

**КЫРГЫЗСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ  
АКАДЕМИЯ имени И. К. АХУНБАЕВА**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ ХИРУРГИЧЕСКИЙ ЦЕНТР**

**Диссертационный совет Д 14.19.600**

На правах рукописи  
УДК 616.12-007.2-053.1-053.2:61.131-008.331.1]-089.037

**Тилеманбетова Кайырниса Туголбаевна**

**ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ДЕТЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ  
ВЫСОКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Бишкек - 2021**

Работа выполнена в отделении хирургии врожденных пороков сердца и консультативно-диагностическом отделении Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантологии органов Министерства здравоохранения Кыргызской Республики.

**Научный руководитель:** **Кудайбердиев Таалайбек Зулпукарович** - доктор медицинских наук, заместитель директора по науке Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантации органов Министерства здравоохранения Кыргызской Республики

**Официальные оппоненты:** **Абзалиев Куат Баяндыевич** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий консультативно-диагностическим центром Научно-исследовательского института кардиологии и внутренних болезней

**Чукубаев Марат Абдыгамович** - кандидат медицинских наук, заведующий отделением компьютерной томографии и рентгенологии Национального центра кардиологии и терапии имени М. М. Миррахимова

**Ведущая организация:** Национальный научный медицинский центр, отдел детской кардиохирургии (010009, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, проспект Абылайхана, 42).

Защита диссертации состоится « 29 » июня 2021 года в 15.00 часов на заседании диссертационного совета Д 14.19.600 по защите диссертаций на соискание ученой степени доктора (кандидата) медицинских наук при Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева и Национальном хирургическом центре Министерства здравоохранения Кыргызской Республики по адресу: 720044, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25, 2 этаж в конференц-зале, идентификационный код онлайн трансляции защиты диссертации: [https://vc.vak.kg/b/d\\_1-s2p-icn-nvx](https://vc.vak.kg/b/d_1-s2p-icn-nvx)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеках Кыргызской государственной медицинской академии имени И. К. Ахунбаева (720020, г. Бишкек, ул. Ахунбаева, 92), Национального хирургического центра Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (720044, г. Бишкек, ул. 3-линия, 25) и на сайте: [www.nsc.kg](http://www.nsc.kg).

Автореферат разослан « 25 » мая 2021 года.

**Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук,  
старший научный сотрудник**

**М. Б. Чапыев**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы диссертации.** Легочная гипертензия (ЛГ) - прогрессирующее заболевание различной этиологии, которая ассоциируется с неблагоприятным прогнозом и приводит к дисфункции правых отделов сердца. Во всех своих вариантах ЛГ поражает до 100 миллионов человек во всем мире (Schermuly et al., 2011; Simonneau et al., 2009).

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) вследствие врожденных пороков сердца (ВПС) одна из часто встречающихся патологий у детей. Согласно последней классификации принятой на 6-ом Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в Ницце (Франция) в 2018 году, ЛАГ ассоциированная с врожденными пороками сердца (ВПС) включена в группу 1.4.4 - ассоциированные ЛАГ, ВПС (Simonneau et al., 2019, Rosenzweig et al., 2019).

Известно, что среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей ВПС являются одной из глобальных патологий. Согласно недавно опубликованным данным, частота ВПС значительно возросла за последние годы и составила девять случаев на 1000 новорожденных, таким образом, ежегодно у 1,35 миллиона из 150 миллионов новорожденных диагностируется ВПС (Van der Linde et al., 2011). В результате скринингового эхокардиографического исследования 7213 человек из различных регионов Кыргызской Республики, нами было выявлено ВПС у 478 человек, что составило 6,75% (Akhmedova et al., 2018).

В настоящее время ряд аспектов остаются открытыми и один из важных вопросов у скольких пациентов с ВПС развивается ЛГ и правожелудочковая сердечная недостаточность (СН). Известно, что у пациентов с ВПС, особенно при дефекте МЖП, происходит сброс кровотока из системной циркуляции в легочной кровотоки, что приводит к необратимому ремоделированию сосудов легких, гипертрофии и дилатации правого желудочка сердца (ПЖ) и в конечном итоге к смерти пациента вследствие тяжелой сердечной недостаточности (Hoffman et al., 1981, Manes et al., 2014). Однако наши знания ограничены тем, что до настоящего времени мы четко не знаем о том, какие факторы, помимо хирургической коррекции дефекта, могут влиять на механизм обратного развития ЛАГ. На вопрос, почему у одних пациентов после хирургической коррекции ВПС, ЛАД снижается до нормальных значений, в то время как у других ЛАД остаётся высоким, до сих пор нет ответа. В связи с этим, исследования направленные на выявление факторов и/или биомаркеров которые могут иметь важное значение для диагностики, прогноза, клинического течения ВПС и ЛАГ у пациентов, а также для понимания механизма обратного развития патологического ремоделирования сосудов легких и соответственно недостаточности ПЖ, необходимы в настоящее время.

Одним из кандидатов-биомаркеров, который интенсивно исследуется в последние десятилетия, является мозговой натрийуретический пептид (далее как

BNP) и N-концевой полипептид мозгового натрийуретического гормона (далее как NTproBNP). Известно, что BNP и NT-proBNP секретируются из желудочков сердца в результате растяжения сердечной мышцы, а точнее миоцитов, активации эндокринной системы, а также в результате гипоксии миокарда (Harada et al., 1998, Hopkins et al., 2004). Ранее было показано, что высокий уровень NTproBNP ассоциируется с повышенным риском смерти и частотой госпитализаций пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (СН) и может, использован как один из прогностических биомаркеров диагностики и соответственно течения хронической СН (Hartmann et al., 2004, Stienen et al., 2018, Salah et al., 2019). Также, в недавно опубликованном исследовании нами было показано, что уровень NTproBNP в плазме крови ассоциируется с тяжестью хронической СН (Akhmedova et al., 2020). Однако, роль NTproBNP в патогенезе легочной гипертензии и врожденных пороков сердца у детей изучена недостаточно. Таким образом, все вышесказанное определило тему, объект, цель и задачи исследования.

**Связь темы диссертации с приоритетными научными направлениями, крупными научными программами (проектами), основными научно-исследовательскими работами, проводимыми образовательными и научными учреждениями.** Тема инициативная.

**Цель исследования.** Оценка отдаленных результатов хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, осложненной высокой легочной артериальной гипертензией.

**Задачи исследования:**

1. Изучить особенности клинического течения, эхокардиографических и радиологических показателей, функционального состояния сердца при ВПС дефекте МЖП.

2. Определить взаимосвязь между уровнем NTproBNP и данными эхокардиографического исследования у пациентов с дефектом МЖП осложненной ЛАГ.

3. Оценить гемодинамику легочного кровообращения и обратного развития легочной гипертензии после хирургической коррекции дефекта МЖП у пациентов с ВПС.

4. Показать взаимосвязь между уровнем NTproBNP и обратным развитием легочной гипертензии у пациентов после хирургической коррекции дефекта МЖП.

**Научная новизна полученных результатов:**

1. Впервые было показано, что уровень NTproBNP коррелирует с тяжестью дилатации ПЖ сердца, но не со степенью повышения ЛАД у пациентов с ВПС дефектом МЖП.

2. Уровень NTproBNP может быть использован как прогностический биомаркер степени дилатации ПЖ сердца и соответственно тяжести ПЖ СН у

пациентов с ВПС дефектом МЖП и ЛАГ.

3. Изучена и описана взаимосвязь между уровнем NTproBNP и обратным развитием ЛАГ у пациентов с ВПС дефектом МЖП.

**Практическая значимость полученных результатов.** Результаты данной работы позволят раннему выявлению больных с риском развития тяжёлой правожелудочковой сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца и дефектом межжелудочковой перегородки.

**Основные положения диссертации, выносимые на защиту:**

1. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей ВПС являются одной из глобальных патологий.

2. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) вследствие врожденных пороков сердца (ВПС) одна из часто встречающихся патологий у детей.

3. До настоящего момента факторы, влияющие на механизм обратного развития ЛАГ после коррекции дефекта МЖП четко не определены.

4. Высокий уровень NTproBNP плазмы крови ассоциируется с высоким ЛАД и дилатацией правых отделов сердца у пациентов с ВПС дефектом МЖП.

5. Нормализация гемодинамических параметров через год после хирургической коррекции дефекта МЖП также ассоциируется со снижением уровня NTproBNP плазмы крови.

6. После хирургической коррекции дефекта МЖП у части пациентов среднее ЛАД снизилось до нормальных значений, тогда как у остальных пациентов наблюдалась пограничная или высокая ЛАГ.

**Личный вклад соискателя.** Автор работал с литературными данными, разрабатывал методологии исследования и обрабатывал клинический материал. Автор выполнял различные оперативные вмешательства практически у всех больных с прямым интраоперационным и послеоперационным измерением показателей центральной гемодинамики, принимал непосредственное участие в проведении ЭКГ, ЭХОКГ, рентген исследования пациентов с интерпретацией данных и статистической обработке данных исследования.

**Апробация результатов диссертации.** Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: II Конгрессе кардиохирургов Казахстана (Тараз, 2017); научно-практической конференции «Инновации в кардиохирургии: от пальцевой митральной комиссуротомии до имплантации высокотехнологических устройств» (Бишкек, 2019); международной конференции «Fast track cardiosurgery» (Тараз, 2019); межотделенческой конференции НИИХСТО и НЦКиТ имени М.М. Миррахимова (Бишкек, 2019).

**Полнота отражения результатов диссертации в публикациях.** По материалам диссертации опубликованы 8 статей, в том числе в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий, утвержденных ВАК Кыргызской Республики.

**Структура и объем диссертации.** Работа изложена на 65 страницах компьютерного набора, шрифтом Times New Roman, Кириллица (шрифт 14, интервал 1,5), на русском языке и состоит из введения, главы обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Список использованной литературы включает 108 источников, из них 86 работ авторов дальнего зарубежья. Диссертация иллюстрирована 3 таблицами и 6 рисунками.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** обоснована актуальность темы исследования, приведены цели и задачи, научная новизна и практическая значимость исследования, а также основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе «Обзор литературы»** представлены критический обзор и анализ современной доказательной литературы о этиологии, патогенезе, диагностике и лечении легочных артериальных гипертензий, а также распространенности, течении и прогнозе врожденных пороков сердца осложнённых ЛАГ, роли NTproBNP в диагностике, прогнозе и течении хронической сердечной недостаточности.

**Во второй главе «Материал и методы исследования»** представлены контингент, группы и характеристика больных, а также описаны методы исследования.

*Объект исследования:* пациенты после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки осложненной легочной гипертензией.

*Предмет исследования:* изучение отдаленные результаты хирургической коррекции дефекта МЖП осложненной ЛАГ и исследования роль NTproBNP на прогноз и с обратным развитием ЛАГ.

В данной работе показан анализ данных наблюдения 59 больных с врожденными пороками сердца (ВПС), в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст  $5,63 \pm 3,63$ ), прооперированные в условиях НИИХСиТО.

Критериями включения в исследование было:

- ✓ наличие врожденных пороков сердца дефекта межжелудочковой перегородки диагностированного при эхокардиографическом исследовании;
- ✓ сброс тока крови слева-направо через дефект межжелудочковой перегородки установленного при цветном Доплер эхокардиографическом сканировании сердца;
- ✓ диагностированной легочной артериальной гипертензии, при уровне среднего легочного артериального давления выше 25 мм рт. ст. и систолического легочного давления выше 30 мм рт. ст.

Всем больным проведена операция пластика дефекта межжелудочковой перегородки. До оперативного вмешательства и после операции через 5 дней,

затем 6 месяцев и 12 месяцев всем больным проведено полное клинико-инструментальное обследование, с оценкой симптомов, данных анамнеза. Проводились общие и биохимические анализы крови.

*Определение NT-proBNP.* Уровень NT-proBNP определялся стандартным электрохемилюминесцентным методом тест-системами на иммунохимических анализаторах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхейм, Германия). Тест-система содержит два поликлональных антитела к определенным эпитопам, локализующиеся в N-терминальной части (1–76) proBNP (1–108). Около 90–100% измеряемой концентрации находится в пределах 2-х сигм с аналитической чувствительности с коэффициентом корреляции  $>0,95$ . Минимально детектируемая концентрация (нижний предел определения) составляет 5 пг/мл. Аналитическая специфичность теста определяется в пределах 300–3000 пг/мл. Функциональная чувствительность или концентрация аналита, которая может быть измерена в пределах коэффициента вариации 20% составляет  $<50$  пг/мл. Перекрестные реакции с субстанциями – адренomedуллин, альдостерон, ангиотензин 1, ангиотензин 2, ангиотензин 3, ANP, вазопрессин, BNP, CNP, эндотелин, NT-proANP, ренин, уродилатин – отсутствуют. Аналит NT-proBNP отличается высокой стабильностью, и сохранен при температуре 20–25°C в течение 3 дней, 2–8°C – 6 дней и при 20°C – 12 месяцев и после 5 замораживаний. На анализ не влияет основные преаналитические дефекты сыворотки крови (гемолизность иктеричность, хилезность). Тест-система позволяет определять концентрацию NT-proBNP в сыворотке и в гепаринизированной плазме.

*Электрокардиография.* Все больные прошли регистрацию ЭКГ в 12 стандартных отведениях с оценкой синусовой тахикардии, синусовой брадикардии, наличия аритмий и нарушений проводимости, и гипертрофии желудочков и предсердий. (D.H. Spodick et al., 1984; A.T. Gosselink et al., 1997).

*Рентгенография органов грудной клетки.* Мы оценили признаки увеличения силуэта и камер сердца, наличие гиперволемии по малому кругу кровообращения. Измеряли кардиоторакальный индекс (КТИ), отношение поперечника тени сердца измеряемого в наиболее отдаленных точках правого и левого контуров сердца к внутреннему поперечнику грудной клетки, измеряемому над куполами диафрагмы при прямой рентгенографии. Увеличением сердечной тени считается увеличение КТИ более 50%. Индекс Мура - отношение диаметра ствола легочной артерии к  $\frac{1}{2}$  поперечника грудной клетки, которое в норме составляет до 30%.

*Эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование* проводили на аппаратах Philips CX 50, GE Vivid E9 по общепринятой методике с оценкой размера полостей и функции сердца (фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), клапанных структур, парадоксального движения межпредсердной перегородки (МПП) и/или межжелудочковой перегородки (МЖП), легочной гипертензии, скоростей митрального, трикуспидального, аортального и легочного кровотоков,

плеторы нижней полой вены (НПВ). Все параметры были нормализованы на площадь поверхности тела (ППТ), и рассчитывались по формуле Мостеллера (Mosteller RD 1987).

*Хирургические методы лечения.* Все операции проводились в условиях искусственного кровообращения, кровяной кардиоopleгии и нормотермии. Пластика ДМЖП осуществлялась заплатой из аутоперикарда непрерывным швом. Время искусственного кровообращения в среднем составляло  $36 \pm 12$  минут. Оцененные во время операции/ инвазивных вмешательств, включали наличие, размер и локализацию дефекта МЖП, диаметр и напряжение легочной артерии, в некоторых случаях прямое инвазивное измерение легочное артериальное давление до и после коррекции порока, насыщение артериальной крови кислородом. В 100% случаев инвазивное измерение давление соответствовало эхокардиографическим данным, полученным в дооперационном периоде.

*Статистический анализ* проводили с использованием пакета программы Graph Pad Prism 8, применяя тесты One-way ANOVA по Turkey, корреляционные анализы по Spearman и Pearson. Данные представлены как среднее  $\pm$  стандартное отклонение (СО), медиана (95% доверительный интервал, ДИ) и число (проценты).

**В третьей главе «Результаты и обсуждение»** представлены результаты изучения: - особенностей клинического течения, эхокардиографических, лабораторных и радиологических показателей при врожденном пороке сердца дефекте межжелудочковой перегородки; ассоциации ЭХОКГ признаков легочной артериальной гипертензии и дилатации правого желудочка сердца с уровнем NTproBNP плазмы крови, оценки ближайших и отдаленных результатов закрытия дефекта МЖП на показатели легочного артериального давления и уровня NTproBNP плазмы крови.

*Изучение особенностей клинического течения, эхокардиографических, лабораторных и радиологических показателей, функционального состояния сердца при ДМЖП.* 30 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) осложненной высокой легочной гипертензией и 1 пациент с сочетанным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и ДМЖП в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст  $5.73 \pm 3.63$  лет, в том числе 13 женского и 17 мужского пола, были включены в данное исследование. Уровень NTproBNP определяли у 28 пациентов до оперативного вмешательства и у 30 через 5 дней и через 1 год после хирургической коррекции дефекта МЖП. Все пациенты прошли эхокардиографическое исследование до и через 5 дней и 1 год после закрытия дефекта МЖП. 29 пациентов с ДМЖП без легочной гипертензией, у них NTproBNP не превышало нормы. Рентгенологическое исследование также проводилось до и через 5 дней после хирургического вмешательства. По этическим соображениям рентгенологическое исследование не проводилось



через 1 год после оперативного вмешательства с целью не подвергать пациентов рентгенологическому облучению.

Как видно из таблицы 1 у всех пациентов с ВПС дефектом МЖП наблюдался высокий уровень систолического и среднего ЛАД, с повышенным градиентом диастолического давления легочной артерии (ЛА ГДД), сопровождающийся дилатацией правого желудочка (ПЖ) сердца и правого предсердия (ПП). В то время как фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) сердца была в пределах нормальных значений. Рентгенологическое исследование показало увеличение кардио-торакального индекса (КТИ) и индекса Мура, указывая на расширение правых отделов сердца, таким образом, подтверждая данные эхокардиографического исследования. Следует отметить очень высокий уровень NTproBNP плазмы крови у всех пациентов с ВПС дефектом МЖП.

Таблица 1 - Дооперационные эхокардиографические и рентгенологические показатели, а также уровень NTproBNP плазмы крови у пациентов с врожденными пороками сердца

<i>Параметры</i>	<i>Среднее значение (95% ДИ)</i>
NTproBNP, пг/мл	684,50±123,50 (95% ДИ: 636,6-723,4)
ППТ, м <sup>2</sup>	0,67±0,23 (95% ДИ: 0,59-0,76)
<i>Эхокардиографическое исследование</i>	
Диаметр ДМЖП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	21,32±7,15 (95% ДИ: 18,65-23,99)
ЧСС, уд в мин	115,00±30,08 (95% ДИ: 103,8-126.2)
ЛП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	35,25±7,50 (95% ДИ: 18,65-23,99)
КДР ЛЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	63,60±15,77 (95% ДИ: 57,71-69.49)
КСР ЛЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	37,82±9,17 (95% ДИ: 34,39-41.24)
ФВ ЛЖ, %	69,97±4,73 (95% ДИ: 68,20-71.74)
Систолическое ЛАД, мм рт ст	81,13±17,31 (95% ДИ: 74,67-87.60)
Среднее ЛАД, мм рт ст	39,63±3,18 (95% ДИ: 38,44-40.82)
ЛА ГДД, мм рт ст	6,00±2,67 (95% ДИ: 5,00-7.00)
ПЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	32,13±10,96 (95% ДИ: 28,03-36.22)
ЛА/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	32,25±7,5 (95% ДИ: 32,45-38.05)
ПП:расширено/умеренно/не расширено	16 (53,3%)/7(23,3%)/7(23,3%)
<i>Рентгенологическое исследование</i>	
КТИ, %	58,40±4,85 (95% ДИ: 56,59-60.21)
Индекс Мура	38,77±3,88 (95% ДИ: 37,32-40.22)

Таким образом, мы показали, что пациенты с ВПС дефектом МЖП сопровождающийся ЛАГ и дилатацией правых отделов сердца, характеризуются высоким уровнем NTproBNP в плазме крови.

*Изучение роли NTproBNP как прогностического биомаркера у пациентов с дефектом МЖП осложненной ЛАГ.* С целью изучения прогностической роли NTproBNP в патогенезе дефекта МЖП и с клиническим течением ЛАГ вследствие дефекта МЖП, мы провели корреляционный анализ ЭХОКГ параметров с уровнем NTproBNP в плазме крови измеренного до проведения хирургического вмешательства.

Как видно из таблицы 2, статистический анализ данных показал достоверную прямую корреляцию уровня NTproBNP с размерами ПЖ сердца рассчитанную по методам Pearson и Spearman. Размер дефекта межпредсердной перегородки также показал прямую корреляцию с уровнем NTproBNP хотя показатели были статистически не достоверны. Также нами было показано, что уровень NTproBNP плазмы крови не коррелирует с уровнем систолического, среднего ЛАД, диаметром легочной артерии (ЛА) и ЛА ГДД.

Таблица 2 - Корреляционный анализ уровня NTproBNP и эхокардиографических показателей у пациентов с врожденными пороками сердца

	NTproBNP, пг/мл	
	(Анализ по Pearson)	(Анализ по Spearman)
Систолическое ЛАД, мм рт ст	r=-0,2091, p=0,28	r=-0,0041, p=0,98
Среднее ЛАД, мм рт ст	r=-0,0255, p=0,89	r=-0,0380, p=0,84
ЛА ГДД мм рт ст	r=-0,2926, p=0,13	r=-0,1280, p=0,51
ЛА/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	r=0,2798, p=0,14	r=0,2795, p=0,14
Диаметр ДМЖП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	r=0,3646, p=0,056	r=0,3621, p=0,058
ПЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	r=0,3989, p=0,03	r=0,4612, p=0.01

Несмотря на то что, исторически степень тяжести правожелудочковой СН определялась степенью повышения систолического и/или среднего давления в легочной артерии, последние исследования показали, что у пациентов с ЛАГ с одинаковым уровнем легочного артериального давления, степень тяжести ПЖ СН может варьироваться от лёгкой до тяжелой (Puwanant et al., 2010). В то же время, в настоящий момент известно, что смертность пациентов с ЛАГ зависит от функционального состояния ПЖ сердца (Vonk-Noordegraaf et al., 2013). Таким образом, данные нашего исследования показали, что уровень NTproBNP коррелирует со степенью дилатации ПЖ сердца, но не уровнем среднего или систолического ЛАД у пациентов с ВПС и дефектом МЖП.

*Изучение гемодинамики легочного кровообращения и обратного развития легочной гипертензии у пациентов с ВПС дефектом МЖП вследствие хирургической коррекции дефекта МЖП.* С целью изучения взаимосвязи уровня NTproBNP с гемодинамикой легочного кровообращения после хирургической коррекции дефекта МЖП мы также определяли уровень NTproBNP у 28

пациентов до оперативного вмешательства и у 30 через 5 дней и через 1 год после хирургической коррекции дефекта МЖП. Все пациенты прошли эхокардиографическое исследование до и через 5 дней и 1 год после закрытия дефекта МЖП. Рентгенологическое исследование также проводилось до и через 5 дней после хирургического вмешательства.

Как видно из таблицы 3 хирургическая коррекция дефекта МЖП привела к нормализации всех эхокардиографических а также рентгенологических показателей через 5 дней после оперативного вмешательства.

Таблица 3 - Динамика эхокардиографических, рентгенологических параметров и уровня NTproBNP у пациентов с врожденными пороками сердца, до и через год после коррекции дефекта МЖП

<i>Параметры</i>	<i>До операции</i>	<i>5 дней после операции</i>	<i>Через 1 год после операции</i>
NTproBNP, пг/мл	684,50±123,50	4450,00±1005,00****	327,50±125,20****
ППТ, м <sup>2</sup>	0,67±0,23	0,67±0,23	0,76±0,20
<i>Эхокардиографическое исследование</i>			
ЧСС, уд в мин	115,00±30,08	91,03±25,06***	94,80±10,40**
ЛП/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	38,38±14,15	35,41±11,92	29,21±6,88**
КДР ЛЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	63,60±15,77	57,38±12,00	51,93±11,52**
КСР ЛЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	37,82±9,17	36,80±9,31	31,28±7,38*
ФВ ЛЖ, %	69,97±4,73	63,80±6,88****	71,20±4,39****
Систолическое ЛАД, мм рт ст	81,13±17,31	51,57±13,70****	40,87±12,54****
Среднее ЛАД, мм рт ст	39,63±3,18	28,23±4,21****	21,5±3,99****
ЛА ГДД, мм рт ст	6,00±2,67	4,31±1,41**	4,31±1,41**
ПЖ/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	32,13±10,96	31,31±14,76	23,59±5,56*
ЛА/ППТ, мм/м <sup>2</sup>	35,25±7,5	31,05±7,47*	24,93±4,78****
ПП: расширено/умеренно/ не расширено, количество	16 /7/7	4/19/7	1/13/16
<i>Рентгенологическое исследование</i>			
КТИ, %	58,40±4,85	53,37±2,69****	
Индекс Мура	38,77±3,88	32,33±2,83****	

Нами было показано, что у пациентов с ВПС дефектом МЖП происходит нормализация ЧСС как через 5 дней, так и через год после хирургической коррекции дефекта МЖП. Вместе с тем, систолическое ЛАД достоверно снизилось в среднем на 29,57 (95% ДИ: 20,54 до 38,59) мм рт ст в течении 5 дней (p=0.0001) и на 40,27 (95% ДИ: 31,24 до 49,29) мм рт ст через 1 год (p=0,0001) после оперативного лечения, по сравнению с систолическим ЛАД до хирургического вмешательства. Параллельно, среднее ЛАД достоверно

снизилось в среднем на 11,40 (95% ДИ: 9,04 до 13,76) мм рт ст в течении 5 дней ( $p=0.0001$ ) и на 18,13 (95% ДИ: 15,78 до 20,49) мм рт ст через 1 год ( $p=0,0001$ ) после оперативного лечения, по сравнению с средним ЛАД до хирургического закрытия дефекта МЖП. Также, диаметр ЛА достоверно уменьшился как в течении 5 дней так и через год после оперативного вмешательства в среднем на 4,20 (95% ДИ: 0,06 до 8,33) мм/м<sup>2</sup> ( $p=0.04$ ) и на 10,32 (95% ДИ: 6,18 до 14,45) мм/м<sup>2</sup> ( $p=0,0001$ ) соответственно. Если дилатация ПЖ незначительно уменьшилась в течении 5 дней после операционного вмешательства, несмотря на значительное снижение нагрузки на ПЖ, вследствие снижения ЛАД, то через год после закрытия дефекта МЖП наблюдалось статистически достоверное обратное развитие дилатации ПЖ в среднем на 8,53 (95% ДИ: 1,71 до 15,36) мм/м<sup>2</sup> ( $p=0,01$ ). Данные изменения сопровождались уменьшением количества пациентов с дилатацией ПП и улучшением гемодинамических показателей ЛЖ и размера ЛП. Также нами было показано улучшение рентгенологических показателей, которые выразились в снижении КТИ ( $p=0,0001$ ) и индекса Мура ( $p=0,0001$ ).

Интересно, что уровень NTproBNP через 5 дней после хирургического закрытия дефекта МЖП увеличился более чем в 7 раз по сравнению с дооперационным периодом. Данный феномен может, объяснен прямым хирургическим вмешательством на желудочках сердца. Тем не менее, уровень NTproBNP через 1 год после операции достоверно снизился на -357 (95% ДИ: -423,6 до -290,3) пг/мл ( $p=0.0001$ ).

Таким образом, нами было показано, что нормализация гемодинамических параметров через год после хирургической коррекции дефекта МЖП также ассоциируется со снижением уровня NTproBNP плазмы крови.

*Изучение роли NTproBNP как биомаркера обратного развития легочной гипертензии у пациентов с ВПС дефектом МЖП после хирургической коррекции дефекта МЖП.* С целью изучения взаимосвязи уровня NTproBNP с обратным развитием ЛАГ после хирургической коррекции дефекта МЖП мы также провели более детальный анализ данных среднего ЛАД через 1 год после коррекции дефекта МЖП и показали, что у части пациентов среднее ЛАД снизилось до нормальных значений, тогда как у остальных пациентов наблюдалась пограничная ЛАГ или высокая ЛАГ.

Как видно из рисунка 1, в зависимости от уровня снижения среднего ЛАД через 1 год после коррекции порока мы поделили пациентов на 3 группы согласно ранее опубликованными критериям диагностики ЛАГ (Simonneau et al., 2009): в 1-ую группу вошли 6 пациентов у которых среднее ЛАД не снизилось до нормальных значений и составила  $27,67 \pm 3,14$  мм рт ст, во вторую группу вошли 10 пациентов у которых среднее ЛАД снизилось до пограничных значений и составила  $22,50 \pm 0,97$  мм рт ст ( $p=0,0001$  по сравнению с 1-ой группой), в то время как в 3-ей группе пациентов среднее ЛАД снизилось до нормальных значений и составила  $18,14 \pm 0,86$  мм рт ст ( $p=0,0001$  по сравнению с

1-ой и 2-ой группами).

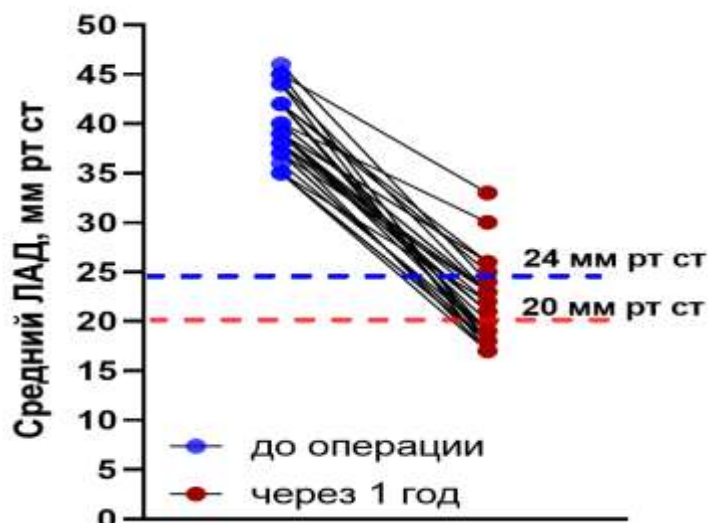


Рис. 1. Динамика среднего ЛАД у пациентов с ВПС до и через год после оперативного лечения.

Мы также сопоставили уровень NTproBNP с ответом среднего ЛАД в ответ на хирургическую коррекцию дефекта МЖП (рис. 2) и показали, что у пациентов 1-ой группы с высоким ЛАД уровень NTproBNP оставался высоким и составил  $521,10 \pm 142,10$  пг/мл, в то время как у пациентов с пограничными значениями среднего ЛАД уровень NTproBNP был достоверно ниже по сравнению с пациентами 1-ой группы ( $353,10 \pm 88,37$  пг/мл,  $p=0,004$ ), также как и у пациентов с нормальными значениями среднего ЛАД уровень NTproBNP был достоверно ниже, чем у пациентов 1-ой группы ( $259,50 \pm 71,56$  пг/мл,  $p=0,0001$ ).

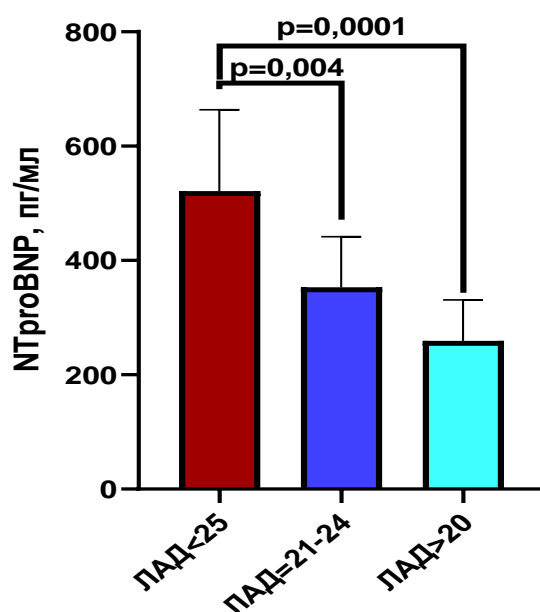


Рис. 2. Динамика уровня NTproBNP у пациентов с высоким (ЛАД < 25), пограничным (ЛАД = 21-24) и нормальным (ЛАД > 20) уровнем ЛАД до и через год после закрытия дефекта МЖП.

Таким образом, нами было установлено, что после хирургического закрытия дефекта МЖП, уровень ЛАД снижается не у всех пациентов, также, как и уровень NTproBNP. Наши данные показывают, что пациенты с ВПС дефектом МЖП после хирургической коррекции дефекта МЖП нуждаются в дополнительной медикаментозной терапии направленной на снижение ЛАД.

### **ВЫВОДЫ:**

1. Таким образом, мы показали, что пациенты с ВПС дефектом МЖП сопровождающийся ЛАГ и дилатацией правых отделов сердца, характеризуются высоким уровнем NTproBNP в плазме крови.

2. Нормализация гемодинамических параметров через год после хирургической коррекции дефекта МЖП также ассоциируется со снижением уровня NTproBNP плазмы крови.

3. Уровень NTproBNP коррелирует со степенью дилатации ПЖ сердца, но не уровнем среднего или систолического легочного артериального давления у пациентов врожденных пороков сердца с дефектом МЖП.

4. После хирургического закрытия дефекта МЖП, уровень легочной артериальной давления снижается не у всех пациентов, также как и уровень NTproBNP. Наши данные показывают, что пациенты с врожденным пороком сердца дефектом межжелудочковой перегородки после хирургической коррекции дефекта МЖП нуждаются в дополнительной медикаментозной терапии, направленной на снижение легочного артериального давления.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. В комплексной оценке результатов хирургической коррекции врожденных пороков сердца осложненных легочной гипертензией необходимо использовать новые лабораторные тесты, такие как NTproBNP.

2. При оценке значений NTproBNP необходима корреляция с данными ЭХОКГ, такими как ЛАД и состояние правого желудочка.

3. В случае сохранения резидуальной легочной артериальной гипертензией рекомендуется использовать ЭХОКГ и определение уровня NTproBNP в качестве методов контроля эффективности медикаментозной терапии и ведения больных.

4. Необходимо широкое внедрение новых методов лабораторной оценки и контроля качества хирургического лечения у больных врожденных пороков сердца, таких как NTproBNP на амбулаторном уровне системы здравоохранения.

## СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Результаты коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, осложненной высокой легочной гипертензией у пациентов, проживающих в условиях низкогорья [Текст] / **К. Т. Тилеманбетова**, А. А. Муратов, С. Э. Шабыралиев, Н. О. Раяпов, Э. Ж. Муралиев // Центрально-Азиатский медицинский журнал. - 2011. - Том XVII. - №3-4. - С. 168-170.

2. Electrocardiographic abnormalities in patients with pericardial disease-Association of PR segment depression with arrhythmias and clinical signs: Experience of cardiac surgery center Journal of Electrocardio [Text] / T. Z. Kudaiberdiev, A. Dzhumagulova, S. Joshibaev, G. A. Imanalieva, **К. Т. Tilemanbetova** // Journal of Electrocardiology. - 2016. - №49. - P. 29-36.

3. **Тилеманбетова К. Т.** Влияние медикаментозной лимфостимуляции на результаты хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки [Текст] / К. Т. Тилеманбетова, С. Э. Шабыралиев, К. С. Урманбетов, Н. О. Раяпов // Современные тенденции развития науки и технологий. - Белгород, 2016. - №4(2). - С. 112-118. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25984756>

4. **Тилеманбетова К. Т.** Динамика легочного артериального давления у больных септальными пороками, осложненной легочной гипертензией [Текст] / К. Т. Тилеманбетова, А. А. Муратов, С. Э. Шабыралиев, Н. О. Раяпов // Современные тенденции развития науки и технологий. - Белгород, 2016. - №4(2). - С. 118-119. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25984757>

5. Frequency of detection of congenital heart diseases in different regions of Kyrgyz Republic [Text] / Taalaibek Z. Kudaiberdiev, Irina A. Akhmedova, G. A. Imanalieva, G. T. Tursunbekova, **К. Т. Tilemanbetova** // Heart Vessels and Transplantation. - 2017. - Т. 1. - №1. - С. 31-33. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32336861>

6. The results of a three-year research program on assessment of primary diagnostic issue of congenital heart defects in children under 1 year and the availability of cardiac surgical care in the Kyrgyz Republic [Text] / T. Z. Kudaiberdiev, I. A. Akhmedova, B. Imanov, D. A. Abibillaev, Zh. Kadyraliev, N. Shoonaeva, Ch. Satarova, G. A. Imanalieva, **К. Т. Tilemanbetova**, Z. Zhakupova, G. Tursunbekova // Heart, Vessels and Transplantation. - 2019. - Т. 2. - №3. – С. 74-79.

7. Relationship of preoperative NT-pro-BNP with clinical, perioperative and prognostic markers in cardiac surgery: Preliminary study results [Text] / I. A. Akhmedova, T. Z. Kudaiberdiev, D. A. Abibillaev, A. A. Zhooshev, D. E. Zaripov, **К. Т. Tilemanbetova**, G. N. Naizabekova // Heart Vessels Transplant. – 2020. - Т. 4. - №3. - С. 99-110. <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=44164749>

8. The diagnostic and prognostic role of amino-terminal pro-brain type natriuretic peptides, in pediatric cardiac diseases and pulmonary hypertension [Text] / **К. Т. Tilemanbetova**, T. Z. Kudaiberdiev, Zh. O. Sheishenov, D. A. Abibillaev // Heart Vessels and Transplantation. - 2021. - Т. 1. - №5. - С. 21-26.

**Тилеманбетова Кайырниса Туголбаевнанын «Өпкө гипертониясынын жогорку деңгээлинде татаалдашкан балдардын тубаса жүрөк кемтиктерин хирургиялык дарылоонун узак мөөнөтөн кийинки натыйжалары» аттуу темадагы 14.01.26 - жүрөк-кан тамыр хирургиясы адистиги боюнча медицина илимдеринин кандидаты окумуштуулук даражасын изденип алуу үчүн жазылган диссертациясынын**

## **РЕЗЮМЕСИ**

**Негизги сөздөр:** өпкө гипертониясы, карынчалар аралык дефекти, NTproBNP, он карынчаны ремоделдоо.

**Изилдөөнүн максаты.** Өпкө гипертониясынын жогорку деңгээлинде татаалдашкан карынчалар аралык дефекти хирургиялык коррекциядан кийинки узак мөөнөттөгү натыйжаларын баалоо.

**Изилдөөнүн объектиси:** өпкө гипертониясы менен татаалдашкан карынчалардын аралыктагы дефекти хирургиялык ондоодон кийинки бейтаптар.

**Изилдөөнүн предмети:** өпкө артериалык гипертониясы менен татаалдашкан карынчалар аралык дефекти хирургиялык коррекциядан кийинки узак мөөнөттөгү натыйжаларын изилдөө жана өпкө артериялык гипертониясынын динамикасында NTproBNPнин прогноздук ролун изилдөө.

**Изилдөөнүн ыкмалары:** жалпы клиникалык, лабораториялык, ЭКГ, ЭХОКГ, рентген,

**Алынган натыйжалар жана алардын жаңылыктары.** Биринчи жолу NTproBNP деңгээли, жүрөктүн оң карынчасынын кеңейүү деңгээли менен байланышта экендиги, бирок жүрөктүн тубаса карынчалар арасында кемтиги менен ооруган бейтаптардын өпкө артериялык гипертониясынын жогорулашынын деңгээли эмес экендиги көрсөтүлгөн.

NTproBNP деңгээли жүрөктүн оң карынчасынын кеңейүү даражасын прогностоочу биомаркер катары колдонулушу мумкун, жана ошондой эле жүрөктүн тубаса кемтик ооруларынын, карынчалар аралык кемтиги менен ооруган жана өпкөсүндөгү кан басымы жогору балдардагы оң жактуу жүрөк жетишсиздигинин оордугун билсе болот.

Жүрөктүн тубаса кемтигинин карынчалар арасындагы дефект менен ооруган бейтаптарда NTproBNPнин деңгээли менен өпкө артериялык гипертониясынын тескери өнүгүшүнүн ортосундагы байланыш изилденген жана сүрөттөлүп көрсөтүлгөн.

**Колдонуу даражасы же пайдалануу боюнча сунуштар.** Бул илимий иштин жыйынтыктары жүрөктүн тубаса кемтиги, карынчалар аралык тосмонун дефекти менен ооруган балдардагы, он жактуу жүрөк жетишсиздигинин курчуп кетүүсүн алдын алууга жана эрте аныктоого мумкундук берет. Эмгектеги негизги корутундуларды жана сунуштарды клиникалык практикаларда, билим берүү процесстеринде жана илимий изилдөөдө колдонсо болот.

**Колдонуу чөйрөсү:** жүрөк-кан тамыр хирургия.



## РЕЗЮМЕ

диссертации Тилеманбетовой Кайырнисы Туголбаевны на тему: «Отдаленные результаты хирургического лечения врожденного порока сердца у детей, осложненных высокой легочной гипертензией» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.26 - сердечно-сосудистая хирургия

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, дефект межжелудочковой перегородки, NTproBNP, ремоделирование правого желудочка.

**Цель исследования.** Оценка отдаленных результатов хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, осложненной высокой легочной артериальной гипертензией.

**Объект исследования:** пациенты после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки осложненной легочной гипертензией.

**Предмет исследования:** изучение отдаленные результаты хирургической коррекции дефекта МЖП осложненной ЛАГ и исследования роль NTproBNP на прогноз и с обратным развитием ЛАГ.

**Методы исследования:** общеклинические, лабораторные, ЭКГ, ЭХОКГ, рентгенография органов грудной клетки.

**Полученные результаты и их новизна.** Впервые было показано, что уровень NTproBNP коррелирует с тяжестью дилатации ПЖ сердца, но не степенью повышения ЛАД у пациентов с ВПС дефектом МЖП.

Уровень NTproBNP может быть использован как прогностический биомаркер степени дилатации ПЖ сердца и соответственно тяжести ПЖ СН у пациентов с ВПС дефектом МЖП и ЛАГ.

Изучена и описана взаимосвязь между уровнем NTproBNP и обратным развитием ЛАГ у пациентов с врожденным пороком сердца дефектом МЖП.

**Степень использования или рекомендации по использованию.** Результаты данной работы позволят раннему выявлению больных с риском развития тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца и дефектом межжелудочковой перегородки

**Область применения:** сердечно-сосудистая хирургия.

## SUMMARY

of Tilemanbetova Kayrnisa Tugolbaevna's dissertation on the topic of: "“Long-term results of surgical treatment in children with congenital heart diseases, with high pulmonary hypertension” for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.01.26- cardiovascular surgery.

**Key words:** pulmonary hypertension (PH), ventricular septal defect (VSD), NTproBNP, right ventricular remodeling

**Aim of the study.** Evaluation of long-term results of surgical correction of interventricular septal defect complicated by high pulmonary arterial hypertension.

**Object of research:** patients after surgical correction of VSD complicated by pulmonary hypertension.

**Subject of research:** to study long-term results after surgical correction of VSD with pulmonary hypertension and role of NTproBNP in dynamic of PH.

**Research methods:** clinical, laboratory, ECG, EchoCG, chest X-Ray.

**The results obtained and their novelty.** For the first time was it shown that in patients with VSD NTproBNP levels correlate with severity of RV dilation, but not level of PH.

Level of NTproBNP can be used in patients with VSD and PH as a prognostic bio-marker of RV dilatation and correspondingly severity of RV heart failure.

We studied and described interrelation between NTproBNP level and PH regression in patients with VSD.

**The degree of use or recommendations for use.** Results of this research allow early detection of patients with risk of severe RV failure in children with VSD.

**Field of usage:** cardiovascular surgery.

Формат бумаги 60x90/16. Бумага офс. Печать офс. Объем 1,0 п.л.  
Подписано в печать 24.05.2021 г. Тираж 100 экз. Заказ 260.  
г. Бишкек, ул. Полярная 11, ИЦ «Илим-Басмасы»

