

**МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ
РЕСПУБЛИКИ**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ХИРУРГИИ
СЕРДЦА И ТРАНСПЛАНТАЦИИ ОРГАНОВ**

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н. Кудайбердиев Т.З.

БИШКЕК-2021

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	2
ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА I. Обзор литературы	
Глава 1.1. Современные представления о врожденных пороках сердца	11
Глава 1.2. Современные представления о легочных артериальных гипертензиях	13
Глава 1.3. BNP и NTproBNP биомаркеры сердечной недостаточности	21
ГЛАВА II. Материал и методы исследования	
2.1. Дизайн исследования, группы и клиническая характеристика больных, тяжесть заболевания	25
2.2. Электрокардиография	25
2.3. Рентгенография органов грудной клетки	25
2.4. Эхокардиография	26
2.5. Определение уровня NTproBNP в плазме крови	27
2.6. Хирургические, инвазивные и медикаментозные методы лечения	28
2.7. Статистический анализ	28
ГЛАВА III. Результаты исследования	
Глава 3.1. Изучение особенностей клинического течения, эхокардиографических, лабораторных и радиологических показателей, функционального состояния сердца при дефекте межжелудочковой перегородки	30
Глава 3.2. Изучение роли NTproBNP как прогностического биомаркера у пациентов с дефектом МЖП осложненной ЛАГ	34
Глава 3.3. Изучение гемодинамики легочного кровообращения и обратного развития легочной гипертензии у пациентов с ВПС	37

дефектом МЖП вследствие хирургической коррекции дефекта МЖП.	
Глава 3.4. Изучение роли NTproBNP как биомаркера обратного развития легочной гипертензии у пациентов с ВПС дефектом МЖП после хирургической коррекции дефекта МЖП.	40
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	42
ВЫВОДЫ	48
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	48
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ	49

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВПС – врожденные пороки сердца

ГПЖ – гипертрофия правого желудочка

ГДД - градиент диастолического давления

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ - доверительный интервал

КГМА – Кыргызская государственная медицинская академия

КДР - конечно-диастолический размер левого желудочка

КСР - конечно-систолический размер левого желудочка

КТИ – кардиоторакальный индекс

ЛАД – легочное артериальное давление

ЛГ - легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

МЖП – межжелудочковая перегородка

МПП – межпредсердная перегородка

НИИХСиТО – Научно-исследовательский институт хирургии сердца и трансплантации органов

НПВ – нижняя полая вена

НЦКТ - Национальный центр кардиологии и терапии

ПЖ – правый желудочек

ПП – правое предсердие

ППТ - площадь поверхности тела

САД – систолическое артериальное давление

СН - сердечная недостаточность

СО – стандартное отклонение

ТК – трикуспидальный клапан

ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ЭХОКГ – эхокардиография

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы диссертации. Известно, что среди заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей врожденные пороки сердца (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 [1]. В результате скринингового эхокардиографического исследования 7213 человек из различных регионов Кыргызской Республики, нами было выявлено ВПС у 478 человек, что составило 6,75% [2].

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) вследствие врожденных пороков сердца (ВПС) одна из часто встречающихся патологий у детей. 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 [3-5]. 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 [6, 7].

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 межжелудочковой перегородке, 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 [8, 9]. 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 остается 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 [10, 11]. 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 [12-17]. Также, в недавно опубликованном исследовании нами было показано, что уровень NTproBNP в плазме крови ассоциируется с тяжестью хронической СН [18]. 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 межжелудочковой перегородки.
2. Определить взаимосвязь между уровнем NTproBNP и данными эхокардиографического исследования у пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки осложненной ЛАГ.
3. Оценить гемодинамику легочного кровообращения и обратного развития легочной гипертензии после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у пациентов с ВПС.
4. Показать взаимосвязь между уровнем NTproBNP и обратным развитием легочной гипертензии у пациентов после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки.

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 межжелудочковой перегородки.
2. Уровень NTproBNP может быть использован как прогностический биомаркер степени дилатации ПЖ сердца и соответственно тяжести ПЖ СН у пациентов ВПС дефектом межжелудочковой перегородки с легочной артериальной гипертензией.
3. Изучена и описана взаимосвязь между уровнем NTproBNP и обратным развитием ЛАГ у пациентов с ВПС дефектом межжелудочковой перегородки.

Практическая значимость работы. Результаты данной работы позволят раннему выявлению больных с риском развития тяжёлой правожелудочковой

сердечной недостаточности у детей с врожденными пороками сердца и дефектом межжелудочковой перегородки.

Экономическая значимость полученных результатов.

Полученные результаты работы и практические рекомендации позволят достоверно сократить расходы на диагностику и лечение, как самих лечебных учреждений республики, так и пациентов с заболеваниями врожденного порока сердца.

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 межжелудочковой перегородки четко не определены.
4. Высокий уровень NTproBNP плазмы крови ассоциируется с высоким ЛАД и дилатацией правых отделов сердца у пациентов с ВПС дефектом межжелудочковой перегородки.
5. Нормализация гемодинамических параметров через год после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки также ассоциируется со снижением уровня NTproBNP плазмы крови.
6. После хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки 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. Участвовал во всех операциях 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава 1.1. Современные представления о этиологии и механизмах развития врожденных пороков сердца

Врожденные пороки сердца (ВПС) - одни из самых встречающихся патологий среди всех врожденных аномалий и является глобальной проблемой здравоохранения не только в Кыргызской Республике, но и во всем мире. В недавно проведенном исследовании было показано, что частота встречаемости ВПС составляет порядка 28% из всех врожденных аномалий [19]. 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 [1]. К сожалению до настоящего времени у нас нет достоверных данных о частоте встречаемости ВПС в Кыргызской Республике, вследствие того что ранняя выявляемость ВПС ограничена вследствие экономических и социальных факторов. В то же время, в результате скринингового эхокардиографического исследования 7213 человек из различных регионов Кыргызской Республики, нами было выявлено ВПС у 478 человек, что составило 6,75% [2].

Дефект межжелудочковой перегородки самая частая патология ВПС и встречается у 50-60% детей с ВПС [20]. Также следует отметить, что дефект МЖП является не только изолированным пороком сердца, но также является одним из компонентов сложных пороков, таких как тетрада Фалло и может сочетаться с транспозицией и коарктацией аорты. Однако в данном обзоре и нашем исследовании мы главным образом фокусировались на наиболее часто встречающемся ВПС, на дефекте межжелудочковой перегородке как изолированной патологии. В настоящее время известно, что дефекты межжелудочковые перегородки больших размеров могут проявляться тяжелой сердечной недостаточностью, тогда как небольшие дефекты могут оставаться бессимптомными.

Какие же методы диагностики дефекта межжелудочковой перегородки в настоящее время наиболее распространены и показали высокую

чувствительность? Цветное Допплеровское эхокардиографическое исследование является наиболее ценным инструментом диагностики благодаря своей высокой чувствительности. Было показано, что при помощи Допплер эхокардиографии диагностируется до 95% дефектов межжелудочковой перегородки, особенно не апикальных поражений размером более 5 мм; Эхокардиография предоставляет морфологическую информацию, такую как размер, расположение и количество дефектов, а также гемодинамическую информацию, такую как направление потока крови, функциональное состояние правых и левых отделов сердца, а также тяжесть и оценку давления в легочной артерии [21-25]. И хотя, такие дополнительные методы диагностики как электрокардиография (ЭКГ), рентгенография грудной клетки показали свою эффективность в диагностике гипертрофии отделов сердца, расширения ствола легочной артерии и выявления аритмий, магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) сердца являются наиболее чувствительными методами диагностики пороков сердца, особенно в тех случаях, если дефект межжелудочковой перегородки, сопровождается другими врожденными пороками сердца, или при патологических дефектах в местах, которые трудно визуализировать с помощью обычного эхокардиографического исследования [26, 27].

Несмотря на значительный прогресс в диагностике и хирургическом лечении ВПС, до сих пор четко не установлены причины возникновения ВПС. Несмотря на это, большинство ученых придерживаются мульти факториальной теории происхождения ВПС, включая дефект межжелудочковой перегородки [28, 29]. Такие факторы как нарушение экологии, загрязнение воздуха и соответственно влияние различных так называемых тератогенных веществ на организм беременных, а также внутриутробные инфекции и неконтролируемые метаболические заболевания (например, дефицит фолиевой кислоты) играют важную роль во внутриутробном развитии ребенка и могут непосредственно влиять на развитие ВПС и дефекта межжелудочковой перегородки [30]. В то же время

генетическая теория возникновения ВПС представляет наиболее сильный интерес мирового научного сообщества в последние десятилетия. Так, исследования показали что мутации в таких транскрипционных факторах как TBX5 [31-34] и GATA4 [35-38], которые экспрессируют в сердце, ассоциируются с дефектом межжелудочковой перегородки. В настоящее время описано множество мутаций генов и различных полиморфизмов которые ассоциируются с ВПС [39-41], однако клиническое значение мутаций данных генов и транскрипционных факторов, а также их влияние на тяжесть и прогноз ВПС до настоящего времени полностью не выяснена и требует дальнейших исследований.

Хотя многие дефекты межжелудочковые перегородки закрываются спонтанно в первые годы жизни ребёнка, во многих случаях дефекты больших размеров приводят к серьёзным осложнениям, таким как легочная артериальная гипертензия, нарушениям функции желудочков сердца и риску развития аритмий сердца. Об одном из самых грозных осложнений дефекта межжелудочковой перегородки - легочной артериальной гипертензии, которая впоследствии ведет к развитию необратимых изменений сосудов лёгких мы остановимся в следующей главе данного обзора.

Глава 1.2. Современные представления о легочных артериальных гипертензиях

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) - это прогрессирующее заболевание сосудов легких различной этиологии, характеризующаяся необратимыми изменениями микроструктуры сосудов легких и, несмотря на существенный прогресс в разработке методов и подходов в лечении данной патологии, 5-летняя выживаемость больных ЛАГ остаётся на низком уровне. Согласно последним данным, ЛГ во всех своих вариантах поражает до 100 миллионов человек во всем мире [3, 4].

Согласно, классификации и определению ЛАГ принятой в 1973, диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего ЛАД выше 25 мм рт ст. [4], в то время как среднее ЛАД с 21 до 24 мм рт ст является пограничным состоянием. В недавно опубликованном исследовании было показано, что небольшое увеличение среднего ЛАД (21-24 мм рт ст) является независимым предиктором смертности пациентов с ЛАГ [42]. Со времени 1-го Всемирного симпозиума по ЛГ, проходившего в 1973 году в городе Женева (Швейцария), классификация легочных гипертензий претерпела множество изменений и дополнений. На последнем 6-ом Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, проходившей в 2018 году в городе Ницца (Франция), группой экспертов была принята следующая клиническая классификация легочной гипертензии [6]:

Клиническая классификация легочной гипертензии

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

- 1.1. Идиопатическая ЛАГ
- 1.2. Наследственная ЛАГ
- 1.3. ЛАГ, вызванная приемом лекарственных препаратов и токсинов
- 1.4. ЛАГ вследствие:
 - 1.4.1. Заболевания соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекция
 - 1.4.3. Портальная гипертензия
 - 1.4.4. Врожденные пороки сердца
 - 1.4.5. Шистозомоз

2. Легочная гипертензия, вследствие заболеваний левых отделов сердца

- 2.1. ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка
- 2.2. ЛГ вследствие сердечной недостаточности с сниженной фракцией выброса левого желудочка
- 2.3. Пороки клапанов сердца

2.4. Врожденные/приобретенные сердечно-сосудистые состояния ведущие к посткапиллярной ЛГ

3. Легочная гипертензия, вследствие заболеваний легких и/или гипоксии

3.1. Обструктивная болезнь легких

3.2. Интерстициальная болезнь легких

3.3. Другие заболевания легких со смешанным обструктивным/рестриктивным компонентом

3.4. Гипоксия без заболеваний легких

3.5. Пороки развития легких

4. Легочная гипертензия, вследствие обструкции легочной артерии

4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

4.2. Обструкция легочной артерии другой этиологии

5. Легочная гипертензия вследствие неясных и/или многофакторных механизмов

5.1. Гематологические заболевания

5.2. Системные и метаболические заболевания

5.3. Другие патологии

5.4. Сложные врожденные пороки сердца

Как видно из данной таблицы ЛАГ вследствие ВПС включена в группу 1.4.4., в то время как ЛГ вследствие сложных пороков сердца включена в группу 5.4.

При дефекте МЖП сброс кровотока слева направо у новорожденных изначально может быть минимальным, в связи с тем, что у новорожденных, даже с довольно большими дефектами межжелудочковой перегородки наблюдается высокое легочное сосудистое сопротивление, что характерно для раннего неонатального периода. В дальнейшем наблюдается падение легочного сосудистого сопротивления и параллельно увеличение сброса кровотока из системного в легочное кровообращение, что сопровождается появлением симптомов заболевания [43]. Наибольший интерес представляет

тот факт, что у одних пациентов ремоделирование сосудов легких и ЛАГ вследствие ВПС и дефекта межжелудочковой перегородки развивается быстро, в очень раннем возрасте, тогда как у других в более позднем подростковом периоде или даже во взрослой жизни. Все это зависит от типа дефекта межжелудочковой перегородки, размера дефекта, но также следует брать во внимание генетические и другие биохимические факторы.

По мере прогрессирования ЛАГ, объём крови проходящей через дефект межжелудочковой перегородки слева направо, постепенно уменьшается и со временем может изменить направление с легочного в системный кровоток, то есть с правых отделов сердца в левый желудочек сердца, что приводит к гипоксии организма, цианозу и одному из грозных осложнений порока синдрому Эйзенменгера. В недавно проведенных исследованиях было показано, что у 90% детей больных ВПС осложненной ЛАГ, после хирургической коррекции порока ЛАД возвращается к нормальным значениям, в то время как у 4-6% детей и от 5 до 13% взрослых ЛАГ продолжает прогрессировать, несмотря на хирургическую коррекцию порока [44-48].

Синдром Эйзенменгера представляет собой наиболее распространенную и тяжелую форму ЛАГ, связанную с врожденными пороками сердца. Такие симптомы, синдрома Эйзенменгера, как одышка, цианоз, усталость, головокружение и обмороки, сокращают продолжительность жизни пациента, в то время как аритмии сердца является частой причиной внезапной смерти у данных больных [49-51]. Наибольший интерес в настоящее время сфокусирован на вопросе о механизмах развития и биохимических факторах или маркерах, которые приводят к патологическим изменениям сосудов легкого и как следствие сердечной недостаточности у больных с ЛАГ и синдромом Эйзенменгера. Гистологическое исследование сосудов легких при синдроме Эйзенменгера характеризуется гипертрофией медиальной стенки сосудов легких, пролиферацией интимы, плексиформными поражениями легочного артериального русла [52]. Данные

изменения как было описано выше, развиваются вследствие того, что увеличенный кровоток, как результат сброса крови из системного в легочное русло и повышенное давление в легочной артерии, вызывают повреждение эндотелиальных клеток легочных сосудов с нарушением функции эндотелиального барьера, что вызывает активацию сосудистой эластазы и матриксных металлопротеиназ, что в свою очередь приводит к деградации внеклеточного матрикса и высвобождению фибропластных факторов роста (FGF) и трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF- β 1). Все вышеперечисленное, приводит к пролиферации и гипертрофии гладкомышечных и эндотелиальных клеток, и как следствие образованию неоинтимы. Вследствие повреждения эндотелия, увеличивается риск развития воспаления и тромбозов. Таким образом, эндотелиальная дисфункция и, следовательно, ремоделирование сосудов легочных артерий приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления и правожелудочковой сердечной недостаточности [53-55]. Эндотелиальная дисфункция приводит к дисбалансу между сосудосуживающими и сосудорасширяющими факторами, что характеризуется увеличением высвобождения сосудосуживающих факторов таких как эндотелин-1 и тромбоксан, и параллельно уменьшением экспрессии сосудорасширяющих факторов таких как оксид азота, вазоактивный пептид и простаглицлин [53, 55].

Данный феномен был подтверждён рядом исследований, где авторы показали, что например, уровень циркулирующего эндотелина-1, одного из самых мощных вазоконстрикторов, может коррелировать с тяжестью ЛАГ, гипоксической высокогорной ЛАГ, синдромом Эйзенменгера, а также определять прогноз у пациентов с ЛАГ [56-58]. В другом исследовании, авторы показали, что увеличение высвобождения сосудосуживающего фактора 11-дегидро-тромбоксана Б2 (стабильного метаболита тромбоксана А2) происходит как при первичной, так и при вторичной формах ЛГ. С другой стороны, у этих же пациентов было снижено высвобождение сосудорасширяющего фактора простаглицлина. Авторы, заключили, что

неизвестно, является ли дисбаланс между этими биохимическими маркерами причиной или результатом легочной гипертензии, но определённо данный дисбаланс может играть очень важную роль в развитии различных форм ЛГ [59].

Простациклин обладает мощным сосудорасширяющим эффектом и предотвращает агрегацию тромбоцитов. Простациклин синтезируется в эндотелии сосудов из циклооксигеназы через арахидоновый сигнальный путь [60]. Как было сказано выше и также ряд других исследований показали, что экспрессия простациклинсинтазы уменьшается в легочных артериях пациентов с тяжелой идиопатической ЛАГ и у больных другими формами ЛГ [59, 61]. Таким образом, снижение уровня простациклина может приводить к сужению сосудов легких, пролиферации гладкомышечных клеток сосудов легких и изменению в свертывающей системе крови в сторону гиперкоагуляции.

Почему так важно изучать молекулярные механизмы и проводить поиск биохимических маркеров приводящих к развитию ЛАГ различной этиологии? Поиск механизмов развития той или иной патологии, способствует разработке медикаментозной терапии нацеленной специфично на подавление или активацию биохимических маркеров вовлеченных в патогенетический механизм развития заболевания, в данном случае ЛАГ.

Основным видом лечения пациентов с ВПС и дефектом МЖП является хирургическая коррекция порока, однако в случае неоперабельного порока показана медикаментозная терапия или трансплантация комплекса сердце-легкие.

Для ведения пациентов с ВПС осложненной тяжелой ЛАГ (с синдромом Эйзенменгера), разработаны общие рекомендации, которые включают в себя отказ от физических упражнений, хотя умеренная активность полезна, и предотвращение обезвоживания. Показана также, кислородная терапия в домашних условиях, по крайней мере во время сна, что может улучшить симптомы заболевания, хотя долгосрочных исследований указывающих

влияние кислородной терапии на выживаемость пациентов нет. Таким образом, данная терапия показана в случае последовательного увеличения сатурации артериальной крови кислородом и улучшение симптомов [62, 63]. Известно, что пациенты с синдромом Эйзенменгера имеют повышенный риск нарушений свертывающей системы крови, в сторону гиперкоагуляции и высокому риску тромбоза легочной артерии (по некоторым данным до 20%), что также может быть связана с возрастом, дисфункцией желудочков сердца и дилатацией легочных артерий [64]. Однако использование антикоагулянтов у данной категории больных спорна, так как существует повышенный риск кровохарканья и кровотечения [65]. В случае наличия симптомов повышенной вязкости крови от умеренной до тяжелой, а дефицит железа и обезвоживание исключены, при гематокрите > 65% следует осторожно проводить флеботомию с изоволюмической заменой. Было показано, что дефицит железа связан с более высоким риском неблагоприятных исходов (смертность от всех причин, трансплантация и госпитализация из-за сердечно-легочных причин) у пациентов с синдромом Эйзенменгера [65], а заместительная терапия железом улучшает переносимость физической нагрузки и качество жизни [66].

Нет данных в пользу применения блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ВПС осложненной тяжелой ЛАГ. Следует избегать назначения блокаторов кальциевых каналов, так как этот класс препаратов может привести к резкому снижению системного артериального давления и увеличению сброса кровотока через дефект сердца справа налево, что может привести к коллапсу и внезапной смерти [67].

В настоящее время три класса лекарственных препаратов одобрены администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) для лечения ЛАГ: антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5 и простагланцины, а также новый препарат класса, называемый стимулятором растворимой гуанилатциклазы. Антагонисты рецепторов эндотелина, которые включают в себя бозентан, амбризентан и маситентан действуют, блокируя эффекты эндотелина-1, показали

положительный эффект у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Данные препараты улучшили переносимость физических нагрузок, что отразилось в увеличении проходимой дистанции при 6-минутном шаговом тесте, и что очень важно без негативного влияния на сатурацию артериальной крови кислородом [68-71]. Другая группа лекарственных веществ включает в себя силденафил и тадалафил, которые являются вазодилататорами, принадлежащими к классу препаратов ингибиторов фосфодиэстеразы-5 [72-74]. Простаглицлин и его аналоги, такие как трепростинил и илопрост, активируют простаглицлиновые рецепторы на эндотелиальных клетках легочной артерии [75]. И наконец, риоцигуат, стимулятор растворимой гуанилатциклазы, также воздействует на путь оксида азота и увеличивает производство циклического гуанозинмонофосфата (сGMP) [76-78]. С развитием медицинской и биологической науки все большее количество лекарств кандидатов показывают свою эффективность во время преclinical исследований при ЛАГ, однако дальнейшие исследования, направленные на улучшение качества жизни пациентов, улучшение гемодинамики и переносимость физических нагрузок необходимы в настоящее время.

Глава 1.3. BNP и NTproBNP биомаркеры сердечной недостаточности

Ряд исследований проведенных в последние десятилетия показал роль BNP и NTproBNP как одних из самых мощных диагностических биохимических маркеров функции сердца. Исторически BNP впервые был выделен из экстракта мозга свиньи в связи с чем и получил свое название как мозговой натриуретический пептид [79, 80]. Однако, позднее было показано что BNP в основном выделяется в сердце, а точнее в желудочках сердца в ответ на растяжение миокарда [81]. Таким образом, 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 [10, 11].

По своей структуре BNP представляет собой полипептид, состоящий из 32 аминокислот, содержащий кольцевую структуру из 17 аминокислот с дисульфидной связью между двумя остатками цистеина, в то время как NTproBNP состоит из 76 аминокислот [82, 83]. Как биологически активный BNP, так и NTproBNP могут быть обнаружены и измерены в плазме крови [84].

Согласно рекомендациям Американской кардиологической ассоциации и Европейского общества кардиологов, BNP и NTproBNP считаются наиболее чувствительными и надежными биомаркерами для диагностики сердечной недостаточности, и коррелируют со степенью тяжести СН, определяют стратегию лечения пациентов с СН, а также определяют оценку прогноза течения заболевания у пациентов с патологией сердца [85, 86]. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации кардиологов по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности опубликованной в 2016 году, у всех пациентов с подозрением на сердечную недостаточность, должна быть взята кровь с целью измерения уровня BNP и NTproBNP в плазме крови в качестве диагностического маркера СН. Верхний предел нормы при ХСН для BNP составляет 35 пг/мл, а для NTproBNP - 125 пг/мл, в то время как при острой СН пороговое значение для BNP составляет 100 пг/мл, а для NTproBNP - 300 пг/мл [85]. Однако, при диагностике СН следует принимать во внимание совокупность клинических симптомов заболевания, функциональных методов исследования и уровни BNP и NTproBNP. Так при уровне BNP <100 пг/мл, диагноз СН считается маловероятным, в то время как при уровне BNP от 100 до 500 пг/мл, при постановке диагноза следует учитывать клиническую картину заболевания. Однако если уровень BNP превышает 500 пг / мл, то диагноз сердечная недостаточность или дисфункция желудочков сердца считается наиболее вероятным и в данном случае необходима экстренная терапия, направленная на улучшение симптомов СН [85, 87, 88]. В то же время при интерпретации уровней BNP и NT-roBNP следует учитывать возрастные особенности организма. Так, согласно опубликованному многоцентровому, международному исследованию,

включающему 1256 пациентов с острой сердечной недостаточностью было показано, что для достоверной диагностики острой СН необходимо использовать следующие пороговые значения уровня NTproBNP: 450 пг/мл, 900 пг/мл и 1800 пг/мл для пациентов возрастной категории моложе 50 лет, от 50 до 75 лет и выше 75 лет соответственно [89]. Однако, следует принять во внимание, что все вышеизложенные данные были исследованы и взрослых пациентов с острой или хронической сердечной недостаточностью.

Ранее было показано, что высокий уровень NTproBNP ассоциируется с повышенным риском смерти и частотой госпитализаций пациентов с тяжелой застойной сердечной недостаточностью (СН) и может быть использован как один из прогностических биомаркеров диагностики и соответственно течения хронической СН [12-14, 16, 17]. Также, в недавно опубликованном исследовании нами было показано, что уровень NTproBNP в плазме крови ассоциируется с тяжестью хронической СН [18]. Более того, ранее было показано, что уровень BNP в плазме крови ассоциировался со степенью тяжести сердечной недостаточности по классификации, разработанной Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA) [90]. Прогностическое значение уровней BNP и NTproBNP в плазме у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, а именно у пациентов, госпитализированных с подтвержденным диагнозом ХСН и острым инфарктом миокарда было показано на большой выборке пациентов. В данных исследованиях авторы определили, что уровень BNP и NTproBNP показал положительную прямую корреляцию с риском внезапной смерти у пациентов с ХСН или острым инфарктом миокарда [90, 91].

Следует отметить, что не все так однозначно относительно уровней BNP и NTproBNP в плазме крови у детей. Так в одном исследовании, уровни и были проанализированы у 690 человек в возрасте до 18 лет. Авторы показали, что уровни и NTproBNP различаются в различных возрастных группах. Так уровни и были самыми высокими в первые дни жизни ребенка, а затем заметно снизился у детей в возрасте 1 недели, и далее продолжали снижаться в более

поздних возрастных группах [92]. Ряд опубликованных исследований также показали высокий уровень BNP и NTproBNP сразу после рождения ребенка [93, 94] и уменьшение данных гормонов в течение первых недель жизни. В то же время ряд других исследований показали, что уровень BNP и NTproBNP находится на одном уровне после неонатального периода [95, 96], тогда как другие сообщают о снижении уровня пептидов с возрастом [97].

Не так много исследований направленных на детальное изучение роли BNP и NTproBNP в патогенезе, клиническом течении ВПС и дефекта МЖП было проведено в последнее время. Так в одном из исследований, уровень BNP был измерен у 288 пациентов с различными ВПС, в том числе тетрадой Фалло. Авторы сравнили уровень BNP с гемодинамическими и эхокардиографическими данными и показали, что уровень BNP увеличивался с уменьшением функционального состояния левого желудочка сердца, и положительно коррелировал с систолическим давлением в правом желудочке, средним давлением в легочной артерии и легочным сопротивлением [98].

И хотя некоторые исследования показали, что измерение уровней BNP и NTproBNP у детей с ВПС может быть эффективно [99, 100], однако, роль NTproBNP в патогенезе легочной гипертензии и врожденных пороков сердца у детей изучена недостаточно и требует дальнейших исследований в этом направлении.

ГЛАВА 2. МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования, группы и клиническая характеристика больных, тяжесть заболевания

Объект исследования. В данное исследование были включены результаты лечения 59 больных с врожденными пороками сердца, дефектом межжелудочковой перегородки, в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,63 \pm 3,83$), прооперированные в условиях Научно-исследовательского института хирургии сердца и трансплантологии органов период 2010 по 2019 год.

Предмет исследования. Изучение отдаленные результаты хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки,

осложненной высокой легочной гипертензией.

Критериями включения в исследование было:

1. Наличие ВПС дефекта межжелудочковой перегородки диагностированного при эхокардиографическом исследовании;
2. Сброс тока крови слева-направо через дефект межжелудочковой перегородки установленного при цветном Допплер эхокардиографическом сканировании сердца;
3. Диагностированная легочная артериальная гипертензия, при уровне среднего ЛАД выше 25 мм рт ст и систолического ЛАД выше 30 мм рт ст;

Всем больным проводили общеклинические обследование с оценкой симптомов, данных анамнеза. Проводились общие и биохимические анализы крови, инструментальные исследования, такие как электрокардиография, эхокардиография и рентгенография органов грудной клетки.

2.2. 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 по общепринятым критериям. Калибровка прибора соответствовала 1мВ=1см, лентопотяжный механизм функционировал со скоростью 50 мм/сек.

2.3. Рентгенография органов грудной клетки

Мы оценили признаки увеличения силуэта и камер сердца такие как кардио-торакальный индекс (КТИ=50%) – соотношение поперечника тени сердца измеряемого в наиболее отдаленных точках правого и левого контуров сердца к внутреннему поперечнику грудной клетки при фронтальной проекции рентгенографического снимка, Индекс Мура (Moor) - отношение диаметра ствола лёгочной артерии к $\frac{1}{2}$ поперечника грудной клетки, который

в норме составляет 30% [101].

Рентгенологическое исследование до и после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки у детей с ВПС, позволило получить дополнительную информацию об эффективности оперативного вмешательства, а также об адаптации сердца и малого круга кровообращения к новым гемодинамическим условиям в послеоперационном периоде.

2.4. Эхокардиография

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 [102].

Определяли и рассчитывали следующие показатели:

1. Передне - задний размер левого предсердия в диастолу (ЛП, см)
2. Конечно-диастолический размер правого желудочка (ПЖ, см)
3. Толщину межжелудочковой перегородки (МЖП, см) ЛЖ в диастолу
4. Толщину задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ, см) в диастолу
5. Конечно-диастолический размер ЛЖ (КДРЛЖ, см)
6. Конечно-систолический размер ЛЖ (КСРЛЖ, см)
7. Фракцию выброса (ФВ,%) ЛЖ = $(УО/КДО) \times 100$
8. Измерение систолического легочного артериального давления (ЛАД) проводили при помощи непрерывного волнового Доплера, путем измерения максимальной скорости потока трикуспидальной регургитации из 4-камерной позиции сердца. Для расчета систолического ЛАД применяли модифицированную формулу

Бернулли: систолический ЛАД= $4xV^2$, где V максимальная скорость потока трикуспидальной регургитации. Для расчета систолического ЛАД к значению, рассчитанному по формуле Бернулли прибавлялось давление в правом предсердии, которое измерялось на основе расчета диаметра и респираторной variability нижней полой вены [103, 104].

9. Среднее ЛАД рассчитывали по следующей формуле: среднее ЛАД = $0.61 * \text{систолический ЛАД} + 2 \text{ мм рт ст}$ [105] и по методу основанном на измерении скорости потока в выходном отделе ПЖ [106].

При помощи эхокардиографического и Доплер эхокардиографического исследования, нами была оценена степень тяжести ЛАГ, дилатации правых отделов сердца, а также размер и локализация дефекта межжелудочковой перегородки и направление сброса потока крови через дефект межжелудочковой перегородки. Эхокардиографическое и Доплер эхокардиографическое исследование проводились до и через 5 дней после оперативного вмешательства и закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения эхокардиографическое и Доплер эхокардиографическое исследование также проводилось через 1 год после оперативного вмешательства.

2.5. Определение уровня NTproBNP в плазме крови

Уровень NT-proBNP определялся стандартным электрохемилюминесцентным методом тест-системами на иммунохимических анализаторах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). Тест-система содержит два поликлональных антитела к определенным эпитомам, локализирующиеся 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 – адреномедуллин, 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.

Забор крови и измерение уровня NT-proBNP в сыворотке проводилась до и через 5 дней после оперативного вмешательства и закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения дефекта МЖП уровень NT-proBNP определялся через 1 год после оперативного вмешательства.

2.6. Хирургические, инвазивные и медикаментозные методы лечения

Все операции проводились в условиях искусственного кровообращения, кровяной кардиopleгии и нормотермии. Пластика дефекта межжелудочковой перегородки осуществлялась заплатой из аутоперикарда непрерывным швом. Время искусственного кровообращения в среднем составляло 36 ± 12 минут. Оцененные во время операции инвазивных вмешательств, включали наличие, размер и локализацию дефекта межжелудочковой перегородки, 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.

2.7. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием пакета программы GraphPad Prism, применяя тесты One-way ANOVA по Turkey, корреляционный анализ проводили по Spearman и Pearson. Данные представлены как среднее±стандартное отклонение (СО), медиана (95% доверительный интервал, ДИ) и число (проценты).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Глава 3.1. Изучение особенностей клинического течения, эхокардиографических, лабораторных и радиологических показателей, функционального состояния сердца при ДМЖП

С целью изучения клинического течения и особенностей гемодинамики легочного кровообращения нами было обследовано 59 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и 1 пациент с сочетанным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и ДМЖП в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст которых составил $5,63 \pm 3,83$ лет, в том числе 25 женского и 34 мужского пола. У всех пациентов при помощи эхокардиографического исследования было измерено среднее ЛАД, по методу основанном на измерении скорости потока в выходном отделе ПЖ [106].

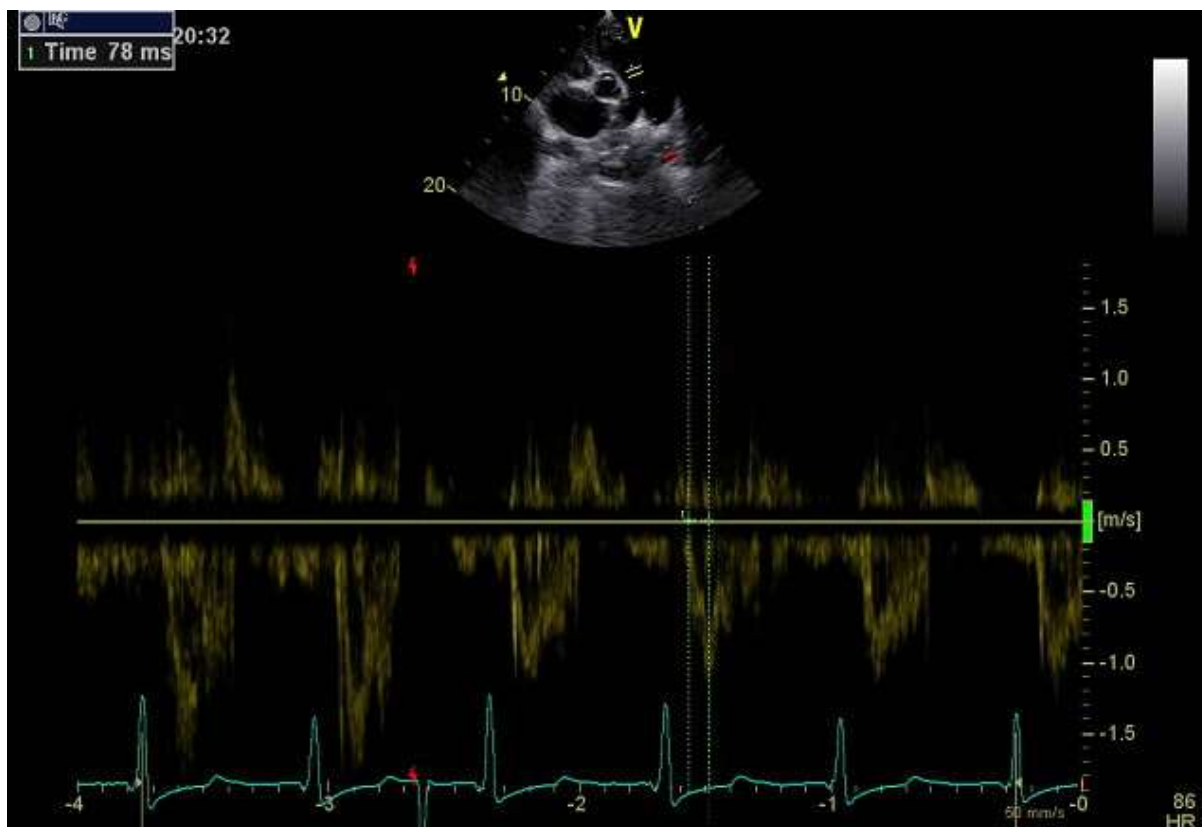


Рисунок 1. Репрезентативное изображение измерения скорости потока в выходном отделе ПЖ у пациента с ВПС.

На рисунке 1 представлено репрезентативное изображение эхокардиографического измерения, показывающее укорочение скорости потока в выходном отделе ПЖ до 78 миллисекунд, указывающее на высокий уровень среднего ЛАД у пациента с ВПС. Таким образом, нами было показано, что среднее ЛАД в данной когорте пациентов измеренного при помощи эхокардиографического исследования составило $30,69 \pm 9,54$ мм рт ст, при среднем уровне ЧСС $106,10 \pm 25,81$ уд в мин. Также нами было проведено рентгенологическое исследование, которое показало увеличение КТИ до $56,64 \pm 4,18$ %, в то время как средний показатель индекса Мура в выбранной популяции составил $33,81 \pm 5,83$, что указывает на увеличение давления в легочной артерии и увеличении размеров правых отделов сердца.

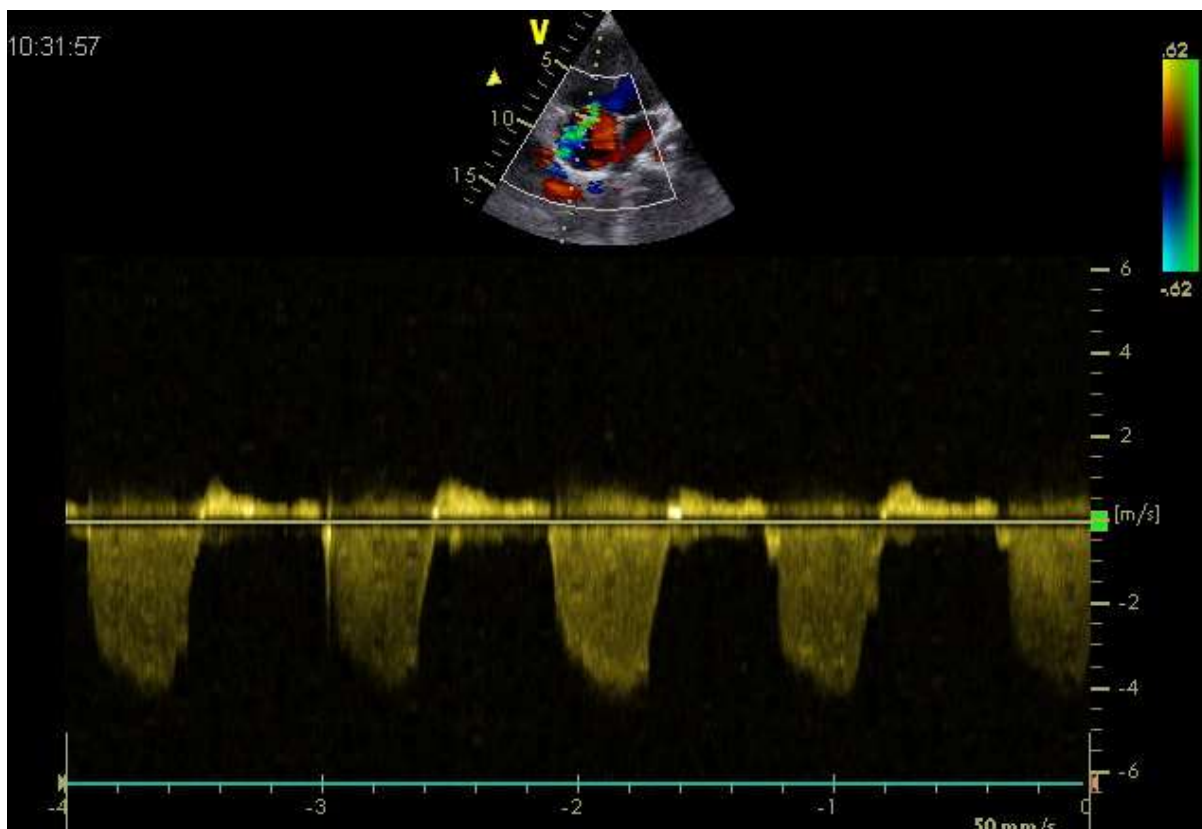


Рисунок 2. Репрезентативное изображение измерения трикуспидальной регургитации в выходном отделе ПЖ у пациента с ВПС.

Так на рисунке 2 представлено репрезентативное изображение трикуспидальной регургитации у пациента с ВПС, указывающий на очень высокий уровень систолического ЛАД измеренного по модифицированной формуле Бернулли. Следует отметить, что у 29 пациентов с дефектом межжелудочковой перегородки систолический ЛАД не определялся в связи с отсутствием регургитации трикуспидального клапана, тогда как у 30 больных систолическое ЛАД было высоким.

В связи с этим, у всех пациентов имеющих высокий уровень среднего и систолического ЛАД определяли уровень NTproBNP. Таким образом, уровень NTproBNP в плазме крови был измерен у 30 пациентов до оперативного вмешательства, через 5 дней и 1 год после хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки. Все пациенты прошли эхокардиографическое исследование до и через 5 дней и 1 год после закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. 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.

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

Параметры	Среднее значение (95% ДИ)
NTproBNP, пг/мл	684,50±123,50 (95% ДИ: 636,6-723,4)
ППТ, м ²	0,67±0,23 (95% ДИ: 0,59-0,76)
Эхокардиографическое исследование	
Диаметр ДМЖП/ППТ, мм/м ²	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 ²	35,25±7,50 (95% ДИ: 18,65-23,99)
КДР ЛЖ/ППТ, мм/м ²	63,60±15,77 (95% ДИ: 57,71-69.49)
КСР ЛЖ/ППТ, мм/м ²	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 ²	32,13±10,96 (95% ДИ: 28,03-36.22)
ЛА/ППТ, мм/м ²	32,25±7,5 (95% ДИ: 32,45-38.05)
ПП:расширено/умеренно/не расширено	16 (53,33%)/7(23,33%)/7(23,33%)
Рентгенологическое исследование	
КТИ, %	58,40±4,85 (95% ДИ: 56,59-60.21)
Индекс Мура	38,77±3,88 (95% ДИ: 37,32-40.22)

Как видно из таблицы 1 у всех пациентов с ВПС дефектом межжелудочковой перегородки 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 межжелудочковой перегородки.

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

Глава 3.2. Изучение роли NTproBNP как прогностического биомаркера у пациентов с дефектом МЖП осложненной ЛАГ

С целью изучения прогностической роли NTproBNP в патогенезе дефекта межжелудочковой перегородки и с клиническим течением ЛАГ вследствие дефекта межжелудочковой перегородки, мы провели корреляционный анализ ЭХОКГ параметров с уровнем NTproBNP в плазме крови измеренного до проведения хирургического вмешательства.

Таблица 2. Корреляционный анализ между уровнем NTproBNP и эхокардиографическими показателями 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 ²	$r=0,2798, p=0,07$	$r=0,2795, p=0,14$
Диаметр ДМЖП/ППТ, мм/м ²	$r=0,3646, p=0,056$	$r=0,3621, p=0,058$
ПЖ/ППТ, мм/м ²	$r=0,3989, p=0,03$	$r=0,4612, p=0,01$

Как видно из таблицы 2 и Рисунка 3, статистический анализ данных показал достоверную прямую корреляцию уровня NTproBNP с размерами ПЖ сердца рассчитанную по методам Pearson и Spearman.

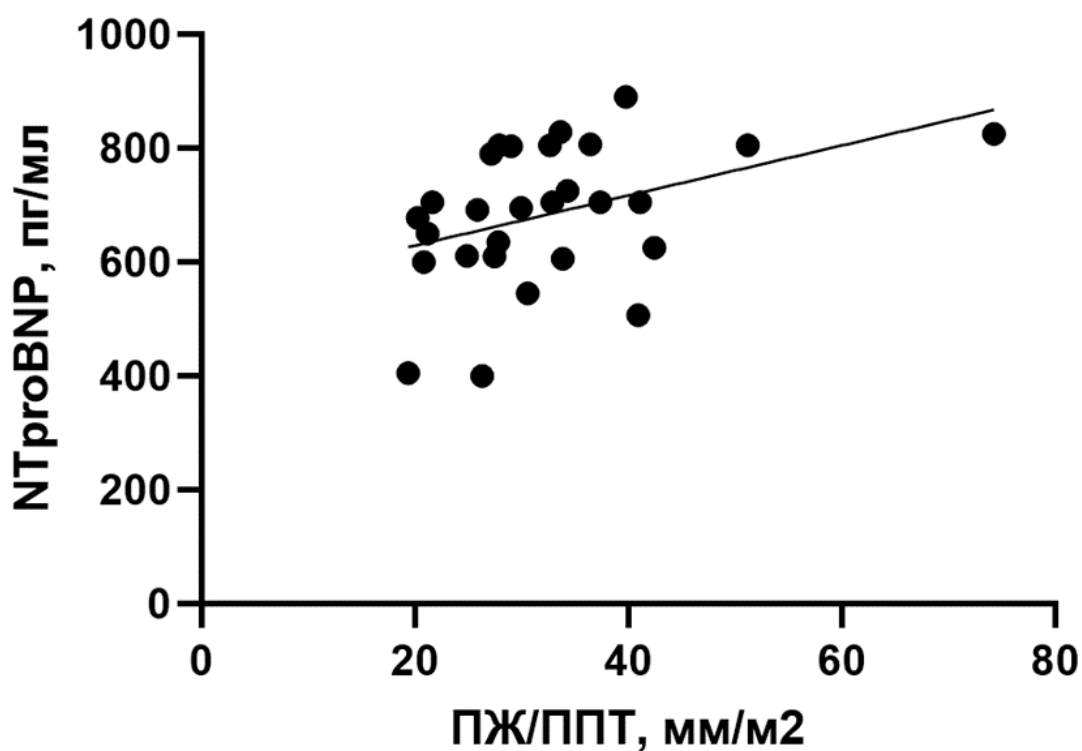


Рисунок 3. Корреляционный анализ между уровнем NTproBNP и размером правого желудочка (ПЖ) сердца нормализованного на площадь поверхности тела (ППТ) у пациентов с врожденными пороками сердца.

Размер дефекта межжелудочковой перегородки также показал прямую корреляцию с уровнем NTproBNP, хотя показатели были статистически не достоверны (Таблица 2 и Рис. 4).

Также нами было показано, что уровень NTproBNP плазмы крови не коррелирует с уровнем систолического, среднего ЛАД, диаметром легочной артерии (ЛА) и ЛА ГДД. 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 [107]. В то же время, в настоящий момент известно, что смертность пациентов с ЛАГ зависит от функционального состояния ПЖ сердца [108]. 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.

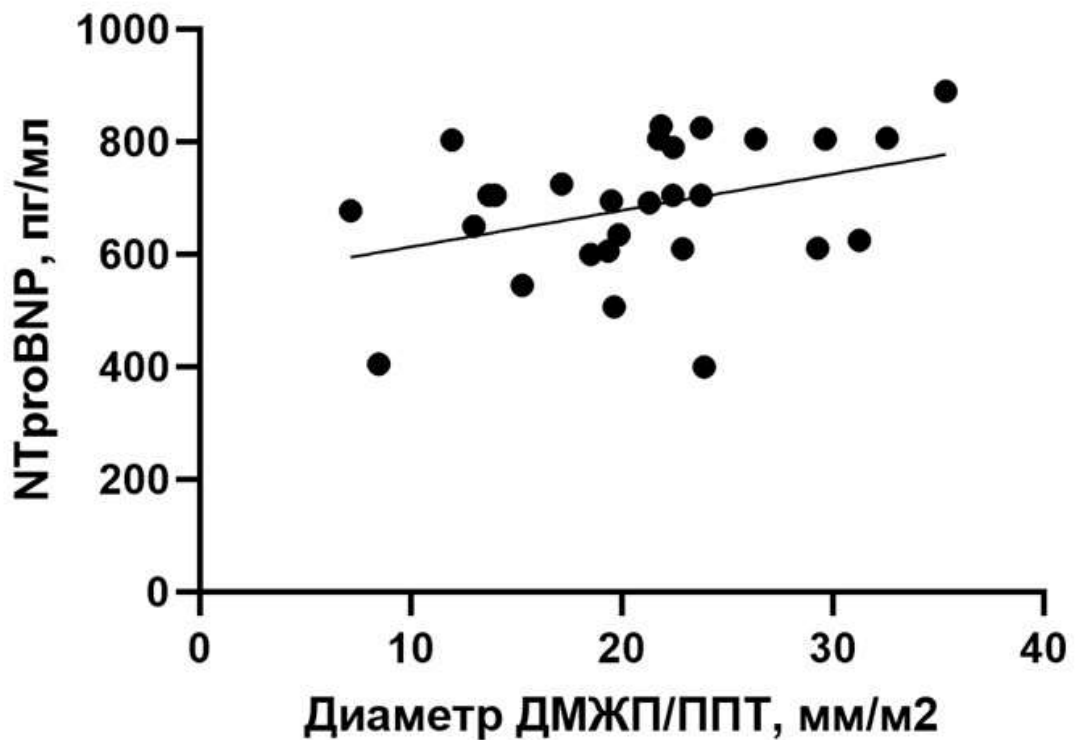


Рисунок 4. Корреляционный анализ между уровнем NTproBNP и и диаметром дефекта МЖП сердца нормализованного на площадь поверхности тела (ППТ) у пациентов с врожденными пороками сердца.

Глава 3.3. 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 межжелудочковой перегородки. Все пациенты прошли эхокардиографическое исследование до и через 5 дней и 1 год после закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. Рентгенологическое исследование также проводилось до и через 5 дней после хирургического вмешательства.

Как видно из таблицы 3 хирургическая коррекция дефекта межжелудочковой перегородки 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

Параметры	До операции	5 дней после операции	Через 1 год после операции
NTproBNP, пг/мл	684,50±123,50	4450,00±1005,00 ****	327,50±125,20 ****
ППТ, м²	0,67±0,23	0,67±0,23	0,76±0,20
Эхокардиографическое исследование			
ЧСС, уд в мин	115,00±30,08	91,03±25,06***	94,80±10,40**
ЛП/ППТ, мм/м²	38,38±14,15	35,41±11,92	29,21±6,88**
КДР ЛЖ/ППТ, мм/м²	63,60±15,77	57,38±12,00	51,93±11,52**
КСР ЛЖ/ППТ, мм/м²	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/м²	32,13±10,96	31,31±14,76	23,59±5,56*

ЛА/ППТ, мм/м²	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
Рентгенологическое исследование			
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 межжелудочковой перегородки. 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/м² ($p=0.04$) и на 10,32 (95% ДИ: 6,18 до 14,45) мм/м² ($p=0,0001$) 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 межжелудочковой перегородки наблюдалось статистически достоверное обратное развитие дилатации ПЖ в среднем на 8,53 (95% ДИ: 1,71 до 15,36) мм/м² ($p=0,01$). 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 межжелудочковой перегородки увеличился более чем в 7 раз по сравнению с дооперационным периодом. Данный феномен может быть 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 межжелудочковой перегородки также ассоциируется со снижением уровня NTproBNP плазмы крови.

Глава 3.4. 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.

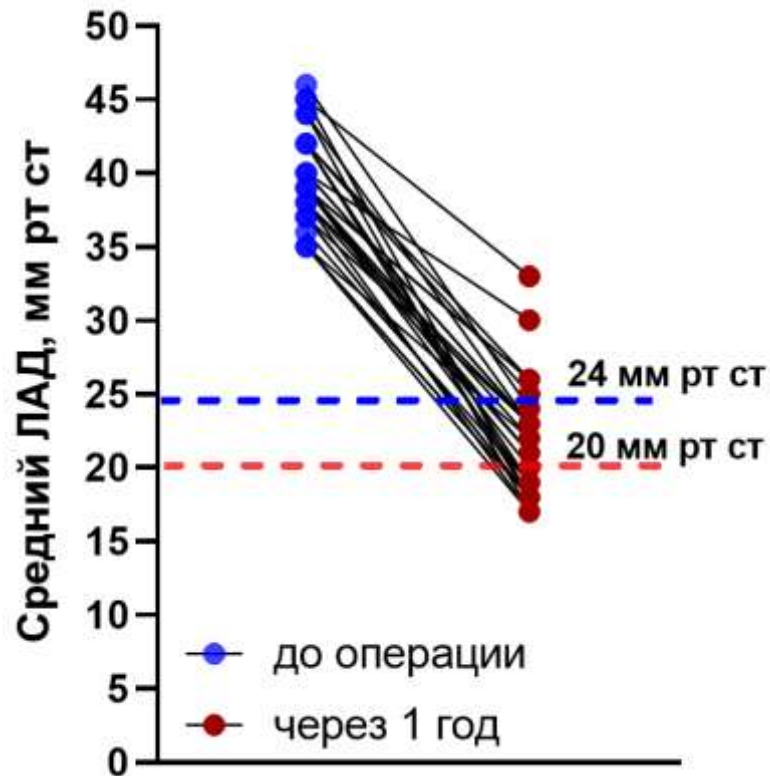


Рисунок 5. Динамика среднего ЛАД у пациентов с ВПС до и через год после оперативного лечения.

Как видно из рисунка 5, в зависимости от уровня снижения среднего ЛАД через 1 год после коррекции порока мы поделили пациентов на 3 группы согласно ранее опубликованными критериями диагностики ЛАГ [4]: 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).

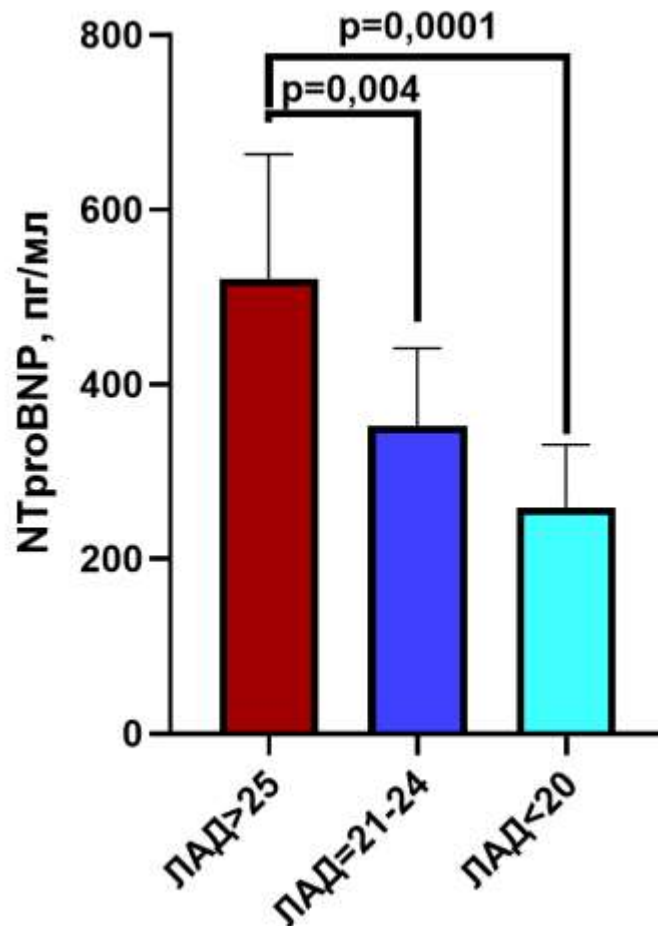


Рисунок 6. Динамика уровня NTproBNP у пациентов с высоким (ЛАД>25), пограничным (ЛАД=21-24) и нормальным (ЛАД<20) уровнем ЛАД до и через год после закрытия дефекта МЖП.

Мы также сопоставили уровень NTproBNP с ответом среднего ЛАД в ответ на хирургическую коррекцию дефекта межжелудочковой перегородки (Рисунок 6) 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, $p=0,0001$).

Таким образом, нами было установлено, что после хирургического

закрытия дефекта межжелудочковой перегородки, уровень ЛАД снижается не у всех пациентов, также как и уровень NTproBNP. Наши данные показывают, что пациенты с ВПС дефектом межжелудочковой перегородки после хирургической коррекции нуждаются в дополнительной медикаментозной терапии направленной на снижение ЛАД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки сердца (ВПС) - одни из самых встречающихся патологий среди всех врожденных аномалий и является глобальной проблемой здравоохранения не только в Кыргызской Республике, но и во всем мире. В недавно проведенном исследовании было показано, что частота встречаемости ВПС составляет порядка 28% из всех врожденных аномалий [19] и 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 [1]. Хотя многие дефекты межжелудочковой перегородки закрываются спонтанно в первые годы жизни ребёнка, во многих случаях дефекты больших размеров приводят к серьёзным осложнениям, таким как легочная артериальная гипертензия, нарушениям функции желудочков сердца и риску развития аритмий сердца.

Также было показано, что у 90% детей больных ВПС осложненной ЛАГ, после хирургической коррекции порока ЛАД возвращается к нормальным значениям, в то время как у 4-6% детей и от 5 до 13% взрослых ЛАГ продолжает прогрессировать, несмотря на хирургическую коррекцию порока [44-48]. 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 остается 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 BNP и NTproBNP, однако следует отметить тот факт, что роль NTproBNP в патогенезе легочной гипертензии и врожденных пороков сердца у детей изучена недостаточно.

Таким образом, цель исследования - оценка отдаленных результатов хирургической коррекции дефекта межжелудочковой перегородки, осложненной высокой легочной гипертензией.

В данное исследование были включены 59 больных с врожденными пороками сердца (ВПС), в возрасте от 1 года до 14 лет (средний возраст $5,63 \pm 3,63$ лет), находившихся на лечении в НИИХСиТО. Всем больным проводили общеклиническое обследование с оценкой симптомов, данных анамнеза. Проводились общие и биохимические анализы крови. 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 по общепринятым критериям.

Мы оценили признаки увеличения силуэта и камер сердца такие как кардио-торакальный индекс (КТИ=50%), Индекс Мура [101] до и после оперативной коррекции дефекта МЖП у детей с ВПС, что позволило получить дополнительную информацию об эффективности оперативного вмешательства, а также об адаптации сердца и малого круга кровообращения к новым гемодинамическим условиям в послеоперационном периоде.

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 [102].__При помощи эхокардиографического и Допплер эхокардиографического исследования, нами была оценена степень тяжести ЛАГ, дилатации правых отделов сердца, а также размер и локализация дефекта МЖП и направление сброса потока крови через дефект МЖП. Эхокардиографическое и Допплер эхокардиографическое исследование проводились до и через 5 дней после оперативного вмешательства и закрытия дефекта МЖП. Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения эхокардиографическое и Допплер эхокардиографическое исследование также проводилось через 1 год после оперативного вмешательства.

Уровень NT-proBNP определялся стандартным электрохемилюминесцентным методом тест-системами на иммунохимических анализаторах линии Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Манхайм, Германия). Забор крови и измерение уровня NT-proBNP в сыворотке проводилась до и через 5 дней после оперативного вмешательства и закрытия дефекта МЖП. Для оценки отдаленных результатов хирургического лечения дефекта МЖП уровень NT-proBNP определялся через 1 год после оперативного вмешательства.

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

С целью изучения клинического течения и особенностей гемодинамики легочного кровообращения нами было обследовано 59 пациентов с дефектом

межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и 1 пациент с сочетанным дефектом межпредсердной перегородки (ДМПП) и ДМЖП в возрасте от 1 до 14 лет, средний возраст которых составил 5.73 ± 3.63 лет, в том числе 25 женского и 34 мужского пола. Анализируя состояние правых отделов сердца и легочное артериальное давление у больных с ВПС и дефектом МЖП до оперативной коррекции порока мы показали, что у всех пациентов с ВПС дефектом МЖП, осложнённой высокой легочной гипертензией, включенных в данное исследование, наблюдался высокий уровень систолического ($81,13 \pm 17,31$ мм рт ст) и среднего ($39,63 \pm 3,18$ мм рт ст) ЛАД, с повышенным градиентом ЛА ГДД ($6,00 \pm 2,67$ мм рт ст). Вследствии дефекта МЖП и повышенного давления в легочной артерии, у всех пациентов наблюдалась перегрузка правых отделов сердца, характеризующаяся дилатацией ПЖ ($32,13 \pm 10,96$ мм/м²) и расширением ПП у 76,66% пациентов. Также, рентгенологическое исследование показало увеличение КТИ и индекса Мура, указывая на расширение правых отделов сердца, таким образом, подтверждая данные эхокардиографического исследования. Следует отметить очень высокий уровень NTproBNP плазмы крови ($684,50 \pm 123,50$ пг/мл) у всех пациентов с ВПС дефектом МЖП осложненной легочной гипертензией.

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. Нами было показано, что у пациентов с ВПС дефектом МЖП происходит нормализация ЧСС как через 5 дней, так и через 1 год после хирургической коррекции дефекта МЖП. Вместе с тем, наблюдалось достоверное снижение систолического и среднего ЛАД как через 5 дней на $29,57$ мм рт ст (95% ДИ: 20,54 до 38,59, $p=0.0001$) и $11,40$ мм рт ст (95% ДИ: 9,04 до 13,76, $p=0.0001$) так и через 1 год на $40,27$ мм рт ст (95% ДИ: 31,24 до 49,29, $p=0,0001$) и $18,13$ мм рт ст (95% ДИ: 15,78 до 20,49, $p=0,0001$) соответственно после хирургической коррекции порока, по сравнению с

средним ЛАД до операции. Также, уменьшились диаметр ЛА и дилатация ПЖ вследствие снижения ЛАД. 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 быть 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.

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. Мы сопоставили уровень NTproBNP с ответом среднего ЛАД в ответ на хирургическую коррекцию дефекта МЖП 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, $p=0.0001$). 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 осложненной легочной гипертензией, 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 ЛАД у пациентов с ВПС и дефектом МЖП.
4. 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 осложненной легочной гипертензией после хирургической коррекции дефекта МЖП нуждаются в дополнительной медикаментозной терапии направленной на снижение ЛАД.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексной оценке результатов хирургической коррекции ВПС

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 ЛАГ 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 больных с ВПС, таких как NTproBNP на амбулаторном уровне системы здравоохранения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW: Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58:2241-2247.
2. Akhmedova I, Imanalieva G, Abibillaev D, Kudaiberdiev T: Primary detection of congenital heart diseases in the Kyrgyz Republic. *Heart, Vessels and Transplantation* 2018, 2.
3. Schermuly RT, Ghofrani HA, Wilkins MR, Grimminger F: Mechanisms of disease: pulmonary arterial hypertension. *Nat Rev Cardiol* 2011, 8:443-455.
4. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54:S43-54.
5. Task Force for D, Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of C, European Respiratory S, International Society of H, Lung T, Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2009, 34:1219-1263.
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, Denton CP, Gatzoulis MA, Krowka M, Williams PG, Souza R: Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019, 53.
7. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, Beghetti M, Bonnet D, Haworth S, Ivy DD, Berger RMF: Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019, 53.
8. Hoffman JI, Rudolph AM, Heymann MA: Pulmonary vascular disease with congenital heart lesions: pathologic features and causes. *Circulation* 1981, 64:873-877.
9. Manes A, Palazzini M, Leci E, Bacchi Reggiani ML, Branzi A, Galie N: Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical

- subgroups. *Eur Heart J* 2014, 35:716-724.
10. Harada M, Saito Y, Kuwahara K, Ogawa E, Ishikawa M, Nakagawa O, Miyamoto Y, Kamitani S, Hamanaka I, Kajiyama N, et al: Interaction of myocytes and nonmyocytes is necessary for mechanical stretch to induce ANP/BNP production in cardiocyte culture. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998, 31 Suppl 1:S357-359.
 11. Hopkins WE, Chen Z, Fukagawa NK, Hall C, Knot HJ, LeWinter MM: Increased atrial and brain natriuretic peptides in adults with cyanotic congenital heart disease: enhanced understanding of the relationship between hypoxia and natriuretic peptide secretion. *Circulation* 2004, 109:2872-2877.
 12. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Anker SD, et al: Prognostic impact of plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe chronic congestive heart failure: a substudy of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. *Circulation* 2004, 110:1780-1786.
 13. Hartmann F, Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Trawinski J, et al: NT-proBNP in severe chronic heart failure: rationale, design and preliminary results of the COPERNICUS NT-proBNP substudy. *Eur J Heart Fail* 2004, 6:343-350.
 14. Stienen S, Salah K, Moons AH, Bakx AL, van Pol P, Kortz RAM, Ferreira JP, Marques I, Schroeder-Tanka JM, Keijer JT, et al: NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation* 2018, 137:1671-1683.
 15. Kok W, Stienen S: Response by Kok and Stienen to Letter Regarding Article, "NT-proBNP (N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for

- Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?)" .
Circulation 2018, 138:1910-1911.
- 16.Salah K, Stienen S, Pinto YM, Eurlings LW, Metra M, Bayes-Genis A, Verdiani V, Tijssen JGP, Kok WE: Prognosis and NT-proBNP in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction. Heart 2019, 105:1182-1189.
 - 17.Salah K, Stienen S, Moons AHM, Bakx ALM, van Pol PE, Kortz RAM, Ferreira JP, Marques I, Schroeder-Tanka JM, Keijer JT, et al: External Validation of the ELAN-HF Score, Predicting 6-Month All-Cause Mortality in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. J Am Heart Assoc 2019, 8:e010309.
 - 18.Akhmedova I, Kudaiberdiev T, Abibillaev D, Zhooshev A, Zaripov D, Tilemanbetova K, Naizabekova G: Relationship of preoperative NT-pro BNP with clinical, perioperative and prognostic markers in cardiac surgery: Preliminary study results. Heart, Vessels and Transplantation 2020, 4.
 - 19.Dolk H, Loane M, Garne E, European Surveillance of Congenital Anomalies Working G: Congenital heart defects in Europe: prevalence and perinatal mortality, 2000 to 2005. Circulation 2011, 123:841-849.
 - 20.Jenkins KJ, Botto LD, Correa A, Foster E, Kupiec JK, Marino BS, Oster ME, Stout KK, Honein MA: Public Health Approach to Improve Outcomes for Congenital Heart Disease Across the Life Span. J Am Heart Assoc 2019, 8:e009450.
 - 21.Maagaard M, Heiberg J, Eckerstrom F, Asschenfeldt B, Rex CE, Ringgaard S, Hjortdal VE: Biventricular morphology in adults born with a ventricular septal defect. Cardiol Young 2018, 28:1379-1385.
 - 22.Hadeed K, Hascoet S, Karsenty C, Ratsimandresy M, Dulac Y, Chausseray G, Alacoque X, Fraisse A, Acar P: Usefulness of echocardiographic-fluoroscopic fusion imaging in children with congenital heart disease. Arch Cardiovasc Dis 2018, 111:399-410.
 - 23.Simpson JM, Miller O: Three-dimensional echocardiography in congenital

- heart disease. *Arch Cardiovasc Dis* 2011, 104:45-56.
24. Van Hare GF, Silverman NH: Contrast two-dimensional echocardiography in congenital heart disease: techniques, indications and clinical utility. *J Am Coll Cardiol* 1989, 13:673-686.
 25. McLeod G, Shum K, Gupta T, Chakravorty S, Kachur S, Bienvenu L, White M, Shah SB: Echocardiography in Congenital Heart Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2018, 61:468-475.
 26. Fratz S, Chung T, Greil GF, Samyn MM, Taylor AM, Valsangiacomo Buechel ER, Yoo SJ, Powell AJ: 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.
 27. Dacher JN, Barre E, Durand I, Hazelzet T, Brasseur-Daudruy M, Blondiaux E, Bauer F, Dubourg B: CT and MR imaging in congenital cardiac malformations: Where do we come from and where are we going? *Diagn Interv Imaging* 2016, 97:505-512.
 28. Pierpont ME, Basson CT, Benson DW, Jr., Gelb BD, Giglia TM, Goldmuntz E, McGee G, Sable CA, Srivastava D, Webb CL, American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee CoCDitY: 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, 115:3015-3038.
 29. Nora JJ: Multifactorial inheritance hypothesis for the etiology of congenital heart diseases. The genetic-environmental interaction. *Circulation* 1968, 38:604-617.
 30. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR, Elixson M, Warnes CA, Webb CL, American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Y: Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the

- American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2007, 115:2995-3014.
31. Maitra M, Schluterman MK, Nichols HA, Richardson JA, Lo CW, Srivastava D, Garg V: Interaction of Gata4 and Gata6 with Tbx5 is critical for normal cardiac development. *Dev Biol* 2009, 326:368-377.
 32. Basson CT, Bachinsky DR, Lin RC, Levi T, Elkins JA, Soultis J, Grayzel D, Kroumpouzou E, Traill TA, Leblanc-Straceski J, et al: Mutations in human TBX5 [corrected] cause limb and cardiac malformation in Holt-Oram syndrome. *Nat Genet* 1997, 15:30-35.
 33. Li QY, Newbury-Ecob RA, Terrett JA, Wilson DI, Curtis AR, Yi CH, Gebuhr T, Bullen PJ, Robson SC, Strachan T, et al: Holt-Oram syndrome is caused by mutations in TBX5, a member of the Brachyury (T) gene family. *Nat Genet* 1997, 15:21-29.
 34. Liu CX, Shen AD, Li XF, Jiao WW, Bai S, Yuan F, Guan XL, Zhang XG, Zhang GR, Li ZZ: Association of TBX5 gene polymorphism with ventricular septal defect in the Chinese Han population. *Chin Med J (Engl)* 2009, 122:30-34.
 35. Zhang WM, Li XF, Ma ZY, Zhang J, Zhou SH, Li T, Shi L, Li ZZ: GATA4 and NKX2.5 gene analysis in Chinese Uygur patients with congenital heart disease. *Chin Med J (Engl)* 2009, 122:416-419.
 36. Zhang W, Li X, Shen A, Jiao W, Guan X, Li Z: GATA4 mutations in 486 Chinese patients with congenital heart disease. *Eur J Med Genet* 2008, 51:527-535.
 37. Rajagopal SK, Ma Q, Obler D, Shen J, Manichaikul A, Tomita-Mitchell A, Boardman K, Briggs C, Garg V, Srivastava D, et al: Spectrum of heart disease associated with murine and human GATA4 mutation. *J Mol Cell Cardiol* 2007, 43:677-685.
 38. Garg V, Kathiriya IS, Barnes R, Schluterman MK, King IN, Butler CA, Rothrock CR, Eapen RS, Hirayama-Yamada K, Joo K, et al: GATA4

- mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature* 2003, 424:443-447.
39. Pang S, Liu Y, Zhao Z, Huang W, Chen D, Yan B: Novel and functional sequence variants within the TBX2 gene promoter in ventricular septal defects. *Biochimie* 2013, 95:1807-1809.
40. Hathaway NA, Radhakrishna U, Albayrak S, Zafra R, Baraa A, Vishweswaraiah S, Veerappa AM, Mahishi D, Saiyed N, Mishra NK, et al: Placental epigenetics for evaluation of fetal congenital heart defects: Ventricular Septal Defect (VSD). *Plos One* 2019, 14.
41. Zaidi S, Brueckner M: Genetics and Genomics of Congenital Heart Disease. *Circulation Research* 2017, 120:923-940.
42. Douschan P, Kovacs G, Avian A, Foris V, Gruber F, Olschewski A, Olschewski H: Mild Elevation of Pulmonary Arterial Pressure as a Predictor of Mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2018, 197:509-516.
43. Rudolph AM: Circulatory adjustments after birth: effects on ventricular septal defect. *Br Heart J* 1971, 33:Suppl:32-34.
44. Engelfriet PM, Duffels MG, Moller T, Boersma E, Tijssen JG, Thaulow E, Gatzoulis MA, Mulder BJ: Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart* 2007, 93:682-687.
45. van Loon RL, Roofthoof MT, Hillege HL, ten Harkel AD, van Osch-Gevers M, Delhaas T, Kapusta L, Strengers JL, Rammeloo L, Clur SA, et al: Pediatric pulmonary hypertension in the Netherlands: epidemiology and characterization during the period 1991 to 2005. *Circulation* 2011, 124:1755-1764.
46. van Riel AC, Schuurin MJ, van Hessen ID, Zwinderman AH, Cozijnsen L, Reichert CL, Hoorntje JC, Wagenaar LJ, Post MC, van Dijk AP, et al: Contemporary prevalence of pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease following the updated clinical classification. *Int J Cardiol* 2014, 174:299-305.

47. Schuurin MJ, van Riel AC, Vis JC, Duffels MG, van Dijk AP, de Bruin-Bon RH, Zwinderman AH, Mulder BJ, Bouma BJ: New predictors of mortality in adults with congenital heart disease and pulmonary hypertension: Midterm outcome of a prospective study. *Int J Cardiol* 2015, 181:270-276.
48. Duffels MG, Engelfriet PM, Berger RM, van Loon RL, Hoendermis E, Vriend JW, van der Velde ET, Bresser P, Mulder BJ: Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic perspective from a Dutch registry. *Int J Cardiol* 2007, 120:198-204.
49. Wood P: The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. I. *Br Med J* 1958, 2:701-709.
50. Daliento L, Somerville J, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, Stone S: Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. *Eur Heart J* 1998, 19:1845-1855.
51. Diller GP, Gatzoulis MA: Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation* 2007, 115:1039-1050.
52. Meyrick B, Reid L: Ultrastructural findings in lung biopsy material from children with congenital heart defects. *Am J Pathol* 1980, 101:527-542.
53. Rabinovitch M: Molecular pathogenesis of pulmonary arterial hypertension. *J Clin Invest* 2012, 122:4306-4313.
54. Iacobazzi D, Suleiman MS, Ghorbel M, George SJ, Caputo M, Tulloh RM: Cellular and molecular basis of RV hypertrophy in congenital heart disease. *Heart* 2016, 102:12-17.
55. Budhiraja R, Tuder RM, Hassoun PM: Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* 2004, 109:159-165.
56. Giaid A, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ: Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993, 328:1732-1739.
57. Cacoub P, Dorent R, Nataf P, Carayon A, Riquet M, Noe E, Piette JC, Godeau P, Gandjbakhch I: Endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary

- hypertension. *Cardiovasc Res* 1997, 33:196-200.
58. Kojonazarov B, Isakova J, Imanov B, Sovkhozova N, Sooronbaev T, Ishizaki T, Aldashev AA: Bosentan reduces pulmonary artery pressure in high altitude residents. *High Alt Med Biol* 2012, 13:217-223.
59. Christman BW, McPherson CD, Newman JH, King GA, Bernard GR, Groves BM, Loyd JE: An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327:70-75.
60. Vane JR, Anggard EE, Botting RM: Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990, 323:27-36.
61. Tuder RM, Cool CD, Geraci MW, Wang J, Abman SH, Wright L, Badesch D, Voelkel NF: Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159:1925-1932.
62. Galie N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009, 30:2493-2537.
63. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, Martinez-Guerra ML, Santos E, Alvarado P, Rosas M, Bautista E: Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 164:1682-1687.
64. Broberg CS, Ujita M, Prasad S, Li W, Rubens M, Bax BE, Davidson SJ, Bouzas B, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA: Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. *J Am Coll Cardiol* 2007, 50:634-642.
65. Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM, de Haan F, Deanfield JE, Galie N, Gatzoulis MA, Gohlke-Baerwolf C, Kaemmerer H, Kilner P, et al: ESC

- Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 2010, 31:2915-2957.
66. Tay EL, Peset A, Papaphylactou M, Inuzuka R, Alonso-Gonzalez R, Giannakoulas G, Tzifa A, Goletto S, Broberg C, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Replacement therapy for iron deficiency improves exercise capacity and quality of life in patients with cyanotic congenital heart disease and/or the Eisenmenger syndrome. *Int J Cardiol* 2011, 151:307-312.
67. Diller GP, Dimopoulos K, Broberg CS, Kaya MG, Naghotra US, Uebing A, Harries C, Goktekin O, Gibbs JS, Gatzoulis MA: Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *Eur Heart J* 2006, 27:1737-1742.
68. Galie N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy I: Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006, 114:48-54.
69. Gatzoulis MA, Beghetti M, Galie N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M, Investigators B-: Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. *Int J Cardiol* 2008, 127:27-32.
70. Zuckerman WA, Leaderer D, Rowan CA, Mituniewicz JD, Rosenzweig EB: Ambrisentan for pulmonary arterial hypertension due to congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011, 107:1381-1385.
71. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:809-818.
72. Mukhopadhyay S, Sharma M, Ramakrishnan S, Yusuf J, Gupta MD, Bhamri N, Trehan V, Tyagi S: Phosphodiesterase-5 inhibitor in Eisenmenger syndrome: a preliminary observational study. *Circulation* 2006, 114:1807-

- 1810.
73. Tay EL, Papaphylactou M, Diller GP, Alonso-Gonzalez R, Inuzuka R, Giannakoulas G, Harries C, Wort SJ, Swan L, Dimopoulos K, Gatzoulis MA: Quality of life and functional capacity can be improved in patients with Eisenmenger syndrome with oral sildenafil therapy. *Int J Cardiol* 2011, 149:372-376.
74. Zhang ZN, Jiang X, Zhang R, Li XL, Wu BX, Zhao QH, Wang Y, Dai LZ, Pan L, Gomberg-Maitland M, Jing ZC: Oral sildenafil treatment for Eisenmenger syndrome: a prospective, open-label, multicentre study. *Heart* 2011, 97:1876-1881.
75. Thomas IC, Glassner-Kolmin C, Gomberg-Maitland M: Long-term effects of continuous prostacyclin therapy in adults with pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2013, 168:4117-4121.
76. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, et al: Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:319-329.
77. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, et al: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:330-340.
78. Ghofrani HA, Simonneau G, Rubin LJ, Authors of C, Patent: Riociguat for pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013, 369:2268.
79. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H: A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988, 332:78-81.
80. Sudoh T, Minamino N, Kangawa K, Matsuo H: Brain natriuretic peptide-32: N-terminal six amino acid extended form of brain natriuretic peptide identified in porcine brain. *Biochem Biophys Res Commun* 1988, 155:726-732.
81. Magga J, Marttila M, Mantymaa P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H: Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and

- phenylephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994, 134:2505-2515.
82. Cheung BM, Kumana CR: Natriuretic peptides--relevance in cardiovascular disease. *JAMA* 1998, 280:1983-1984.
83. de Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH: B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003, 362:316-322.
84. Kerkela R, Ulvila J, Magga J: Natriuretic Peptides in the Regulation of Cardiovascular Physiology and Metabolic Events. *J Am Heart Assoc* 2015, 4:e002423.
85. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, et al: 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016, 18:891-975.
86. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, et al: 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62:e147-239.
87. Chang KW, Fox S, Mojaver S, Maisel AS: Using biomarkers to guide heart failure management. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2017, 15:729-741.
88. Chang KW, Hsu JC, Toomu A, Fox S, Maisel AS: Clinical Applications of Biomarkers in Atrial Fibrillation. *Am J Med* 2017, 130:1351-1357.
89. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, Bayes-Genis A, Ordonez-Llanos J, Santalo-Bel M, Pinto YM, Richards M: NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006, 27:330-337.
90. Wieczorek SJ, Wu AH, Christenson R, Krishnaswamy P, Gottlieb S, Rosano

- T, Hager D, Gardetto N, Chiu A, Bailly KR, Maisel A: A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J* 2002, 144:834-839.
91. Khanam SS, Son JW, Lee JW, Youn YJ, Yoon J, Lee SH, Kim JY, Ahn SG, Ahn MS, Yoo BS: Prognostic value of short-term follow-up BNP in hospitalized patients with heart failure. *BMC Cardiovasc Disord* 2017, 17:215.
92. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, Koch A, Falkenberg J, Mir TS: NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol* 2009, 30:3-8.
93. Koch A, Singer H: Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart* 2003, 89:875-878.
94. Yoshiyoshi M, Kamiya T, Saito Y, Nakao K, Nishioka K, Temma S, Itoh H, Shirakami G, Matsuo H: Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *Eur J Endocrinol* 1995, 133:207-209.
95. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, Laer S, Weil J: Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics* 2003, 112:896-899.
96. Weil J, Bidlingmaier F, Dohlemann C, Kuhnle U, Strom T, Lang RE: Comparison of plasma atrial natriuretic peptide levels in healthy children from birth to adolescence and in children with cardiac diseases. *Pediatr Res* 1986, 20:1328-1331.
97. Rauh M, Koch A: Plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in a control population of infants and children. *Clin Chem* 2003, 49:1563-1564.
98. Koch A, Zink S, Singer H: B-type natriuretic peptide in paediatric patients with congenital heart disease. *Eur Heart J* 2006, 27:861-866.

99. Law YM, Keller BB, Feingold BM, Boyle GJ: Usefulness of plasma B-type natriuretic peptide to identify ventricular dysfunction in pediatric and adult patients with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2005, 95:474-478.
100. Cowley CG, Bradley JD, Shaddy RE: B-type natriuretic peptide levels in congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2004, 25:336-340.
101. Moore CB, Kraus WL, Dock DS, Woodward E, Jr., Dexter L: The relationship between pulmonary arterial pressure and roentgenographic appearance in mitral stenosis. *Am Heart J* 1959, 58:576-581.
102. Mosteller RD: Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med* 1987, 317:1098.
103. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB: Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010, 23:685-713; quiz 786-688.
104. Yock PG, Popp RL: Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation* 1984, 70:657-662.
105. Chemla D, Castelain V, Humbert M, Hebert JL, Simonneau G, Lecarpentier Y, Herve P: New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary artery pressure. *Chest* 2004, 126:1313-1317.
106. Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, Mishima M, Uematsu M, Shimazu T, Hori M, Abe H: Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983, 68:302-309.
107. Puwanant S, Park M, Popovic ZB, Tang WH, Farha S, George D, Sharp J, Puntawangkoon J, Loyd JE, Erzurum SC, Thomas JD: Ventricular

geometry, strain, and rotational mechanics in pulmonary hypertension. *Circulation* 2010, 121:259-266.

108. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, Forfia PR, Kawut SM, Lumens J, Naeije R, Newman J, Oudiz RJ, Provencher S, et al: Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013, 62:D22-33.