AM, Freeze H, Rychik J. Protein-losing enteropathy after fontan operation: investigations into possible pathophysiologic mechanisms. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(2):695-700. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.02.048.
222. Thacker D, Patel A, Dodds K, Goldberg DJ, Semeao E, Rychik J. Use of oral budesonide in the management of protein-losing enteropathy after the Fontan operation. *Ann Thorac Surg.* 2010;89(3):837-42. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.09.063.
223. Uzun O, Wong JK, Bhole V, Stumper O. Resolution of protein-losing enteropathy and normalization of mesenteric Doppler flow with sildenafil after Fontan. *Ann Thorac Surg.* 2006;82(6):e39-40. doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.08.043.
224. Wesnerowicz A, Nawrocki P, Wagner K, Malec E, Januszewska K. Management of plastic bronchitis after Fontan operation with resolution of symptoms. *Kardiol Pol.* 2016;74(5):490. doi: 10.5603/KP.2016.0067.

225. Dori Y, Keller MS, Rychik J, Itkin M. Successful treatment of plastic bronchitis by selective lymphatic embolization in a Fontan patient. *Pediatrics*. 2014;134(2):e590-5. doi: 10.1542/peds.2013-3723.
226. Ghaferi AA, Hutchins GM. Progression of liver pathology in patients undergoing the Fontan procedure: chronic passive congestion, cardiac cirrhosis, hepatic adenoma, and hepatocellular carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;129(6):1348-52. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.10.005.
227. Bae JM, Jeon TY, Kim JS, Kim S, Hwang SM, Yoo SY, et al. Fontan-associated liver disease: Spectrum of US findings. *Eur J Radiol*. 2016;85(4):850-6. doi: 10.1016/j.ejrad.2016.02.002.
228. Sugimoto M, Oka H, Kajihama A, Nakau K, Kuwata S, Kurishima C, Azuma H. Non-invasive assessment of liver fibrosis by magnetic resonance elastography in patients with congenital heart disease undergoing the Fontan procedure and intracardiac repair. *J Cardiol*. 2016;68(3):202-8. doi: 10.1016/j.jjcc.2016.05.016.
229. D'Souza BA, Fuller S, Gleason LP, Hornsby N, Wald J, Krok K, Shaked A, Goldberg LR, Pochettino A, Olthoff KM, Kim YY. Single-center outcomes of combined heart and liver transplantation in the failing Fontan. *Clin Transplant*. 2017;31(3). doi: 10.1111/ctr.12892.
230. Elder RW, McCabe NM, Hebson C, Veledar E, Romero R, Ford RM, et al. Features of portal hypertension are associated with major adverse events in Fontan patients: the VAST study. *Int J Cardiol*. 2013;168(4):3764-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.06.008.
231. Jaquiss RD1, Aziz H2. Is Four Stage Management the Future of Univentricular Hearts? Destination Therapy in the Young. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2016;19(1):50-4. doi: 10.1053/j.pcsu.2015.12.004.
232. Reddy SL, Hasan A, Hamilton LR, Dark J, Schueler SW, Bolton DT, et al. Mechanical versus medical bridge to transplantation in children. What is the best timing for mechanical bridge? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(4):605-9. doi: 10.1016/j.ejcts.2004.01.030.

233. Raj S, Rosenkranz E, Sears B, Swaminathan S. Intermediate-Term Results After Extracardiac Conduit Fontan Palliation in Children and Young Adults with Single Ventricle Physiology-A Single-center Experience. *Pediatr Cardiol.* 2016; 37(6):1111-8. doi: 10.1007/s00246-016-1402-y.
234. Rychik J. The Relentless Effects of the Fontan Paradox. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2016;19(1):37-43. doi: 10.1053/j.pcsu.2015.11.006.
235. Poterucha JT, Johnson JN, Qureshi MY, et al. Magnetic Resonance Elastography: A Novel Technique for the Detection of Hepatic Fibrosis and Hepatocellular Carcinoma After the Fontan Operation. *Mayo Clin Proc.* 2015;90(7):882-94. doi: 10.1016/j.mayocp.2015.04.020.