

ВТОРИЧНЫЙ ДЕФЕКТ МЕЖПРЕДСЕРДНОЙ ПЕРЕГОРОДКИ У ВЗРОСЛЫХ

Гурьев В.В., Зверев Д.А., Стрелков Д.А., Кучеренко В.С.*

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.37.36.021

Резюме. Вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП) относится к одному из наиболее распространённых врождённых пороков сердца (ВПС), клиническая картина которого обусловлена шунтированием крови между системным и лёгочным кровотоками. Если дефект оставить без коррекции, то с возрастом, существующая объёмная перегрузка сердца, приводит к различным кардиальным осложнениям и ранней, по сравнению со здоровыми людьми, смертности. Транскатетерные и хирургические методы коррекции ДМПП показывают схожие результаты, но, тем не менее, транскатетерное закрытие дефекта более предпочтительно, особенно, в группе взрослых и пожилых пациентов. Коррекция дефекта показана всем пациентам с гемодинамически значимым шунтом на уровне межпредсердной перегородки (МПП), вне зависимости от возраста и симптомов, за исключением пациентов с сопутствующей тяжёлой или необратимой лёгочной гипертензией. Клиническая симптоматика и выживаемость находятся в обратной зависимости от возраста пациента, степени лёгочной гипертензии и времени коррекции порока. В статье предложен алгоритм отбора и ведения взрослых пациентов с вторичным ДМПП.

Ключевые слова: вторичный дефект межпредсердной перегородки, сердечная недостаточность, лёгочная гипертензия, нарушение ритма, транскатетерная коррекция, хирургическое лечение.

Введение

Диагностика и лечение пациентов с вторичным ДМПП в последние десятилетия значительно улучшилась. Диагностировать порок можно уже в раннем детском возрасте, но нередко дефект остаётся нераспознанным во взрослом или даже пожилом возрасте. Эта группа пациентов с доказанным неблагоприятным прогнозом требуют специального медицинского наблюдения и лечения [33].

Эпидемиология

Врождённый вторичный ДМПП среди всех заболеваний сердечно-сосудистой системы относится к одному из наиболее распространённых ВПС. По данным различных авторов, частота его выявления, как изолированного порока, составляет от 5 до 15%, в сочетании с другими ВПС от 30 до 50%, а по результатам аутопсий от 3,7 до 10% из всех ВПС. Это наиболее часто встречающийся ВПС среди взрослых и о статистике данный порок сердца наблюдается в 2 раза чаще у женщин, чем у мужчин [3; 44].

Генетические факторы

ДМПП может сочетаться с некоторыми генетическими аномалиями, такими как: синдром Дауна, Холт-Орама или Нунан [39]. Тем не менее, большинство вторичных ДМПП встречается спорадически, затрудняя идентификацию генов, ответственных за формирование порока, но

SECONDARY ATRIAL SEPTAL DEFECT IN ELDERLY PATIENTS: PRACTICAL REVIEW

Gurev V.V., Zverev D.A., Strelkov D.A., Kucherenko V.S.*

Almazov National Medical Research Center, Saint-Petersburg

Abstract. Secondary atrial septal defect (ASD) is one of the most common congenital heart defects (CHD), a clinical picture which is mainly caused by the shunting of blood between the systemic and pulmonary circulation. If the defect is not corrected, the existing volume overloading of the heart over time leads to various cardiac complications and an early, compared with healthy people, mortality. Transcatheter and surgical methods for the correction of ASD show similar results, but, nevertheless, transcatheter closure of the defect is more preferable, especially in adults and elderly patients. Correction of the defect is indicated in all patients with hemodynamically significant shunt at the level of atrials, regardless of age and symptoms except for patients with concomitant severe or irreversible pulmonary hypertension. Clinical symptoms and survival rate are in inverse proportion to the age of the patient, the degree of pulmonary hypertension and time correction of the defect. The article proposed the algorithm for selection and management of adult patients with secondary ASD.

Keywords: secondary atrial septal defect, heart failure, pulmonary hypertension, rhythm disturbances, transcatheter correction.

несмотря на это, некоторые из этих генов были типированы, в том числе транскрипции ко-фактор кодирующих генов, таких как: GATA4, NKX2.5, TBX 5, и саркомерных белков, кодирующих такие гены, как: ACTC1, MYH6 и MYH7 [33; 48]. Несмотря на то, что часть вторичных ДМПП связана с мутацией одного гена, в большинстве случаев, причина развития порока – мультифакториальна и вовлекает несколько генов и различные факторы окружающей среды [11].

Естественный ход течения болезни и клиническая симптоматика

Вторичный ДМПП – истинный дефект образующийся в результате дефицита, перфорации, отсутствия первичной перегородки или вследствие недостаточности клапана открытого овального окна. Вторичный ДМПП чаще всего расположен в центральной части перегородки. Дефекты первичной перегородки расположены кпереди от овального окна прямо над межжелудочковой перегородкой и клапанным аппаратом и могут сопровождаться расщеплением передней створки митрального клапана с формированием регургитации или без неё. Отсутствие стенки между лёгочными и полыми венами получило название дефекта венозного синуса, верхней или нижней полых вен, соответственно [3; 5]. Направление и величина шунта через вторичный ДМПП зависит от величины дефекта, эластичности и размеров камер

* e-mail: kuchvlad1976@gmail.com

сердца. Гемодинамически значимый сброс крови слева направо вызывает объёмную перегрузку правых камер сердца. Формирующееся в результате объёмной перегрузки дилатация полости правого желудочка смещает межжелудочковую перегородку в сторону левого желудочка во время диастолы. Это мешает наполнению левого желудочка, что приводит к сокращению ударного объёма крови и снижению фракции выброса левого желудочка, и, таким образом, увеличению лево-правого шунта [20]. Длительно существующий лево-правый сброс приводит к повышению давления в правых отделах, снижению эластичности правого желудочка и, как следствие, уменьшению величины сброса слева направо. В результате это может привести к недостаточности правого желудочка. У пожилых пациентов она часто ассоциирована с лёгочной гипертензией, вызванной длительно существующей перегрузкой объёмом [17].

У 80–100% больных с вторичным ДМПП до 8 мм существует высокая вероятность самостоятельного закрытия дефекта к 6 месяцу жизни. При диаметре дефекта более 8 мм спонтанное закрытие маловероятно. После 40 лет, особенно у лиц женского пола, в клинической картине порока начинают превалировать явления застойной сердечной недостаточности [1]. Вне зависимости от метода коррекции порока, в группе пациентов старше 40 лет могут развиваться нарушения сердечного ритма в виде предсердных экстрасистол, трепетания или мерцания предсердий. Последняя возникает у 15% 40-летних и у 60% – 60-летних пациентов. Трепетание или мерцание предсердий у пациентов в возрасте до 40 лет встречаются лишь у 1% больных [6]. При некоррегированном ДМПП больные обычно доживают до зрелого возраста, однако, продолжительность их жизни снижена. Четверть пациентов умирает в возрасте до 27 лет, половина не доживает до своего 36-летия, три четверти – до 50 лет и 90% – до 60 лет [9]. У пациентов старших возрастных групп с некоррегированным дефектом развивается правожелудочковая недостаточность, часто сопровождающаяся формированием средней или тяжёлой степени лёгочной гипертензии [10; 15], при этом синдром Эйзенменгера развивается редко, даже в случаях тяжёлой лёгочной гипертензии [13]. Основной причиной смерти у этой группы пациентов служит сердечная недостаточность (СН) [10].

Диагностика

К основным жалобам пациентов с «симптомными» ДМПП можно отнести такие неспецифические симптомы как: общая слабость, повышенная утомляемость, одышка. Однако, почти половина больных с ДМПП не высказывают никаких жалоб. Наиболее характерным аускультативным признаком ДМПП считается фиксированное расщепление II тона, которое можно определить уже в младенческом возрасте. Расщепление II тона появляется вследствие замедленного опорожнения правого желудочка и недостаточного давления в лёгочных сосудах,

необходимого для быстрого закрытия клапана лёгочной артерии [1; 3]. На ЭКГ в 85% случаев отмечаются признаки гипертрофии правого желудочка в виде отклонения электрической оси сердца вправо и блокады правой ножки пучка Гиса, тогда как наличие блокады левой ножки пучка Гиса более характерно для первичного ДМПП. У пациентов старшей возрастной группы возможно удлинение интервала P–R вплоть до развития АВ-блокад. У пациентов с ДМПП в более старшем возрасте могут появляться такие предсердные аритмии, как фибрилляция предсердий или наджелудочковая тахикардия [23]. Основным методом диагностики выявления вторичного ДМПП и определения целесообразности коррекции порока – трансторакальная эхокардиография (ТТЭХОКГ) [40]. Выраженное увеличение размеров правого желудочка, уплощение и парадоксальное систолическое движение межжелудочковой перегородки указывают на наличие значимого шунта между предсердиями [20]. Если ТТЭХОКГ не позволят предельно точно оценить размеры дефекта и величину шунта, то в дополнении к этому методу диагностики может быть использована контрастная эхокардиография или чреспищеводная эхокардиография (ЧП ЭХОКГ). В дополнении к различным ультразвуковым методикам в диагностике порока может помочь магнитно-резонансная томография (МРТ), которая позволяет определить морфологию дефекта, и является классическим методом измерения объёма и функции желудочков [21; 38]. Другим альтернативным методом диагностики ДМПП, при наличии противопоказаний к МРТ, является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) [28]. Катетеризация камер сердца с прямой манометрией назначается только в тех случаях, когда возможность закрытия сомнительна: у пациентов с высоким расчётным, по результатам ЭХОКГ, средним давлением в лёгочной артерии или для расчета величины лёгочного сосудистого сопротивления [14; 13].

Коррекция ДМПП

Коррекция показана всем вторичным ДМПП с доказанным гемодинамически значимым сбросом и вне зависимости от возраста и наличия или отсутствия симптомов. Гемодинамически незначимые ДМПП коррекции не требуют в любом возрасте [26; 34; 36]. Эта группа пациентов нуждается в динамическом контроле размеров камер сердца и величины шунта с помощью ЭХОКГ, поскольку величина сброса может увеличиваться за счёт снижения эластичности левого желудочка, связанного с системной артериальной гипертензией и/или заболеванием коронарных артерий. При подозрении на парадоксальную эмболию или наличии редкого синдрома ортодоксии и платипноэ, коррекция дефекта выполняется вне зависимости от величины шунта [14; 29; 41]. Лёгочная гипертензия (ЛГ) – не является абсолютным противопоказанием к закрытию дефекта [50]. Но данной группе пациентов целесообразно выполнить диагностическую катетеризацию полостей сердца с

прямой манометрией и с расчётом величины лёгочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Коррекция порока выполняется при значении ЛСС < 5 единиц Вуда. Если значение ЛСС ≥ 5 ед. Вуда, коррекция порока может рассматриваться как метод лечения, но только в том случае, если отношение величины лёгочного кровотока к системному больше (Q_p/Q_s) $> 1,5:1$ л/мин и значения ЛСС и давления в лёгочной артерии составляют менее двух третей от системного уровня или получена положительная реакция на пробу с вазодилататорами, или отмечен положительный эффект от предварительного лечения. Пациенты с тяжёлой и необратимой ЛГ не подходят для коррекции, так как сообщение на уровне предсердий физиологически необходимо для обеспечения декомпрессии правого желудочка. Подобно этому, закрытие дефектов также противопоказано в случае значительной дисфункции левого желудочка, так как это приведёт к дальнейшей его декомпрессии. Таким образом, пациенты с ЛГ или с выражено сниженной систолической функцией левого желудочка должны наблюдаться и лечиться в центрах, рутинно занимающимися транскатетерной или хирургической коррекцией ВПС, где есть возможность в тщательном предоперационном обследовании.

Стратегия коррекции и послеоперационное ведение

Современная хирургическая коррекция вторичных ДМПП – это эффективная и безопасная процедура, приводящая к нормализации внутрисердечной гемодинамики с практически отсутствующей периоперационной летальностью и минимальным количеством интра- и послеоперационных осложнений [2; 37]. Выживаемость в группе больных с хирургической коррекцией вторичного ДМПП существенно выше, чем у больных с естественным течением порока [24]. Послеоперационное ведение пациентов после транскатетерной коррекции порока должно обязательно включать в себя ЭКГ контроль для выявления возможного возникновения нарушений ритма сердца, таких как, например, суправентрикулярная тахикардия (СВТ), и ЭХОКГ контроль для выявления остаточного шунта, оценки размера и функции правого желудочка и давления в лёгочной артерии. Последующее ежегодное наблюдение и обследование необходимо пациентам, которым коррекция вторичного ДМПП выполнена во взрослом возрасте, у которых была или развилась СВТ, ЛГ, дисфункция желудочков или поражение клапанного аппарата. В соответствии с современными рекомендациями, ежегодное послеоперационное наблюдение не требуется пациентам, которым коррекция выполнена в возрасте до 25 лет, без значимых осложнений и отсутствием остаточного шунта [14]. Однако известно, что даже в тех случаях, когда пациенту выполнена коррекция порока в раннем возрасте, впоследствии существует риск развития ЛГ [16; 18; 47] и это значит, что профилактические осмотры (раз в 5 лет) следует проводить всем пациентам подвергшихся коррекции вторичного ДМПП.

В настоящее время большинство вторичных ДМПП могут быть скорректированы транскатетерным способом, что сокращает частоту осложнений и время пребывания в стационаре, особенно среди пациентов пожилого возраста [43]. Пациентам с вторичным ДМПП диаметром более 38 мм, дефицитом или полным отсутствием двух и более краев МПП, необходимых для фиксации окклюдера, а так же тем, у кого окклюдер может нарушить функцию атриовентрикулярных клапанов или препятствовать оттоку крови из полых вен, транскатетерная коррекция технически не выполнима и даже опасна [40]. Среди отобранных для транскатетерной коррекции пациентов, успех процедуры составляет 96%, а встречаемость значимых перипроцедурных осложнений – менее 1% [31]. Профилактику эндокардита следует проводить в течение первых 6 месяцев после устранения порока, как и дезагрегантную терапию (аспирин) [27]. Несмотря на то, что частота осложнений невелика, необходим послеоперационный контроль состояния пациента для выявления таких осложнений, как миграция окклюдера, эрозия стенки предсердия или корня аорты, или возникновения механического препятствия оттоку из полых вен. Более того, такие устройства, вероятно, могут препятствовать разным лечебным процедурам, связанным с получением транскатетерного доступа к левому предсердию (например, транскатетерные вмешательства на митральном клапане или интервенционные вмешательства по поводу аритмий) [4; 21; 35]. Считается целесообразным приглашать на контрольное обследование взрослых пациентов регулярно, в течение всего первого года (осмотры через 1, 6 и 12 месяцев). Пациенты, которым коррекция выполнена в возрасте после 40 с остаточным сбросом на уровне МПП, повышенным давлением в легочной артерии или зарегистрированной аритмией, должны регулярно наблюдаться в центре, занимающимся врождёнными пороками, в течение первых 2-х лет после операции и каждые 2–4 года в последующем [14].

Легочная гипертензия.

После коррекции вторичного ДМПП в детстве или подростковом возрасте, формирование ЛГ в течение жизни маловероятно, но не исключено полностью [17; 18; 42; 47]. Среди взрослых пациентов с некорригированным ДМПП, легочная гипертензия формируется у 5–10% пациентов, преимущественно у женщин и при наличии дефекта большого диаметра. В редких случаях, вероятно в связи рецидивирующими эмболиями в систему легочной артерии, высокое легочное сопротивление вызывает разворот шунта справа-налево на уровне предсердий, что приводит к развитию синдрома Эйзенменгера. В тех случаях, когда ЛГ еще не стала необратимой, транскатетерная коррекция может безопасно и эффективно снизить давление в системе легочной артерии. Более высокое давление в легочной артерии и более молодой возраст связывают с большей вероятностью и степенью уменьшения давления в системе малого круга кровообращения

[50]. Позднее выполнение коррекции порока связана с большей вероятностью прогрессирования ЛГ [18], что еще раз подтверждает пользу более ранней коррекции вторичного ДМПП. Подбор медикаментозной терапии и планирование возможного хирургического вмешательства должны обсуждаться специалистами с учетом выраженности ЛГ. В тех случаях, когда ЛГ развивается спустя продолжительное время после коррекции порока, для правильного выбора терапии, необходимо учитывать факторы риска, не связанные с наличием шунта на уровне предсердий [13; 14]. Транскатетерные методики дают возможность в сложной подгруппе пожилых пациентов с декомпенсацией ПЖ и ЛГ имплантировать фенестрированные окклюдеры, сохраняющих частичный шунт на уровне МПП [12].

Нарушения ритма

Для взрослых и пожилых пациентов при естественном течении порока характерна постоянная перегрузка объемом правого предсердия с постепенной его дилатацией, что увеличивает риск возникновения нарушений ритма сердца [36]. 20% пациентов этой возрастной группы с некорригированным вторичным ДМПП, к моменту операции имели два наиболее распространенных варианта предсердных нарушений ритма - фибрилляция или трепетание предсердий, являющимися наиболее частыми причинами ухудшения качества жизни. Таким образом, предсердные нарушения ритма не обязательно являются показанием для устранения порока при отсутствии иной симптоматики, и коррекция в данном случае имеет превентивное, а не терапевтическое значение. Постоянная перегрузка правых камер сердца объемом считается основной причиной структурного и электрического ремоделирования предсердий при ДМПП. Более чем в 50% случаев тахикардий у пациентов с ВПС носят вторичный характер и часто первыми клиническими проявлениями ДМПП у взрослых пациентов являются симптомы, связанные с нарушениями ритма сердца [19; 36]. По данным исследований, у больных в возрасте старше 40 лет только изолированной хирургической коррекции дефекта недостаточно для восстановления синусового ритма после операции. До сих пор обсуждается вопрос, какой вид хирургического вмешательства по поводу нарушений ритма предпочтителен у больных с ДМПП [14; 21; 25]. В случаях, когда после коррекции порока у пациентов развилась симптоматическая фармакорезистентная фибрилляция предсердий (ФП), наиболее эффективным лечением считается катетерная абляция, но при этом, могут возникнуть и определенные сложности в доступе к левому предсердию. Использование внутрисердечной ЭХО КГ навигации, возможно безопасное выполнение и трансептальной пункции, и катетерной абляции даже при наличии окклюдера в пределах МПП. Несмотря на то, что литературных данных по послеоперационному течению таких пациентов нет, осложнения и остаточные постпункционные шунты МПП маловероятны при обоих подходах к лечению [8; 45].

Выживаемость

Коррекция порока дает преимущества с точки зрения выживаемости у всех пациентов с вторичным ДМПП, вне зависимости от возраста [25]. Однако ожидаемая продолжительность жизни напрямую зависит от возраста, в котором проводилось закрытие. Результаты многочисленных исследований долгосрочных результатов хирургической коррекции порока показали хорошую выживаемость пациентов, которым операция проводилась в возрасте до 25 лет, тогда как среди пациентов, прооперированных после 40 лет и старше, смертность была выше [36]. Крупных рандомизированных исследований, посвященных коррекции ДМПП у пожилых пациентов, не проводилось. Отдельные небольшие исследования показали, что хирургическая коррекция связана с улучшением симптомов и увеличивает выживаемость даже у пациентов старше 60 лет [46].

Занятия спортом

Основные рекомендации относительно участия в игровых видах спорта рекомендуют руководствоваться индивидуальными возможностями пациента и наличием аритмий. Данной категории пациентов можно дать лишь общие рекомендации. Асимптомные пациенты до и спустя 6 месяцев после коррекции порока с отсутствием ЛГ могут принимать участие в любых видах спорта, при этом, пациентам с ЛГ рекомендовано участие в низкоинтенсивных видах спорта. Больным с физиологическим комплексом Эйзенменгера участие в спортивных играх противопоказано. Пациенты с симптоматическими аритмиями, блокадами второй или третьей степени, а также дисфункцией желудочков должны оцениваться индивидуально, в том числе с точки зрения определенного вида спорта [7; 30].

Беременность

Женщины с некоррегированным вторичным ДМПП без сопутствующей ЛГ, как правило, переносят беременность нормально. Но превентивное закрытие дефектов перед беременностью может значительно снизить риск парадоксальной эмболии и функциональных нарушений. Исходы для женщин с коррегированным вторичным ДМПП сравнимы по прогнозам со здоровыми беременными [49]. Таким образом, если у женщины фертильного возраста выявлен вторичный ДМПП, то коррекция порока до беременности считается более предпочтительной.

Заключение

Взрослые пациенты с изолированными вторичным ДМПП часто доживают до пожилого и даже старческого возраста с недиагностированным пороком. О ДМПП необходимо помнить в случае наличия симптомов и признаков объемной перегрузки в системе легочной артерии. Данный обзор показывает, что все диагностические и терапевтические достижения, разработанные в течение последних лет, вывели возможности диа-

гностики и лечения ДМПП на самый технологически современный уровень, и сделали способы коррекции порока проще и быстрее, даже в самых сложных случаях. Трансторакальная ЭХОКГ остается первым и наиболее важным инструментальным исследованием, позволяющим выявить наличие дефекта на уровне МПП. Транспищеводная ЭХОКГ с трехмерной реконструкцией и МРТ относятся к наиболее современным и перспективным методам диагностики в наиболее сложных случаях. Решение о транскатетерной или мини-инвазивной коррекции должны основываться на морфологическом типе дефекта (вторичный, первичный или дефект венозного синуса). В случае вторичного ДМПП, решение о виде коррекции (хирургическая или транскатетерная) должны быть сделаны на основании анатомических характеристик дефекта. В настоящее время, транскатетерная коррекция порока относится к методам первого выбора в случае несложных дефектов с достаточной выраженностью анатомических краев дефекта, в то время как хирургическая коррекция применяется в случае сложной анатомии. Все гемодинамически значимые вторичные ДМПП должны подвергаться коррекции вне зависимости от возраста и симптомов и, предпочтительно, транскатетерным методом. Данные литературы показывают, что положительные эффекты коррекции обратно пропорциональны возрасту пациента, что, само по себе, свидетельствует в пользу своевременного устранения порока после его выявления. Тщательный предоперационный отбор и продуманное послеоперационное наблюдение, по всей видимости, - обязательные условия для обеспечения надлежащего ухода за пациентами старшей возрастной группы с различными типами ДМПП после коррекции порока.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов (The authors declare no conflict of interest).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Зиньковский М.Ф. Врожденные пороки сердца / Под ред. А.Ф. Возианова. – Киев; 2010. – С. 226–237. [Zin'kovskii MF. Vrozhdennye poroki serdtsa. Ed by A.F. Vozianov. Kiev; 2010. pp. 226–237. (In Russ).]
2. Зорин А.Б., Шукин В.И., Шевченко Ю.Л., Паламарчук Т.В. Пластика перегородок сердца аутоперикардом // Грудная хирургия. – 1978. – № 2. – С. 28–31. [Zorin AB, Schukin VI, Shevchenko YuL, Palamarchuk TV. Autopericardium plasty of the cardiac septa. Grudn Khir. 1978;(2):8–31. (In Russ).]
3. Частная хирургия. Учебник для медицинских вузов. / Под ред. члена-корр. РАМН, проф. Ю.Л. Шевченко. – Т. 1. – СПб.: Специальная литература; 1998. – 517 с. [Chastnaya khirurgiya. Uchebnik dlya meditsinskikh vuzov. Ed by Yu.L. Shevchenko. Vol. 1. St. Petersburg: Spetsial'naya literatura; 1998. 517 p. (In Russ).]
4. Abaci A, Unlu S, Alsancak Y, et al. Short and long term complications of device closure of atrial septal defect and patent foramen ovale: meta-analysis of 28,142 patients from 203 studies. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(7):1123–1138. doi: 10.1002/ccd.24875
5. Ayres NA, Miller-Hance W, Fyfe DA, et al. Indications and guidelines for performance of transesophageal echocardiography in the patient with pediatric acquired or congenital heart disease: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(1):91–98. doi: 10.1016/j.echo.2004.11.004.
6. Berger F, Vogel M, Kramer A, et al. Incidence of atrial flutter/fibrillation in adults with atrial septal defect before and after surgery. *Ann Thorac Surg.* 1999;68(1):75–78. doi: 10.1016/S0003-4975(99)00478-6.
7. Billinger M, Zbinden R, Mordasini R, et al. Patent foramen ovale closure in recreational divers: effect on decompression illness and ischaemic brain lesions during long-term follow-up. *Heart.* 2011;97(23):1932–1937. doi: 10.1136/heartjnl-2011-300436.
8. Buiatti A, Hessling G, Semmler V, Ammar S. Remote magnetic navigation for persistent atrial fibrillation ablation via a retrograde aortic access: an approach for patients after atrial septal defect device closure. *Clin Res Cardiol.* 2014;103(12):1028–1030. doi: 10.1007/s00392-014-0747-6.
9. Campbell M. Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J.* 1970;32(6):820–826. doi: 10.1136/hrt.32.6.820.
10. Campbell M, Neill C, Suzman S. The prognosis of atrial septal defect. *Br Med J.* 1957;1(5032):1375–1383. doi: 10.1136/bmj.1.5032.1375.
11. Cordell HJ, Bentham J, Topf A, et al. Genome-wide association study of multiple congenital heart disease phenotypes identifies a susceptibility locus for atrial septal defect at chromosome 4p16. *Nat Genet.* 2013;45(7):822–824. doi: 10.1038/ng.2637.
12. Dell'avvocata F, Rigatelli G, Cardaioli P, Giordan M. Home-made fenestrated amplatzer occluder for atrial septal defect and pulmonary arterial hypertension. *J Geriatr Cardiol.* 2011;8(2):127–129. doi: 10.3724/SP.J.1263.2011.00127.
13. Diller GP, Gatzoulis MA. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation.* 2007;115(8):1039–1050. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386.
14. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J.* 2010;31(23):2915–2957. doi: 10.1093/eurheartj/ehq249.
15. Engelfriet P, Meijboom F, Boersma E, et al. Repaired and open atrial septal defects type II in adulthood: an epidemiological study of a large European cohort. *Int J Cardiol.* 2008;126(3):379–385. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.04.044.
16. Engelfriet PM, Duffels MG, Möller T, et al. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart.* 2007;93(6):682–687. doi: 10.1136/hrt.2006.098848.
17. Fredriksen PM, Veldtman G, Hechter S, et al. Aerobic capacity in adults with various congenital heart diseases. *Am J Cardiol.* 2001;87(3):310–314. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01364-3.
18. Gabriels C, De Meester P, Pasquet A, et al. A different view on predictors of pulmonary hypertension in secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol.* 2014;176(3):833–840. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.08.009.
19. Gatzoulis MA, Freeman MA, Siu SC, et al. Atrial arrhythmia after surgical closure of atrial septal defects in adults. *N Engl J Med.* 1999;340(11):839–846. doi: 10.1056/NEJM199903183401103.
20. Giardini A, Donti A, Formigari R, et al. Determinants of cardiopulmonary functional improvement after transcatheter atrial septal defect closure in asymptomatic adults. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(10):1886–1891. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.067.
21. Giardini A, Donti A, Sciarra F, et al. Long-term incidence of atrial fibrillation and flutter after transcatheter atrial septal defect closure in adults. *Int J Cardiol.* 2009;134(1):47–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.02.003.
22. Grothues F, Moon JC, Bellenger NG, et al. Interstudy reproducibility of right ventricular volumes, function, and mass with cardiovascular magnetic resonance. *Am Heart J.* 2004;147(2):218–223. doi: 10.1016/j.ahj.2003.10.005.
23. Heller J, Hagège AA, Besse B, et al. "Crochetage" (notch) on R wave in inferior limb leads: a new independent electrocardiographic sign of atrial septal defect. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(4):877–882. doi: 10.1016/0735-1097(95)00554-4.
24. Hopkins RA, Bert AA, Buchholz B, et al. Surgical patch closure of atrial septal defects. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2144–2149. doi: 10.1016/j.athoracsur.2003.10.105.
25. Kobayashi J, Yamamoto F, Nakano K, et al. Maze procedure for atrial fibrillation associated with atrial septal defect. *Circulation.* 1998;98(19 Suppl):II399–402.
26. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, et al. A comparison of surgical and medical therapy for atrial septal defect in adults. *N Engl J Med.* 1995;333(8):469–473. doi: 10.1056/NEJM199508243330801.
27. Krumdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(2):302–309. doi: 10.1016/j.jacc.2003.10.030.
28. Lembcke A, Dohmen PM, Dewey M, et al. Multislice computed tomography for preoperative evaluation of right ventricular volumes and function: comparison with magnetic resonance imaging. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(4):1344–1351. doi: 10.1016/j.athoracsur.2004.09.030.
29. Lok SI, Winkens B, Dimopoulos K, et al. Recurrence of cerebrovascular events in young adults with a secundum atrial septal defect. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):44–49. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.12.085.

30. Luks AM, Stout K, Swenson ER. Evaluating the safety of high-altitude travel in patients with adult congenital heart disease. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(3):220–232. doi: 10.1111/j.1747-0803.2010.00415.x.
31. Majunke N, Bialkowski J, Wilson N, et al. Closure of atrial septal defect with the Amplatzer septal occluder in adults. *Am J Cardiol.* 2009;103(4):550–554. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.018.
32. Marelli AJ, Mackie AS, Ionescu-Iltu R, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution. *Circulation.* 2007;115(2):163–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.627224.
33. Mohan RA, van Engelen K, Stefanovic S, et al. A mutation in the Kozak sequence of GATA4 hampers translation in a family with atrial septal defects. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(11):2732–2738. doi: 10.1002/ajmg.a.36703.
34. Mulder BJ. Not too old to be closed... *Neth Heart J.* 2010;18(11):520–521. doi: 10.1007/s12471-010-0826-x.
35. Mullen MJ, Hildick-Smith D, De Giovanni JV, et al. BioSTAR Evaluation Study (BEST): a prospective, multicenter, phase I clinical trial to evaluate the feasibility, efficacy, and safety of the BioSTAR bioabsorbable septal repair implant for the closure of atrial-level shunts. *Circulation.* 2006;114(18):1962–1967. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.664672.
36. Murphy JG, Gersh BJ, McGoon MD, et al. Long-term outcome after surgical repair of isolated atrial septal defect: follow-up at 27 to 32 years. *N Engl J Med.* 1990;323(24):1645–1650. doi: 10.1056/NEJM199012133232401.
37. Nyboe C, Fenger-Grøn M, Nielsen-Kudsk JE, Hjortdal V. Closure of secundum atrial septal defects in the adult and elderly patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2013;43(4):752–757. doi: 10.1093/ejcts/ezs405.
38. Pérez Matos AJ, Planken RN, Bouma BJ, et al. Unroofed coronary sinus newly diagnosed in adult patients after corrected congenital heart disease. *Neth Heart J.* 2014;22(5):240–245. doi: 10.1007/s12471-014-0533-0.
39. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW Jr, et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2007;115(23):3015–3038. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674812.
40. Podnar T, Martanovic P, Gavora P, Masura J. Morphological variations of secundum type atrial septal defects: feasibility for percutaneous closure using Amplatzer septal occluders. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;53(3):386–391. doi: 10.1002/ccd.1187.
41. Rao PS, Palacios IF, Bach RG, et al. Platypnea–orthodeoxia: Management by transcatheter buttoned device implantation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001;54(1):77–82. doi: 10.1002/ccd.1243.
42. Roos-Hesselink JW, Meijboom FJ, Spitaels SE, et al. Excellent survival and low incidence of arrhythmias, stroke and heart failure long-term after surgical ASD closure at young age: a prospective follow-up study of 21–33 years. *Eur Heart J.* 2003;24(2):190–197. doi: 10.1016/S0195-668X(02)00383-4.
43. Rosas M, Zabal C, Garcia-Montes J, et al. Transcatheter versus surgical closure of secundum atrial septal defect in adults: impact of age at intervention. A concurrent matched comparative study. *Congenit Heart Dis.* 2007;2(3):148–155. doi: 10.1111/j.1747-0803.2007.00091.x.
44. Saminek M. Children with congenital heart disease: probability of natural survival. *Pediatr Cardiol.* 1992;13(3):152–158. doi: 10.1007/BF00793947.
45. Santangeli P, Di Biase L, Burkhardt JD, et al. Transseptal access and atrial fibrillation ablation guided by intracardiac echocardiography in patients with atrial septal closure devices. *Heart Rhythm.* 2011;8(11):1669–1675. doi: 10.1016/j.hrthm.2011.06.023.
46. John Sutton MG, Tajik AJ, McGoon DC. Atrial septal defect in patients ages 60 years or older: operative results and long-term postoperative follow-up. *Circulation.* 1981;64(2):402–409. doi: 10.1161/01.cir.64.2.402.
47. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, et al. Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol.* 2014;174(2):299–305. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.072.
48. Wessels MW, Willems PJ. Genetic factors in non-syndromic congenital heart malformations. *Clin Genet.* 2010;78(2):103–123. doi: 10.1111/j.1399-0004.2010.01435.x.
49. Yap SC, Drenthen W, Meijboom FJ, et al. Comparison of pregnancy outcomes in women with repaired versus unrepaired atrial septal defect. *BJOG.* 2009;116(12):1593–1601. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02301.x.