

Gdański Uniwersytet Medyczny

Jarosław Meyer-Szary

**OCENA ODLEGŁYCH WYNIKÓW LECZENIA  
WRODZONEGO ZWĘŻENIA ZASTAWKI PNIA TĘTNICY  
PŁUCNEJ METODĄ WALWULOPLASTYKI BALONOWEJ  
W OPARCIU O MATERIAŁ WŁASNY**

ROZPRAWA DOKTORSKA

Klinika Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca

Promotor: dr hab. med. Robert Sabiniewicz

Kierownik Kliniki: dr hab. med. Joanna Kwiatkowska

Gdańsk 2016

*Dziękuję moim nauczycielom i rodzinie.  
Dedykuję ojcu.*

## Spis treści

<b>1. Wykaz użytych skrótów .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Wstęp .....</b>	<b>8</b>
2.1. Etiologia zwężenia tętnicy płucnej .....	8
2.2. Embriogeneza wrodzonego zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej....	10
2.3. Anatomia prawidłowa zastawki tętnicy płucnej.....	11
2.4. Anatomia patologiczna zwężenia tętnicy płucnej .....	12
2.5. Hemodynamika i patofizjologia.....	14
2.6. Klasyfikacja wady .....	14
2.7. Historia naturalna .....	15
2.8. Odchylenia w badaniu fizykalnym.....	16
2.9. Krytyczne zwężenie tętnicy płucnej noworodków .....	17
2.10. Badania dodatkowe i diagnostyka różnicowa .....	18
2.10.1. Badanie elektrokardiograficzne .....	18
2.10.2. Badanie radiologiczne .....	19
2.10.3. Badanie echokardiograficzne .....	19
2.10.4. Cewnikowanie serca i angiografia.....	21
2.10.5. Różnice pomiędzy dwoma metodami pomiaru gradientu.....	23
2.11. Leczenie zwężenia tętnicy płucnej.....	23
2.11.1. Historia.....	23
2.11.2. Wskazania do zabiegu .....	25
2.11.3. Przeciwwskazania do zabiegu.....	25
2.11.4. Przygotowanie do zabiegu.....	25
2.11.5. Przebieg procedury.....	26
2.11.6. Powikłania .....	28
2.11.7. Wyniki leczenia.....	30
2.11.8. Rokowanie .....	31
<b>3. Cel pracy.....</b>	<b>32</b>
<b>4. Materiał i metodyka badań.....</b>	<b>32</b>
<b>1. Ogólna charakterystyka populacji wyjściowej i grupy badanej.....</b>	<b>32</b>
<b>4.1. Analiza retrospektywna i badanie końcowe .....</b>	<b>32</b>
4.1.1. Wywiad lekarski.....	33
4.1.2. Badanie przedmiotowe .....	34
4.1.3. Badanie radiologiczne .....	34

4.1.4.	Badanie elektrokardiograficzne .....	35
4.1.5.	Badanie echokardiograficzne .....	35
4.1.6.	Rezonans magnetyczny serca.....	40
4.1.7.	Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej.....	41
<b>4.2.</b>	<b>Analiza statystyczna .....</b>	<b>42</b>
<b>5.</b>	<b>Wyniki.....</b>	<b>45</b>
<b>1.</b>	<b>Analiza retrospektywna – grupa wyjściowa i końcowa .....</b>	<b>45</b>
5.1.1.	Grupa wyjściowa.....	45
5.1.2.	Porównanie grupy wyjściowej i końcowej.....	47
5.1.3.	Zwężenie zastawki tętnicy płucnej okresu noworodkowego.....	48
5.1.4.	Towarzyszące wady serca.....	48
<b>5.2.</b>	<b>Analiza retrospektywna – zabieg PBPV oraz parametry bezpośrednio z nim związane.....</b>	<b>49</b>
5.2.1.	Rozpoznanie zwężenia zastawki tętnicy płucnej.....	49
5.2.2.	Stan pacjenta i parametry antropometryczne przez zabiegiem .....	49
5.2.3.	Badanie radiologiczne .....	50
5.2.4.	Badanie elektrokardiograficzne .....	51
5.2.5.	Parametry echokardiograficzne przed zabiegiem i dzień po .....	51
5.2.6.	Parametry związane z cewnikowaniem serca oraz zabiegiem.....	53
5.2.7.	Pacjenci leczeni dwukrotnie lub skierowani do leczenia kardiochirurgicznego .....	58
5.2.8.	Zgodność parametrów echokardiograficznych i cewnikowania serca ....	58
<b>5.3.</b>	<b>Wyniki obserwacji krótko i średnioterminowej - zmiana wybranych parametrów w czasie.....</b>	<b>60</b>
5.3.1.	Informacje ogólne.....	60
5.3.2.	Zmiana charakteru szmeru w czasie obserwacji .....	60
5.3.3.	Parametry echokardiograficzne w obserwacji krótko i średnioterminowej	61
5.3.4.	Stosowanie propranololu w podzastawkowym zwężeniu resztkowym .	65
<b>5.4.</b>	<b>Wyniki obserwacji długoterminowej .....</b>	<b>66</b>
5.4.1.	Grupa końcowa .....	66
5.4.2.	Pacjenci obciążeni zespołami wad rozwojowych i zespołami genetycznymi.....	66
5.4.3.	Wywiad .....	67
5.4.4.	Badanie przedmiotowe .....	68
5.4.5.	Badanie radiologiczne klatki piersiowej .....	69

5.4.6.	Badanie elektrokardiograficzne .....	70
5.4.7.	Badanie echokardiograficzne .....	71
<b>5.5.</b>	<b>Analiza porównawcza wyników obserwacji długoterminowej .....</b>	<b>78</b>
5.5.1.	Szmer rozkurczowy a parametry echokardiograficzne .....	78
5.5.2.	RTG klatki piersiowej a parametry echokardiograficzne.....	79
5.5.3.	Badanie elektrokardiograficzne .....	80
5.5.4.	Gradient przez zastawkę tętnicy płucnej .....	80
5.5.5.	Niedomykalność zastawki tętnicy płucnej .....	81
5.5.6.	Konsekwencje niedomykalności zastawki tętnicy płucnej.....	83
<b>5.6.</b>	<b>Badanie serca metodą rezonansu magnetycznego .....</b>	<b>87</b>
<b>5.7.</b>	<b>Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej .....</b>	<b>91</b>
<b>6.</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>97</b>
1.	Stan wyjściowy i bezpośrednie wyniki leczenia .....	97
2.	Wyniki obserwacji średnio- i długoterminowej .....	105
6.1.1.	Badanie elektrokardiograficzne .....	107
6.1.2.	Badania obrazowe .....	108
6.1.3.	Badanie na bieżni ruchomej.....	114
<b>7.</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>117</b>
<b>8.</b>	<b>Ograniczenia i mocne strony .....</b>	<b>117</b>
<b>9.</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>119</b>
<b>10.</b>	<b>Summary.....</b>	<b>123</b>
<b>11.</b>	<b>Spis tabel .....</b>	<b>126</b>
<b>12.</b>	<b>Spis rysunków.....</b>	<b>128</b>
<b>13.</b>	<b>Spis równań .....</b>	<b>130</b>
<b>14.</b>	<b>Piśmiennictwo .....</b>	<b>131</b>
<b>15.</b>	<b>Aneks .....</b>	<b>157</b>

# 1. Wykaz użytych skrótów

2D, 3D	dwuwymiarowy, trójwymiarowy ( <i>ang. two dimensional, three dimensional</i> )
4CV	projekcja czterojamowa ( <i>ang. four chamber view</i> )
ACSM	American Collage of Sports Medicine
ADHD	zespół nadpobudliwości z deficytem uwagi ( <i>ang. Attention deficit hyperactivity disorder</i> )
ASD	ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej ( <i>ang. atrial septal defect</i> )
AV	zastawka aorty ( <i>ang. aortic valve</i> )
BP	ciśnienie tętnicze krwi ( <i>ang. blood pressure</i> )
CCS	skala CCS – standardowa czterostopniowa skala zaawansowania dławicy piersiowej opracowana przez Canadian Cardiovascular Society
CTOT	czas od zamknięcia do otwarcia ( <i>ang. closure-to-opening time</i> )
CW	ciągła fala ( <i>ang. continous wave</i> ), dot. badania metodą Dopplera
d	rozkurcz ( <i>ang. diastole</i> ) np. LVd – lewa komora w rozkurczu
D	średnica / wymiar ( <i>ang. diameter / dimension</i> )
DA	przewód tętniczy ( <i>ang. ductus arteriosus</i> )
dist	dystalnie ( <i>ang. distal</i> )
ECHO	echokardiografia ( <i>ang. echocardiography</i> )
Eci	indeks ekscentryczności ( <i>eccentricity index</i> )
EF	frakcja wyrzutowa ( <i>ang. ejection fraction</i> )
ET	czas wyrzutu ( <i>ang. ejection time</i> )
FAC	frakcja zmiany powierzchni ( <i>ang. fractional area change</i> )
FV	objętość przepływu wprzód ( <i>ang. forward volume</i> )
HR	akcja serca ( <i>ang. heart rate</i> )
IVC	żyła główna dolna ( <i>ang. inferior vena cava</i> )
IVCT	czas skurczu izowolumetrycznego ( <i>ang. isovolumetric contraction time</i> )
IVRT	czas rozkurczu izowolumetrycznego ( <i>ang. isovolumetric relaxation time</i> )
IVS	przegroda międzykomorowa ( <i>ang. intraventricular septum</i> )
LA	lewy przedsionek ( <i>ang. left atrium</i> )
LPA	lewa gałąź tętnicy płucnej ( <i>ang. left pulmonary artery</i> )
LV	lewa komora ( <i>ang. left ventricle</i> )
LVd2D	wymiar przypadkowy lewej komory w obrazowaniu 2D w projekcji czterojamowej
LVPW	ściana tylna lewej komory ( <i>ang. left ventricular posterior wall</i> )
m-mode	rodzaj obrazowania echokardiograficznego
mmHg	mm słupa rtęci ( <i>ang. mm of mercury</i> )
MPA	pień tętnicy płucnej ( <i>ang. main pulmonary artery</i> )
MPA AF	rzut prawej komory ( <i>L/min; ang. antegrade flow</i> )
MPI	wskaźnik wydajności miokardium ( <i>ang. myocardial performance index</i> )
MRI	obrazowanie rezonansem magnetycznym ( <i>ang. magnetic resonance imaging</i> )
MV	zastawka dwudzielna ( <i>ang. mitral valve</i> )
NFV	objętość netto przepływu wprzód ( <i>ang. nett forward volume</i> )
NYHA	Skala NYHA - standardowa czterostopniowa skala klasyfikacji ciężkości objawów niewydolności serca zaproponowana przez New York Heart Association
PAA	tętniak tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary artery aneurism</i> )
PADP	końcowo rozkurczowe ciśnienie w tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary artery end-diastolic pressure</i> )
PAMP	średnie ciśnienie w tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary artery mean pressure</i> )
PBPV	przezskórna balonowa płucna walwuloplastyka ( <i>ang. percoucaneous baloon pulmonary valvuloplasty</i> )
PDA	drożny przewód tętniczy ( <i>ang. patent ductus arteriosus</i> )
PG	gradient ciśnienia ( <i>ang. pressure gradient</i> )
PGE <sub>2</sub>	prostaglandyna E <sub>2</sub>
PI	niedomykalność zastawki tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary insufficiency</i> )
PI RF	frakcja niedomykalność zastawki tętnicy płucnej ( <i>ang. reverse flow</i> )
PI RV	objętość przepływu wstecz ( <i>ang. reverse flow</i> )
PLAX	projekcja przymostkowa w osi długiej ( <i>ang. parasternal long-axis view</i> )
prox	proksymalnie ( <i>ang. proximal</i> )
PS	zwężenie zastawki tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary stenosis</i> )
PSAX	projekcja przymostkowa w osi krótkiej ( <i>ang. parasternal short-axis view</i> )
PV	zastawka pnia tętnicy płucnej ( <i>ang. pulmonary valve</i> )
PW	pulsacyjna fala ( <i>ang. pulse wave</i> ), dot. badania metodą Dopplera
RA	prawy przedsionek ( <i>ang. right atrium</i> )
RAA	pole powierzchni przekroju prawego przedsionka ( <i>ang. right atrial area</i> )
RAarea	powierzchnia prawego przedsionka ( <i>ang. right atrial area</i> )
RAS	rodzina białek sygnałowych, powszechna we wszystkich liniach komórek

RAV	objętość prawego przedsionka ( <i>ang. right atrial volume</i> )
RPA	prawa gałąź tętnicy płucnej ( <i>ang. right pulmonary artery</i> )
RV	prawa komora ( <i>ang. right ventricle</i> )
RVarea	powierzchnia prawej komory ( <i>ang. right ventricular area</i> )
RVAW	ściana wolna prawej komory ( <i>ang. right ventricular anterior wall</i> )
RVEDV	objętość końcoworozkurczowa prawej komory ( <i>ang. right ventricular end-diastolic volume</i> )
RVEDVI	RVEDV zindeksowana do BSA
RVEF	frakcja wyrzutowa prawej komory ( <i>ang. right ventricular ejection fraction</i> )
RVESV	objętość końcowoskurczowa prawej komory ( <i>ang. right ventricular end-systolic volume</i> )
RVESVI	RVESV zindeksowana do BSA
RVH	przerost prawej komory ( <i>ang. right ventricular hypertrophy</i> )
RVIT	wymiar napływowy prawej komory ( <i>ang. right ventricular inflow tract</i> )
RVOT	droga wypływu z prawej komory ( <i>ang. right ventricular outflow tract</i> )
RVOT	wymiar drogi odpływu z prawej komory ( <i>ang. right ventricular outflow tract</i> )
RVOTO	zwężenie drogi wypływu z prawej komory ( <i>ang. RVOT obstruction</i> )
RVSP	ciśnienie skurczowe w prawej komorze ( <i>ang. right ventricular systolic pressure</i> )
RVSV	objętość wyrzutowa prawej komory ( <i>ang. right ventricular stroke volume</i> )
RVSVI	RVSV zindeksowana do BSA
s	skurcz ( <i>ang. systole</i> ), np. LVs – lewa komora w fazie skurczu
SD	odchylenie standardowe ( <i>ang. standard deviation</i> )
TAPSE	skurczowe wychylenie płaszczyzny pierścienia zastawki trójdzielnej ( <i>ang. tricuspid annular plane systolic excursion</i> )
TI	niedomykalność zastawki trójdzielnej ( <i>ang. tricuspid insufficiency</i> )
TK	tomografia komputerowa
ToF	tetralogia Fallota ( <i>ang. tetralogy of Fallot</i> )
TV	zastawka trójdzielna ( <i>ang. tricuspid valve</i> )
v end	prędkość końcowo-rozkurczowa fali niedomykalności
v max	prędkość maksymalna fali przepływu przez zastawkę
vcw	szerokość talii fali niedomykalności ( <i>ang. vena contracta width</i> )
VSD	ubytek w przegrodzie międzykomorowej ( <i>ang. ventricular septal defect</i> )

## 2. Wstęp

Zwężenie tętnicy płucnej lub zwężenie drogi odpływu prawej komory (PS, *ang. pulmonary stenosis*), stanowi anatomiczną przeszkodę odpływu krwi z prawej komory. Pierwszy opis choroby podał Giovanni Battista Morgagni już w roku 1761. Ponad 250 lat, jakie upłynęło od tego czasu, przyniosło ogromny postęp, zarówno w rozumieniu patofizjologii choroby, jak i w możliwościach jej diagnostyki i leczenia.

Wady wrodzone serca występują u około 0,7 – 1% dzieci. Zwężenie drogi odpływu prawej komory stanowi drugą co do częstości wadę wrodzoną serca [2]. Występuje u 30% pacjentów z tej grupy, jako wada izolowana, element wady złożonej (np. tetralogii Fallota) lub jako choroba nabyta. Postać izolowana stanowi około 7 – 19% wad wrodzonych serca [15,118]. W zależności od lokalizacji zwężenia wyróżnia się postać podzastawkową, zastawkową oraz nadzastawkową. Najczęściej występujące zwężenie zastawkowe dotyczy 80 – 90% przypadków [15,61,118]. U większości pacjentów jest chorobą niedziedziczną i jedynie w 2,2 – 2,9% przypadków powtarza się w rodzinie (u dzieci lub rodzeństwa pacjentów obciążonych). W nielicznych przypadkach wykazano dziedziczenie mendlowskie – dotyczy to dzieci pacjentek z zespołem Noonan, których połowa potomstwa również może mieć zespół Noonan z towarzyszącym mu zastawkowym zwężeniem tętnicy płucnej [15].

### 2.1. Etiologia zwężenia tętnicy płucnej

Zwężenie tętnicy płucnej, w szczególności zastawkowe, najczęściej występuje u pacjentów bez innych uchwytnych klinicznie obciążeń i zespołów genetycznych. Może jednak stanowić składową chorób, zarówno dziedzicznych, jak i nabytych.

Zespół Noonan jest najczęstszym po zespole Downa zespołem genetycznym występującym z częstotliwością szacowaną na 1/1000 – 2000 [160,183,184]. Dziedziczy się autosomalnie dominująco lub występuje sporadycznie. U obojga płci charakteryzuje się niskorosłością, wadami kośćca (skolioza, półkręgi, deformacje mostka, i inne), dysmorfią twarzy, płetwistą szyją, zaburzeniami krzepnięcia, niedosłuchem i niepełnosprawnością intelektualną oraz wnetrostwem u chłopców [183]. Spośród wad serca, zastawkowe zwężenie tętnicy płucnej występuje najczęściej [248]. W większości przypadków zastawka jest dysplastyczna [143]. Inne manifestacje kardiologiczne to kardiomiopatia przerostowa (HCM), ubytek w przegrodzie



międzyprzedsionkowej (ASD), wspólny kanał przedsionkowo-komorowy (AVSD) oraz obwodowe zwężenia tętnicy płucnej i jej gałęzi [248]. Podłoże genetyczne zespołu jest niejednorodne i dotyczy mutacji jednego z licznych genów kodujących białka powiązane ze szlakiem sygnałowym RAS/MAPK (najczęściej PTPN11) [147]. Z tego powodu zespół Noonan należy do grupy rasopatii [143] obejmującej również inne zespoły alleliczne współistniejące z zastawkowym zwężeniem tętnicy płucnej: LEOPARD [60], Watsona [25], Costello [1,107], sercowo-twarzowo-skórny [1,179] oraz neurofibromatozy-Noonan [59].

Zespół Williamsa (zespół Williamsa-Beurena) spowodowany delecją długiego ramienia chromosomu 7 (7q11.23) i zawartych w nim ponad 20 genów prowadzi do rozwoju charakterystycznej „twarzy elfa” oraz osobowości „coctail party”. Często występuje słuch absolutny. Intelpekt jest obniżony. W obrazie zespołu charakterystycznymi wadami serca są nadzastawkowe zwężenie aorty i nadzastawkowe zwężenie tętnicy płucnej występujące z częstością około 50% (16 – 100%) i skłonnością do samoistnego ustępowania [242]. Opisywano również występowanie zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej i zwężenia gałęzi tętnicy płucnej [54,223,242]. Obecność zwężeń przypisuje się utracie jednej z dwóch kopii genu ELN, kodującego elastynę – jednego z białek budulcowych włókien elastycznych.

Zespół Edwardsa, czyli trisomia chromosomu 18, prowadzi do mnogich wad rozwojowych, w tym zwężenia zastawki tętnicy płucnej (26%) [215]. Cechuje się wysoką śmiertelnością płodów i skrajnie złym rokowaniem wśród noworodków – mediana spodziewanej długości życia wynosi 5 – 31 dni [43,215].

Zespół Alagilla (ALGS) to dziedziczona autosomalnie dominująco (AD) mutacja genów JAG1 lub NOTCH2 kodujących białka szlaku sygnałowego Notch. Szlak ten gra istotną rolę w angiogenezie. Typowe dla tego zespołu są mnogie zwężenia obwodowe tj. gałęzi tętnic płucnych [261].

Zespół Ehlers-Danlosa jest dziedziczony autosomalnie dominująco, zmiany wynikają z zaburzeń syntezy kolagenu. Objawia się przede wszystkim nadmierną elastycznością skóry i stawów oraz nieprawidłowościami w budowie naczyń prowadząc do ścieńczenia ich ściany, w wyniku czego powstają tętniaki i przetoki. Opisano również przypadki zwężenia tętnicy płucnej, zarówno obwodowo, jak i jej zastawki [145,258].

Zespół krętości tętnic (arterial tortuosity syndrome, ATS) spowodowany mutacją SLC2A10 kodującego transporter glukozy GLUT10 i dziedziczony

autosomalnie recesywnie. Prowadzi do rozszianych, mnogich zmian w układzie krążenia (zarówno obecności tętniaków, jak i zwężeń, w tym tętnicy płucnej, czasem w kilku odcinkach obejmujących również gałęzie [161]) oraz dysmorfii twarzy i wiotkości skóry.

Również inne choroby układowe tkanki łącznej o podłożu genetycznym objawiające się wiotką skórą (*lac. cutis laxa*) o typie dziedziczenia autosomalnego recesywnego mogą mieć w obrazie zwężenie gałęzi płucnych [12,99,191].

W aktualnej literaturze pojawiają się również doniesienia o nowych dziedzicznych zespołach genetycznych współistniejących z PS [67,273] tzw. niezespołowych wadach genetycznych (*ang. nonsyndromic mutations*). Dotychczas wyróżniono kilkanaście mutacji genetycznych powiązanych ze zwiększonym ryzykiem występowania zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej, między innymi mutacje genu GATA4 [80,100] oraz delecji regionu 8p23.1 zawierającego ten gen [270]. Koduje on czynnik transkrypcyjny oddziałujący z białkiem T-box (TBX5), istotnym w embriogenezie serca. Mutacje w tym genie powiązано również z innymi wadami serca oraz wrodzoną, ciężką cukrzycą noworodków [227].

Wśród przyczyn środowiskowych wrodzonego zwężenia tętnicy płucnej wymienia się zespół Gregga (zespół różyczki wrodzonej wywołany zakażeniem kobiety ciężarnej w I trymestrze wirusem różyczki) [65], stosowanie przez ciężarną dużych dawek witamina A (ma udowodnione działanie teratogenne) [163] oraz narażenie ciężarnej na działanie rozpuszczalników organicznych [72].

Przypadki nabytego zwężenia tętnicy płucnej należą do rzadkości - opisywane są w przebiegu: choroby reumatycznej [18,105,130], rakowiaka, infekcyjnego zapalenia wsierdza [269]. Postać nadzastawkowa może wystąpić z powodu zewnętrznego ucisku w przebiegu procesu nowotworowego [4,76] lub tętniaka aorty [48,267], a podzastawkowa w przebiegu postępującej kardiomiopatii przerostowej zawężającej, chorób spichrzeniowych, czy jako powikłanie pooperacyjnie [20].

## **2.2. Embriogeneza wrodzonego zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej**

Serce i układ krążenia ludzkiego płodu zaczynają rozwijać się od około 3 tygodnia życia. Początkowo komórki pierwszego i drugiego pola sercowego ulegają fuzji tworząc pojedynczą, liniową, symetryczną cewę sercową. Ta w dalszej kolejności

ulega skręcaniu i septacji. Pierwotny pień tętniczy ulega podziałowi na aortę i tętnicę płucną około 5 tygodnia życia. Początkowo zostaje on przedzielony przez dwie listwy wyrastające z pierwotnej opuszki serca i poduszczyk wsierdziejowych. W procesie rozwoju zastawek półksiężycowatych istotny udział mają komórki drugiego pola sercowego oraz migrujące do serca komórki grzebienia nerwowego. Ze ścian naczynia na granicy z pierwotną opuszką serca wyrastają zgrubienia tworzące cztery płatki zastawki pnia. W przebiegu podziału pnia również dwa płatki ulegają podziałowi, co daje początek dwóm trójpłatkowym zastawkom półksiężycowatym. W końcowej fazie tego procesu obserwuje się zanik komórek powodujący ścięczenie płatków i nadaniu im charakterystycznego, wklęsłego kształtu. Na tym etapie powstają również zatoki Valsalvy. Proces podziału pierwotnego pnia tętniczego stymuluje pierwotną opuszkę serca do podziału na dwie osobne drogi wypływu – lewej i prawej komory.

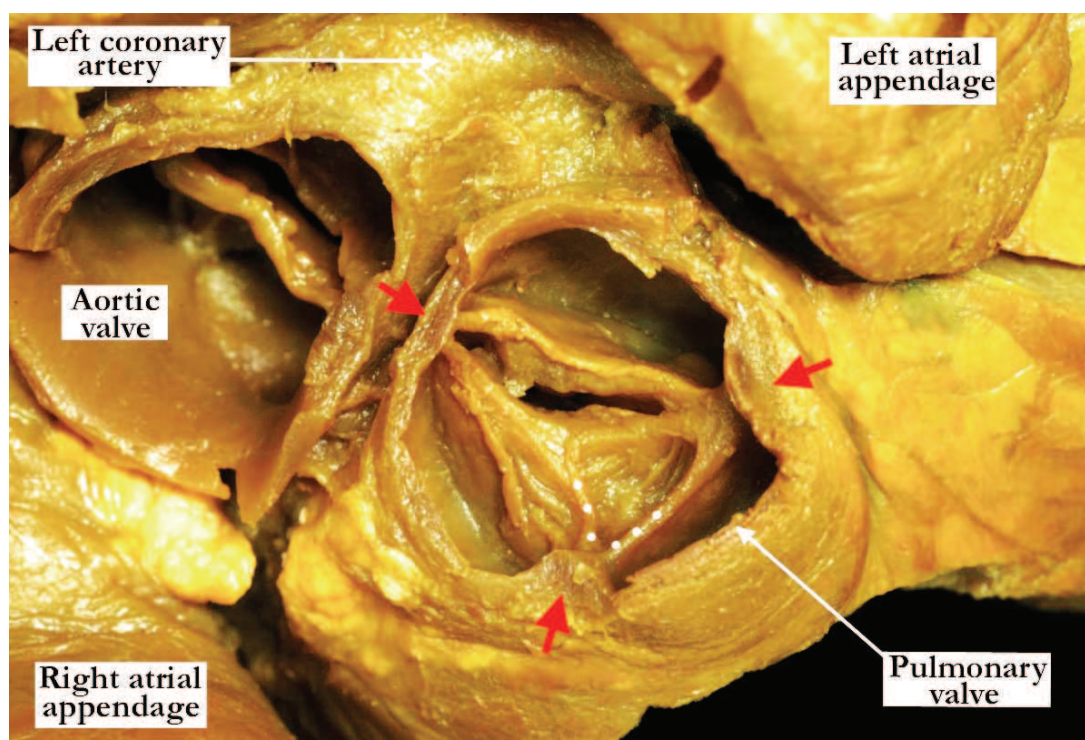
Złożoność tego procesu oraz jego wpływ na rozwój sąsiednich struktur serca tłumaczy występowanie omawianej wady, nie tylko w postaci izolowanej, ale również w obrazie wad złożonych serca.

### **2.3. Anatomia prawidłowa zastawki tętnicy płucnej**

Zastawka pnia płucnego zlokalizowana jest w rzucie chrząstki lewego, trzeciego żebra, u podstawy serca, do przodu, do góry i na prawo od zastawki aortalnej. Płaszczyzna zastawki skierowana jest dogłowowo, grzbietowo i w lewo. Buduje ją pierścień zastawki i trzy, zwykle symetryczne, półksiężycowate, cienkie płatki – przedni, lewy, prawy. Pierścień zastawki u osoby dorosłej, ma średnicę 2 – 3 cm i znajduje się między drogą wypływu z prawej komory a tętnicą płucną. Stanowi on element szkieletu włóknistego serca. W budowie histologicznej pierścienia wyróżnia się część podzastawkową, nadzastawkową oraz obręcz gąbczastą, do której przyczepiają się płatki zastawki. Same płatki zastawki zbudowane są, patrząc od pierścienia do brzegów, z tkanki komorowej elastycznej, tkanki włóknistej i najbardziej brzeźnie tkanki gąbczastej. Powierzchnia płatków z obu stron pokryta jest wsierdziem. Przestrzeń między ścianą tętnicy a uchylonymi płatkami zastawki określamy mianem zatoki Valsalvy, która wypełniając się krwią zapobiega trwałemu przyłgnięciu płatków, co w efekcie mogłoby prowadzić do niedomykalności tej zastawki.

## 2.4. Anatomia patologiczna zwężenia tętnicy płucnej

Anatomicznie zwężenie tętnicy płucnej dzielimy na trzy typy, w zależności od lokalizacji zwężenia: podzastawkową, zastawkową i nadzastawkową [269]. Najczęstsza – zastawkowe zwężenie tętnicy płucnej, według Gikonyo i innych została podzielona na sześć typów anatomicznych zastawki: kopolukowata (42%), dysplastyczna (19%), z jedną komisurą (16%), dwupłatkową (10%), trójpłatkową ze wzrostem komisur (6%), z hipoplastycznym pierścieniem (6%) [84]. Zwężenie podzastawkowe może przybrać formę przerostu drogi wypływu z prawej komory z jej zawężeniem (często wtórnego do zwężenia zastawkowego i wzrostu obciążenia następczego) lub obecności membrany zawężającej w tej okolicy [252]. Zwężenie nadzastawkowe przybiera formę klepsydrowatego zwężenia tętnicy lub łącznotkankowej membrany położonej w poprzek naczynia. Atrezja tętnicy płucnej, to jest jej całkowite zamknięcie (zarośnięcie), stanowi odrębną wadę niebędącą tematem tego opracowania. Obwodowe zwężenia tętnic płucnych, ze względu na pewne podobieństwa kliniczne, klasyfikowane są czasem jako rodzaj „zwężenia płucnego”.



Rysunek 1. Zwężenie zastawki tętnicy płucnej w badaniu anatomopatologicznym.

źródło: <http://www.accd-awg.umn.edu>, dostęp: 2015-02-11, wykorzystano za zgodą IPCCC - posiadacza praw autorskich

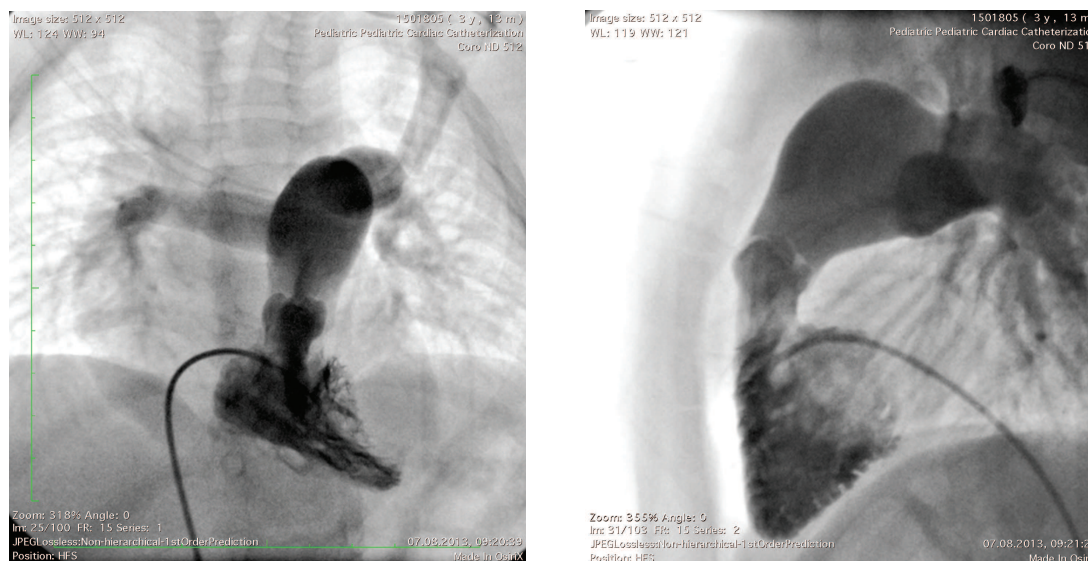
Na powyższym preparacie anatomopatologicznym w centralnej części widoczna jest zastawka tętnicy płucnej. Obecność trzech zatok i trzech trójkątów

zastawki (czerwone strzałki) świadczy o tym, że pierwotnie zastawka była trójpłatkowa. W wyniku zrostu płatka przednio-lewego i przednio-prawego, zastawka jest jednak czynnościowo dwupłatkowa i w znaczącym stopniu zwężona, ze szczelinowatym światłem otwarcia. Widoczna po lewej zastawka aortalna jest również dwupłatkowa i zwężona.

Częstymi zmianami wtórnymi w tej wadzie jest przerost mięśnia serca i postenotyczne poszerzenie tętnicy płucnej [164,187,256]. Postenotyczne poszerzenie tętnicy płucnej nie wykazuje prostej zależności od stopnia zwężenia. Istnieją dwie teorie na ten temat [266]. Pierwsza zwraca uwagę na efekt hemodynamiczny zwężenia, tj. obecność za zwężeniem szybkiego strumienia i nielaminarnego (turbulentnego) przepływu krwi, wzrostu sił działających na ścianę naczynia, co w efekcie może prowadzić do uszkodzenia ściany naczynia i wtórnego poszerzenia jego światła [102]. Za tym mechanizmem przemawia, oprócz podstaw teoretycznych, powstawanie u części pacjentów poszerzenia dopiero po pewnym czasie trwania choroby. Zgodnie z drugą teorią poszerzenie tętnicy płucnej wynika ze współistniejącej wady budowy ściany tętnicy [57,142,266] (analogicznie, jak w przypadkach dwupłatkowej zastawki aortalnej i tętniaków aorty). Wskazuje na to obserwowany u niektórych pacjentów brak związku między czasem utrzymywania się wady i gradientem ciśnień a stopniem poszerzenia tętnicy płucnej. Czasem obserwuje się niewielkie poszerzenie u pacjentów z dużym gradientem lub odwrotnie – duże tętniaki mogą występować u pacjentów młodych (noworodków) przy niewielkim gradiencie [57,266]. Za drugą teorią przemawia również istnienie jednostki chorobowej określanej idiopatycznym poszerzeniem tętnicy płucnej (*ang. idiopathic dilatation of the pulmonary artery, idiopathic pulmonary artery aneurism*) [5,19,45,127,224]. Poszerzenie tętnicy płucnej, czasem znacznego stopnia, obserwuje się również bez związku ze zwężeniem zastawki tętnicy płucnej. Odpowiedzialne za taki fenotyp mogą być mutacje genu fibryliny, które prowadzą również do poszerzenia aorty, np. w zespole Marfana [198,236].

Jak wynika z prawa Laplace'a, poszerzenie naczynia powoduje również zwiększenie siły działającej na ścianę naczynia. Jest to zjawisko niezależne od ciśnienia panującego w tym naczyniu, a jedynie od jego średnicy. Może to być źródłem dalszego narastania poszerzenia i powstania tętniaka, nawet po usunięciu zwężenia. Progresa tętniaka w skrajnie rzadkich przypadkach może prowadzić do jego pęknięcia [64,78,88,226]. Istnieją pojedyncze doniesienia o leczeniu chirurgicznym takich

tętniaków, jednak brakuje jasnych wskazań co do momentu podjęcia takiego leczenia [66,226,268].



Rysunek 2. Postenotyczne poszerzenie tętnicy płucnej w badaniu angiograficznym.

## 2.5. Hemodynamika i patofizjologia

Zwężenie tętnicy płucnej (na dowolnym poziomie) zwiększa obciążenie następcze prawej komory. Prowadzi to wtórnie do przerostu (hipertrofii) jej mięśniówki proporcjonalnego do stopnia ciężkości wady [164,187,256]. Przerost ściany komory umożliwia wytworzenie odpowiednio wyższego ciśnienia koniecznego do pokonania zwężenia. Krew, napotykając na zwężenie, zgodnie z zasadą zachowania ciągłości przepływu, przyspiesza w stopniu odwrotnie proporcjonalnym do stopnia zmniejszenia pola powierzchni przekroju naczynia. W wyniku przyspieszenia przepływu przez zwężenie i nielaminarnego przepływu za zwężeniem, ciśnienie jest wytracane. Różnica ciśnienia krwi przed zwężeniem (w komorze) i za zwężeniem (w tętnicy płucnej) nazywana jest gradientem ciśnienia (PG, *ang. pressure gradient*). Różnicę tę można zmierzyć bezpośrednio cewnikiem naczyniowym lub oszacować pośrednio w badaniu echokardiograficznym, metodą Dopplera z wykorzystaniem wzoru Bernoulliego.

## 2.6. Klasyfikacja wady

Klasycznie przyjmuje się podział na podstawie gradientu przez zastawkę płucną wyróżniając wadę trywialną (< 25 mmHg), łagodną (< 36 – 40 mmHg), umiarkowaną (< 70 – 80 mmHg) i ciężką ( $\geq 70 - 80$  mmHg) [187]. Istnieją jednak również inne

podziały, różniące się progami odcięcia dla gradientu (stąd podana rozpiętość) [101,118]. Istnieje też klasyfikacja odnosząca ciśnienie w RV do ciśnienia w LV, gdzie ciśnienie w RV poniżej  $\frac{1}{2}$  ciśnienia w LV oznacza postać łagodną, poniżej ciśnienia w LV umiarkowaną, a przekraczające je – ciężką [182]. Niezależnie, wyróżnia się też krytyczne zwężenie zastawki tętnicy płucnej noworodków, gdzie gradient nie ma decydującego znaczenia dla oceny stopnia ciężkości, co opisano poniżej [118,187,256].

## 2.7. Historia naturalna

Wrodzone zwężenie tętnicy płucnej ma swój początek we wczesnej embriogenezie [234,235]. W życiu płodowym postać izolowana rzadko zagraża ciąży, znane są jednak przypadki o ciężkim przebiegu powodujące niewydolność krążenia płodu, jego obrzęk, a w skrajnym przypadku obumarcie. Opisano również przypadki, w których doszło do całkowitego zarośnięcia (atrezji) zastawki [108]. Po urodzeniu, klinicznie rozróżnia się dwie postaci tej wady – rzadziej występujące krytyczne zwężenie zastawki tętnicy płucnej noworodków oraz przypadki o późniejszej prezentacji, które są częstsze. W tej pierwszej postaci, wada od urodzenia dziecka stanowi bezpośrednie zagrożenie życia z objawami niewydolności krążenia, a nieleczona obarczona jest 100% śmiertelnością [85,95]. Pozostałe przypadki mają zdecydowanie dłuższą historię naturalną. Postacie łagodne wykazują się małą dynamiką [63,137,187] w czasie i mogą ustępować [216], a pozostałe cechują się tendencją do progresji [256]. Łagodna i umiarkowana zwężenie tętnicy płucnej przez wiele lat, poza szmerem słyszalnym w badaniu fizykalnym, może nie dawać jakichkolwiek dolegliwości i objawów [15,63,137]. Dzieci rozwijają się prawidłowo, a tolerancja wysiłku jest dobra, bez nadmiernej męczliwości, czy duszności wysiłkowej. W wywiadzie nie występują u nich bóle w klatce piersiowej, zasłabnięcia, ani utraty przytomności (omdlenia).

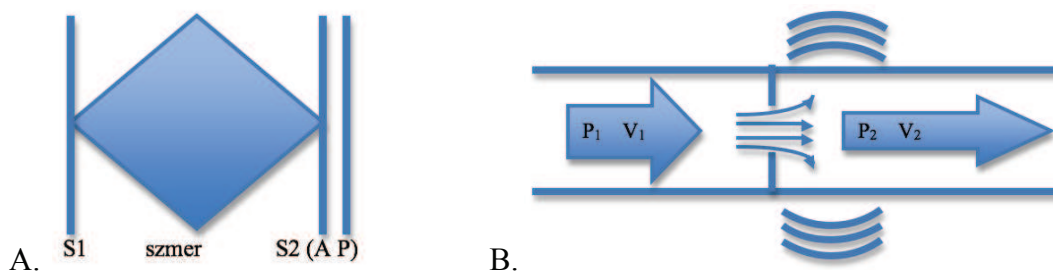
Dzieci starsze i dorośli z nierozpoznanym lub nieleczonym ciężkim zwężeniem tętnicy płucnej w większości prezentują objawy i jedynie 25% nie zgłasza dolegliwości. Początkowo są to męczliwość i duszność przy dużym wysiłku. Stopniowo obserwuje się pogorszenie tolerancji wysiłku z nasileniem objawów, aż do występowania wysiłkowej duszności i bólów w klatce piersiowej oraz utrat przytomności [15,118,187,256]. Ciężkie zwężenie tętnicy płucnej cechuje się tendencją do szybkiej progresji [15,137,187]. Dokładny czas przeżycia w przypadku nieleczonej wady jest

trudny do przewidzenia. Zgon w przebiegu tej wady może nastąpić w mechanizmie prawokomorowej niewydolności krążenia, zawału ściany wolnej prawej komory lub przegrody międzykomorowej serca albo nagłego zgonu sercowego w wyniku arytmii komorowej [3]. Opisywane w literaturze przypadki dotyczyły pacjentów z ciężkim zwężeniem tętnicy płucnej i w większości były spowodowane wysiłkiem [15].

## **2.8. Odchylenia w badaniu fizykalnym**

Charakterystycznym, ale mało specyficznym objawem zwężenia zastawki tętnicy płucnej jest szmer skurczowy. Najlepiej jest słyszalny w polu osłuchiwania tętnicy płucnej – nad drugim międzyżebrem przymostkowo po stronie lewej. Ma charakter wyrzutowy, czyli crescendo-decrescendo. Zapis fonokardiograficzny ma kształt latawca (rombu) [15], jak na Rysunku 3.A.. Głośność szmeru koreluje z gradientem ciśnień, czyli ze stopniem nasilenia wady. Łagodnej postaci zwykle towarzyszy cichy szmer, około II stopnia w skali Levina, a w ciężkiej postaci IV – V stopnia – bardzo głośny, z mrukiem, słyszalny nawet po przyłożeniu części membrany do powierzchni skóry. Mruk to wyczuwalna wibracja w badaniu palpacyjnym w okolicy maksymalnej głośności szmeru. Zarówno szmer, jak i mruk powstają w wyniku turbulentnego przepływu krwi przez zwężenie i za nim. Turbulentnie płynący strumień krwi uderza w ścianę naczynia wprawiając je w wibracje, które przenoszą się na sąsiednie tkanki i powierzchnię ciała, co przedstawiono schematycznie na Rysunku 3.B.. Niestalym, ale często występującym objawem osłuchowym u dzieci z łagodnym i umiarkowanym zwężeniem zastawki tętnicy płucnej jest rozdwojenie drugiego tonu [15], przy zachowaniu zmienności oddechowej i zwykle prawidłowej głośności tonu. Obecność zwężenia w drodze wypływu powoduje wydłużenie czasu trwania wyrzutu z prawej komory proporcjonalnie do stopnia zwężenia – gradientu, co powoduje opóźnienie zamknięcia zastawki tętnicy płucnej w stosunku do zastawki aortalnej (zwykle o kilkadziesiąt milisekund) [15]. W obecności głośnego szmeru ten objaw jest trudny do stwierdzenia.





Rysunek 3. Szmer nad sercem

A. schematyczny zapis fonokardiograficzny szmeru; B. schemat przepływu krwi przez zwężenie, widoczny przepływ turbulentny powodujący wibracje sąsiednich tkanek i przyspieszenie przepływu za zwężeniem

Ciężkiemu zwężeniu może towarzyszyć opóźnienie rozwoju fizycznego i niedobór masy ciała. Charakterystycznym dla ciężkiego, długotrwałe nieleczonego zwężenia zastawki tętnicy płucnej objawem w badaniu jest widoczny garb sercowy oraz wyczuwalne palpacyjnie przy prawym lub lewym środkowym i dolnym brzegu mostka rozlane pulsowanie prawej komory, świadczące o obecności przerostu jej mięśniówki. U niektórych pacjentów można zaobserwować pulsowanie żył szyjnych – fala A świadczy o gorszej podatności komory, a fala V o znacznej niedomykalności zastawki trójdzielnej i niewydolności prawokomorowej.

Sinica jest objawem późnym, występującym niestale. Pojawić się może w dwóch mechanizmach – przecieku prawo-lewego na poziomie przedsionków lub pogorszenia funkcji skurczowej prawej komory i spadku rzutu serca. W pierwszym przypadku pojawia się szybciej, jednak wymaga obecności komunikacji międzyprzedsionkowej – ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD) lub drożnego otworu owalnego (PFO) i świadczy o wzroście ciśnienia w prawym przedsionku w wyniku gorszej podatności prawej komory lub niedomykalności zastawki trójdzielnej.

Objawy jawnej prawokomorowej niewydolności krążenia – obrzęki obwodowe, hepatosplenomegalia, wodobrzusze, płyn w opłucnej i osierdziu oraz wyżej opisana sinica są przejawami schyłkowej fazy zaawansowania wady i świadczą o złym rokowaniu.

## 2.9. Krytyczne zwężenie tętnicy płucnej noworodków

Krytyczne zwężenie tętnicy płucnej u noworodków jest wadą, w której stopień zwężenia zastawki tętnicy płucnej prowadzi do niewydolności prawokomorowej. Powoduje to przeciek prawo-lewy między przedsionkami przez drożny otwór owalny

oraz spadek przepływu płucnego. Dla utrzymania przepływu płucnego konieczne jest zachowanie drożności przewodu tętniczego, poprzez który krew napływa z aorty do tętnicy płucnej. W tym celu podaje się za wlew ciągły prostaglandyny PGE<sub>2</sub>. Obserwuje się obniżenie saturacji krwi tętniczej poniżej 90%. Jawna sinica i objawy niewydolności krążenia są czynnikami złego rokowania. Spadek rzutu prawej komory powoduje, że gradient przez zastawkę tętnicy płucnej nie jest wiarygodną miarą stopnia nasilenia wady [46,87,111,176,262].

## **2.10.Badania dodatkowe i diagnostyka różnicowa**

Ze względu na mało charakterystyczne i niespecyficzne dolegliwości zgłaszane przez pacjenta w wywiadzie i objawy stwierdzone w badaniu fizykalnym do postawienia właściwej diagnozy oraz oceny stopnia nasilenia choroby wykorzystuje się różne badania dodatkowe, głównie obrazowe.

Diagnostyka różnicowa powinna obejmować przede wszystkim inne choroby serca, zarówno wrodzone, jak i nabyte. U noworodków obejmuje praktycznie wszystkie wady z grupy przewodozależnych, gdzie wiodącym objawem jest sinica i niewydolność krążenia wkrótce po porodzie, m.in. przełożenie wielkich pni tętniczych (TGA), atrezja tętnicy płucnej z ciągłą przegrodą międzykomorową (PA-IVS), tetralogia Fallota z atrezją tętnicy płucnej (ToF-PA), zespół hipoplazji lewego serca (HLHS). U dzieci starszych zwężenie tętnicy płucnej należy różnicować z innymi wadami powodującymi szmer lub sinicę. Przede wszystkim należy wykluczyć tetralogię Fallota, której elementem składowym jest wielopoziomowe zwężenie tętnicy płucnej, a w obrazie klinicznym sinica. Z pozostałych wad należy uwzględnić: ubytek w przegrodzie międzykomorowej (VSD), zwężenie zastawki aortalnej (AS), koarktację aorty (CoAo), ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej (ASD), częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych (PAPVR), niedomykalność zastawki trójdzielnej (TI) oraz niedomykalność mitralną (MI) [15,118].

### **2.10.1.Badanie elektrokardiograficzne**

Badanie elektrokardiograficzne (EKG) pozwala uwidocznić zmiany w elektrycznej czynności serca wtórnych do wady, tj. przerostu mięśnia serca. Zmiany mogą być charakterystyczne, jednak nie są specyficzne, wobec czego badanie EKG pełni rolę pomocniczą w postawieniu diagnozy i ocenie stopnia ciężkości. Łagodne

zwężenie tętnicy płucnej nie powoduje zamian w zapisie EKG. Typowo objawia się w zapisie krzywej EKG cechami elektrycznej przewagi prawej komory – prawogramową osią serca, wzrostem woltaży w odprowadzeniach znad komory prawej, tj. dodatnim zwrotem zespołu QRS w odprowadzeń  $V_1$ - $V_2$  i ujemnym w  $V_5$ - $V_6$ . Załamek T u części pacjentów również będzie miał dodatni zwrot w odprowadzeniach znad prawej komory. W niektórych przypadkach w wyniku wydłużenia czasu aktywacji prawej komory może pojawić się obraz częściowego, rzadziej całkowitego, bloku prawej odnogi pęczka Hisa. Podobne objawy mogą jednak występować w innych wadach serca, jak ubytku w przegrodzie międzyprzedsionkowej, nadciśnieniu płucnym, dekstrokardii, tetralogii Fallota, podwójnym odejściu wielkich pni z prawej komory oraz innych [15,118,256].

### **2.10.2.Badanie radiologiczne**

Badanie rentgenowskie klatki piersiowej pozwala uwidocznąć cień serca i szypuły naczyniowej oraz rysunek naczyniowy płuc. Dla oceny prawej komory niezwykle ważne jest uzyskanie również, poza standardowym zdjęciem przednio-tylnym (AP), zdjęcia bocznego, ponieważ na zdjęciu AP prawa komora nie tworzy na żadnym odcinku zarysów sylwetki serca. W większości przypadków istotnego zwężenia na zdjęciu AP widoczny jest uwypuklony (poszerzony) cień tętnicy płucnej i proksymalnego odcinka lewej gałęzi tętnicy płucnej w lewym zarysie sylwetki serca. Koniuszek serca może być zaokrąglony i skierowany w dół. W zaawansowanym stadium z objawami zastoinowej niewydolności prawej komory i niedomykalnością zastawki trójdzielnej, poszerzeniu ulega prawy przedsionek widoczny w prawym zarysie sylwetki serca, co powoduje powiększenie sylwetki serca, zaokrąglenie jego zarysu i zwiększenie indeksu sercowo-płucnego powyżej 0,5. Na zdjęciu bocznym, zamostkowo, uwidacznia się cień komory prawej, który wykazuje zwiększone przyleganie do mostka. Rysunek naczyniowy płuc jest prawidłowy.

### **2.10.3.Badanie echokardiograficzne**

Badanie echokardiograficzne (ECHO) jest najistotniejszym, nieinwazyjnym badaniem w diagnostyce wad wrodzonych serca, w tym omawianej [275]. Pozawala szczegółowo opisać zaburzenia anatomiczne i czynnościowe układu krążenia, a tym samym przeprowadzić diagnostykę różnicową z zachowaniem dużej czułości i specyficzności oraz ocenić stopień zaawansowania wady. Metody 2D oraz M-mode

pozwalają ocenić anatomię wady – poziom zwężenia (podzastawkowa, zastawkowa, nadzastawkowa) [274], budowę i ruchomość zastawki [269], wielkość pierścienia zastawki i światło jej otwarcia, obecność postenotycznego poszerzenia tętnicy płucnej lub jej hipoplazję oraz stopień przerostu i/lub poszerzenia prawej komory. Ważnym elementem badania jest ocena obecności innych wad towarzyszących. W zastawkowym zwężeniu tętnicy płucnej płatki zastawki mogą być pogrubiałe. Mogą również wykazywać nieprawidłową ruchomość i niepełne otwarcie, układając się w kształt „kopułki” (*ang. doming*), tzn. płatki zastawki w skurczu nie układają się wzdłuż ściany naczynia, ale są łukowato wygięte, końcami zwrócone ku sobie. Echokardiografia umożliwia ocenę średnicy światła otwarcia zastawki, jednak parametr ten, zwłaszcza u dzieci nie koreluje w prosty sposób ze stopniem nasilenia wady. Wielkość pierścienia (średnica) zastawki ma znaczenie dla doboru średnicy cewnika balonowego podczas leczenia przezskórnego [44,197]. Stopień przerostu prawej komory ocenia się szacunkowo w projekcji czterojamowej oraz dokładniej poprzez pomiar w opcji m-mode z projekcji przymostkowej (tradycyjnie) lub podżebrowej (wg obecnych zaleceń) [74,139,164]. Opcja m-mode pozwala też na ocenę przerostu przegrody międzykomorowej (IVS) oraz obecności paradoksalnego ruchu IVS, który pojawia się w momencie znaczącego przeciążenia następczego prawej komory, a więc kiedy wada jest istotna. Wzrost ciśnienia w RV powoduje, że IVS w skurczu porusza się w kierunku światła prawej komory, a nie, jak normalnie, w kierunku światła lewej komory. Ważna jest też ocena tętnicy płucnej pod kątem obecności poszerzenia postenotycznego w przypadkach zwężenia zastawkowego lub zwężenia nadzastawkowego tętnicy płucnej i jej gałęzi.

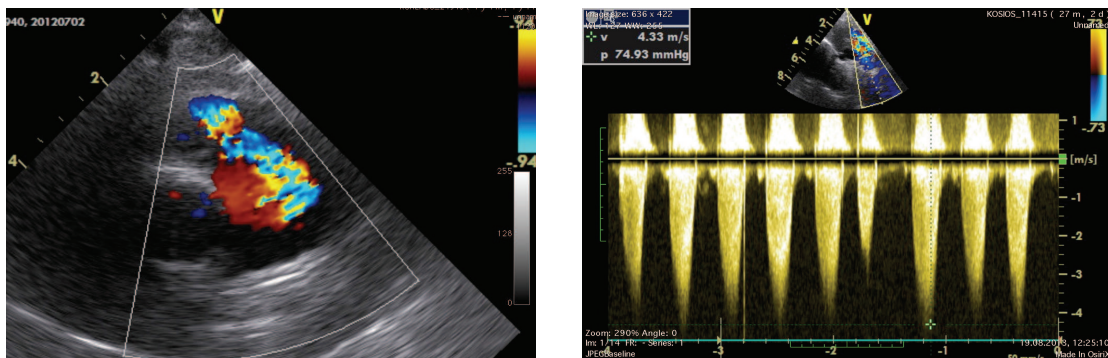
Badanie metodą Dopplera jest istotnym elementem badania echokardiograficznego. Mapowanie kolorem (CD, *ang. color Doppler*) pozwala zlokalizować zwężenie i wstępnie ocenić stopień zaburzeń przepływu przez zastawkę oraz ujawnić obecność ewentualnej fali niedomykalności. Badanie falą pulsacyjną (PW, *ang. pulse wave*) dzięki temu, że mierzy prędkość jedynie w niewielkiej objętości, zwanej bramką (*ang. sample volume*), pozwala precyzyjnie umiejscowić miejsce powstawania przyspieszenia przepływu krwi, a więc obecności zwężenia (pod, na, czy nad zastawką). Wadą metody PW jest ograniczenie mierzalnych prędkości maksymalnych do wartości nie przekraczających około 3 m/s. Badanie dopplerowskie falą ciągłą (CW, *ang. continous wave*) nie umożliwia zlokalizowania miejsca zwężenia na osi kursora, ale jest przydatne w pomiarze dużych prędkości (do ok 6 – 7 m/s).

Uznawane jest za najlepszą nieinwazyjną miarę stopnia zaburzeń czynnościowych wywołanych przez wadę, czyli jej istotności hemodynamicznej. Maksymalny gradient ciśnienia oblicza się posługując się wzorem Bernouliego (równanie 1.).  $P_1$  i  $P_2$  to odpowiednio ciśnienie przed i za zwężeniem, a  $v_1$  i  $v_2$  to analogicznie maksymalne prędkość krwi przed i za zwężeniem. Przy założeniu, że  $v_1^2$  jest  $< 1$  m/s, równanie można jeszcze uprościć do postaci najczęściej stosowanej w echokardiografii dopplerowskiej.

$$P_1 - P_2 = 4(v_2^2 - v_1^2) \quad \rightarrow \quad PG = 4v_2^2$$

Równanie 1. Wzór Bernouliego oraz uproszczony wzór Bernouliego

W postaci uproszczonej symbol PG oznacza różnicę, czyli gradient ciśnień. Postać ta nie może zostać wykorzystana w przypadkach wielopoziomowego zwężenia, kiedy np. współwystępuje zwężenie podzastawkowe (RVOTO) i zastawkowe. Pierwsze zwężenie spowoduje, że w rejonie bezpośrednio przed drugim zwężeniem  $v_1$  będzie większa od 1 m/s, co przy zastosowaniu uproszczonej postaci wzoru da wynik zawyżony. W takich przypadkach konieczne jest uważne wykorzystanie pomiarów metodą PW na różnych poziomach, pomiaru CW i pełnej postaci wzoru Bernouliego [109].



Rysunek 4. Badanie metodą Dopplera.

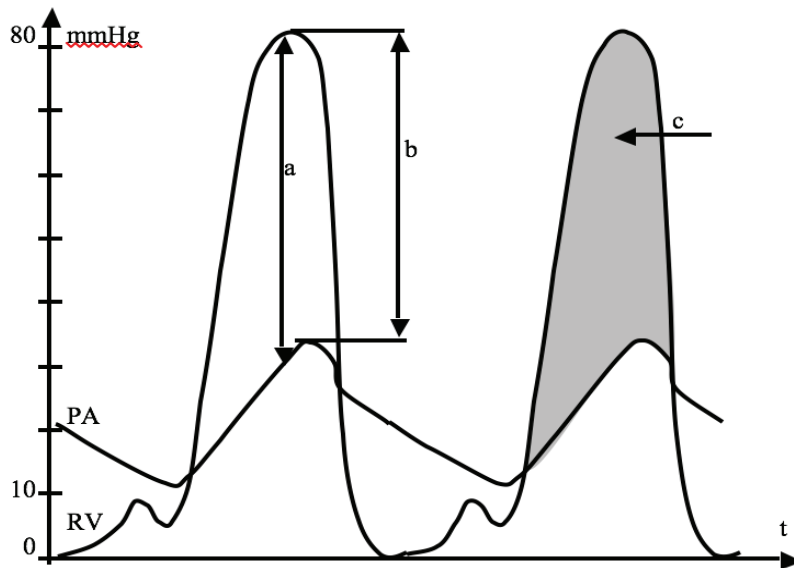
Po lewej: badanie metodą Dopplera kodowanego kolorem – widoczny mozaikowaty wzór koloru występujący przy turbulentnym przyspieszonym przepływie; po prawej: badanie metodą Dopplera z użyciem fali ciągłej – pomiar maksymalnej prędkości pozwalający oszacować gradient z użyciem wzoru Bernouliego – ok.75 mmHg.

#### 2.10.4. Cewnikowanie serca i angiografia

Cewnikowanie serca z badaniem angiograficznym stanowi inwazyjną metodę diagnostyczną wykorzystującą promienie roentgena i podanie kontrastu. Ze względu na inwazyjny charakter i realne, choć niewielkie, ryzyko powikłań, badanie wykonywane jest jedynie w uzasadnionych przypadkach. Początkowo, kiedy

echokardiografia była dopiero rozwijającą się, mało dostępną metodą diagnostyczną, a leczenie przezskórne nie było możliwe, angiografia pozwalała potwierdzić rozpoznanie i ustalić wskazania do leczenia operacyjnego. Obecnie stanowi wstępny etap leczenia metodą przezskórną.

Poprzez wprowadzenie cewnika przez żyłę udową, żyłę główną dolną i prawy przedsionek do prawej komory można wykonać prawostronną wentrykulografię podając kontrast. Uwidacznia ona prawą komorę, której jama zwykle wykazuje znaczne beleczkowanie, a w niektórych przypadkach dynamiczne zwężenie drogi wypływu, co wynika z przerostu mięśniówki. Nad prawą komorą widoczna jest zastawka tętnicy płucnej z często pogrubiałymi płatkami, wykazującymi niepełne otwarcie i tworzenie „kpułki”. Istotne jest dokonanie pomiaru średnicy pierścienia i światła otwarcia zastawki. Pierwszy pomiar ma znaczenie dla doboru średnicy cewnika balonowego, drugi ma wartość głównie poznawczą i pomaga określić stopień nasilenia zwężenia. Angiografia tętnicy płucnej i jej gałęzi pozwala ocenić anatomię naczyń – wykluczyć obecność zwężenia nadzastawkowego oraz zwężenia gałęzi tętnicy płucnej. W przypadku zwężenia zastawkowego angiografia zwykle uwidacznia różnego stopnia tętniakowate poszerzenie tętnicy płucnej. Często w wyniku obecności niedomykalności zastawki trójdzielnej (wyjściowej lub wywołanej obecnością w sercu cewnika) uwidacznia się również prawy przedsionek, co jednak zwykle ma poboczne znaczenie. Drugim etapem badania jest pomiar ciśnień metodą krwawą (bezpośrednią) w tętnicy płucnej i prawej komorze. Zwykle wykonuje się tzw. pomiar ciągniony – cewnik wyjściowo umiejscawia się w tętnicy płucnej i prowadząc ciągły pomiar ciśnienia, sprowadza go powoli w dół do komory. Odnotowuje się pozycję cewnika w momencie spadku rejestrowanego ciśnienia skurczowego, co pozwala potwierdzić lokalizację zwężenia. Różnica między maksymalną wartością ciśnienia skurczowego przed i za zwężeniem określana jest mianem szczytowego gradientu ciśnienia (*ang. peak-to-peak gradient*). Szczyt ciśnienia w prawej komorze wyprzedza w czasie szczyt ciśnienia w tętnicy płucnej o kilkadziesiąt milisekund. Wartość szczytowego gradientu ciśnienia (*peak-to-peak*) powyżej 40-50 mmHg wg większości autorów stanowi wskazanie do leczenia [201,205].



Rysunek 5. Gradient ciśnienia – porównanie różnych metod oceny.

a – maksymalny chwilowy gradient ciśnienia w ocenie metodą Dopplera ciągłego; b – gradient od szczytu do szczytu jaki mierzy się za pomocą cewnika naczyniowego; c – średni gradient ciśnienia obliczony na podstawie całki prędkości przepływu przez zastawkę i czasu, co odpowiada zaznaczonemu polu powierzchni.

### 2.10.5. Różnice pomiędzy dwoma metodami pomiaru gradientu

Za wartość referencyjną uznaje się pomiar gradientu ciśnienia metodą krwawą. Uważa się jednak, że gradient maksymalny określony metodą Dopplera, mimo tendencji do zawyżania wyniku o około 10%, dobrze koreluje z pomiarem krwawym i jest jego klinicznie przydatnym, nieinwazyjnym przybliżeniem [7,77,148]. Zwraca się jednak uwagę, że metodologicznie nie są to tożsame wartości i nie powinny być bezpośrednio ze sobą prównywane [51]. Metodą dopplera mierzy się maksymalny chwilowy gradient ciśnienia (*ang. maximal instantaneous pressure gradient*), a podczas cewnikowania określa się różnicę między szczytowymi wartościami ciśnień w RV i PA, które nie przypadają jednocześnie. Lepszą korelację z pomiarem metodą bezpośrednią wykazuje średni gradient mierzony metodą Dopplera [230], jednak w praktyce jest stosowany rzadziej [20].

## 2.11. Leczenie zwężenia tętnicy płucnej

### 2.11.1. Historia

Pierwszą udaną operację zwężonej zastawki tętnicy płucnej (u pacjenta z tetralogią Fallota) wykonał Sellors [225] w roku 1947, a kolejne trzy wkrótce potem Brock (w tym u pacjentów z izolowanym zastawkowym zwężeniem zastawki tętnicy

płucnej) [31]. Brock w 1950 r. opisał zestaw stworzonych przez siebie narzędzi wykorzystywanych do przeprowadzenia operacji, wykonywanej wówczas „na ślepo” [32]. Dopiero wprowadzenie okluzji napływu, hipotermii, a od połowy lat pięćdziesiątych krążenia pozaustrojowego [166], pozwoliło na uwidocznienie płatków zmienionej zastawki przez nacięcie tętnicy płucnej lub podzastawkowe nacięcie przedniej ściany prawej komory (dostęp przez drogę wypływu z prawej komory – RVOT). To umożliwiło wykonanie precyzyjnego zabiegu komisurotomii, czyli uwolnienia skalpelem zrosniętych płatków zastawki, poprawiając ich mobilność. Wyniki tej metody leczenia były dobre, przy niskim odsetku powikłań [30,89,166,188,214]. Obecnie leczenie kardiochirurgiczne zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej jest metodą stosowaną rzadko i najczęściej w przypadkach współistnienia innych wad serca wymagających leczenia kardiochirurgicznego.

Przezsłonna balonowa walwuloplastyka płucna (PBPV) zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej jest obecnie metodą z wyboru. Metoda była stopniowo rozwijana od lat pięćdziesiątych, kiedy wykonano taki zabieg po raz pierwszy z wykorzystaniem zaadoptowanego cewnika moczowodowego [217]. Zastosowana wówczas technika dynamiczna, czyli gwałtowne przeciągnięcie wypełnionego balonu przez światło zastawki wiązało się z ryzykiem uszkodzenia płatków. Brak dostosowanych narzędzi oraz ryzyko powikłań spowodowało, że metoda ta nie znalazła wówczas szerszego zastosowania. Po raz pierwszy plastyka balonowa techniką obecnie stosowaną – statyczną, została wykonana przez J. S. Kan w roku 1980 u psa, a dwa lata później u ośmioletniego chłopca [112,115]. Wkrótce potem lawinowo pojawiły się doniesienia innych autorów o skutecznym zastosowaniu tej metody leczenia [114,133]. Pierwsze doniesienia wskazywały na utrzymywanie niewielkiego, ale w porównaniu do metody chirurgicznej istotnie większego, gradientu resztkowego (średnio 24 mmHg vs 16 mmHg), przy jednocześnie mniej nasilonej niedomykalności i mniejszej częstości komorowych zaburzeń rytmu serca [188]. Te obserwacje skłoniły do stosowanie cewników balonowych o większej średnicy - do 130% średnicy pierścienia zastawki, co istotnie zmniejszyło częstość utrzymywania się gradientu resztkowego i potwierdziło przewagę balonoplastyki nad metodą chirurgiczną [44]. Przezsłonna balonoplastyka znalazła zastosowanie do leczenia, nie tylko wszystkich natywnych i wszczepionych biologicznych zastawek serca, zwężenia gałęzi tętnicy płucnej [26,82,113,154,210,278], ale i koarktacji aorty, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [33,132,140,141,153,211,222,245].



Możliwe jest również wykonanie plastyki balonowej zastawki płucnej u płodu co po raz pierwszy opisał w 2002 r. Tulzer na podstawie 2 przypadków, a 4 lata później kolejnych trzech [259,260]. Podobne zabiegi wykonano również w Polsce [53]. Ze względu na niewielką liczbę wykonanych zabiegów i krótki czas obserwacji nieznane są wyniki długoterminowe tej metody leczenia.

### **2.11.2.Wskazania do zabiegu**

Do zabiegu kwalifikuje się pacjentów z gradientem powyżej 40 mmHg, tj. umiarkowaną i ciężką postacią omawianej wady. W niektórych ośrodkach na świecie przyjmuje się, że wskazaniem do leczenia jest gradient maksymalny w badaniu echokardiograficznym przekraczający 50, a nawet 64 mmHg, a więc kiedy prędkość przepływu krwi przez zastawkę mierzona metodą Dopplera przekracza 3,5 – 4 m/s [137]. Jest to uzasadnione zwykle bezobjawowym przebiegiem wady w zakresie gradientów 40 – 64 mmHg oraz wspomnianą tendencją metody dopplerowskiej do zawyżania pomiaru.

### **2.11.3.Przeciwwskazania do zabiegu**

Przeciwwskazaniem do PBPV jest skorygowane przełożenie wielkich pni tętniczych (ccTGA), gdyż ze względu na odmienną anatomię w tej wadzie istnieje duże ryzyko jatrogennego bloku przedsionkowo-komorowego III stopnia [16]. Inne, względne przeciwwskazania obejmują niewydolność nerek, zaburzenia krzepnięcia krwi, choroby gorączkowe, zakażenia układowe, niekontrolowane zaburzenia rytmu serca lub nadciśnienie, niewydolność krążenia w fazie dekomensacji i alergię na dożylnie środki kontrastowe. W takich przypadkach zabieg można odroczyć do ustąpienia stanów przejściowych lub zaplanować w sposób uwzględniający istniejącą przeszkodę. W stanach zagrożenia życia, pacjent może być zakwalifikowany pomimo zwiększonego ryzyka zabiegu. Właściwie, poza brakiem zgody pacjenta lub rodzica na leczenie, nie istnieją przeciwwskazania bezwzględne.

### **2.11.4.Przygotowanie do zabiegu**

Na podstawie wywiadu, badania fizykalnego, badania EKG, RTG i ECHO oraz badań laboratoryjnych krwi ustala się, czy pacjent ma wskazania do leczenia oraz czy nie istnieją przeciwwskazania do wykonania zabiegu. Po zakwalifikowaniu pacjenta niezbędne jest uzyskanie świadomej zgody rodziców i dziecka na zabieg, co wymaga

szczegółowego omówienia wskazań, przeciwwskazań, przebiegu zabiegu, spodziewanych efektów oraz możliwych powikłań. Osoby dorosłe i młodzież zwykle nie wymagają znieczulenia ogólnego do przeprowadzenia zabiegu. U noworodków i dzieci zabieg wykonywany jest w znieczuleniu ogólnym, przede wszystkim dla zagwarantowania stałej pozycji podczas zabiegu oraz ograniczenia bólu i traumy psychicznej. Znieczulenie wymaga osobnej kwalifikacji i uzyskania zgody, co realizuje zespół anestezyjologiczny. Pacjent przed zabiegiem musi być na czczo.

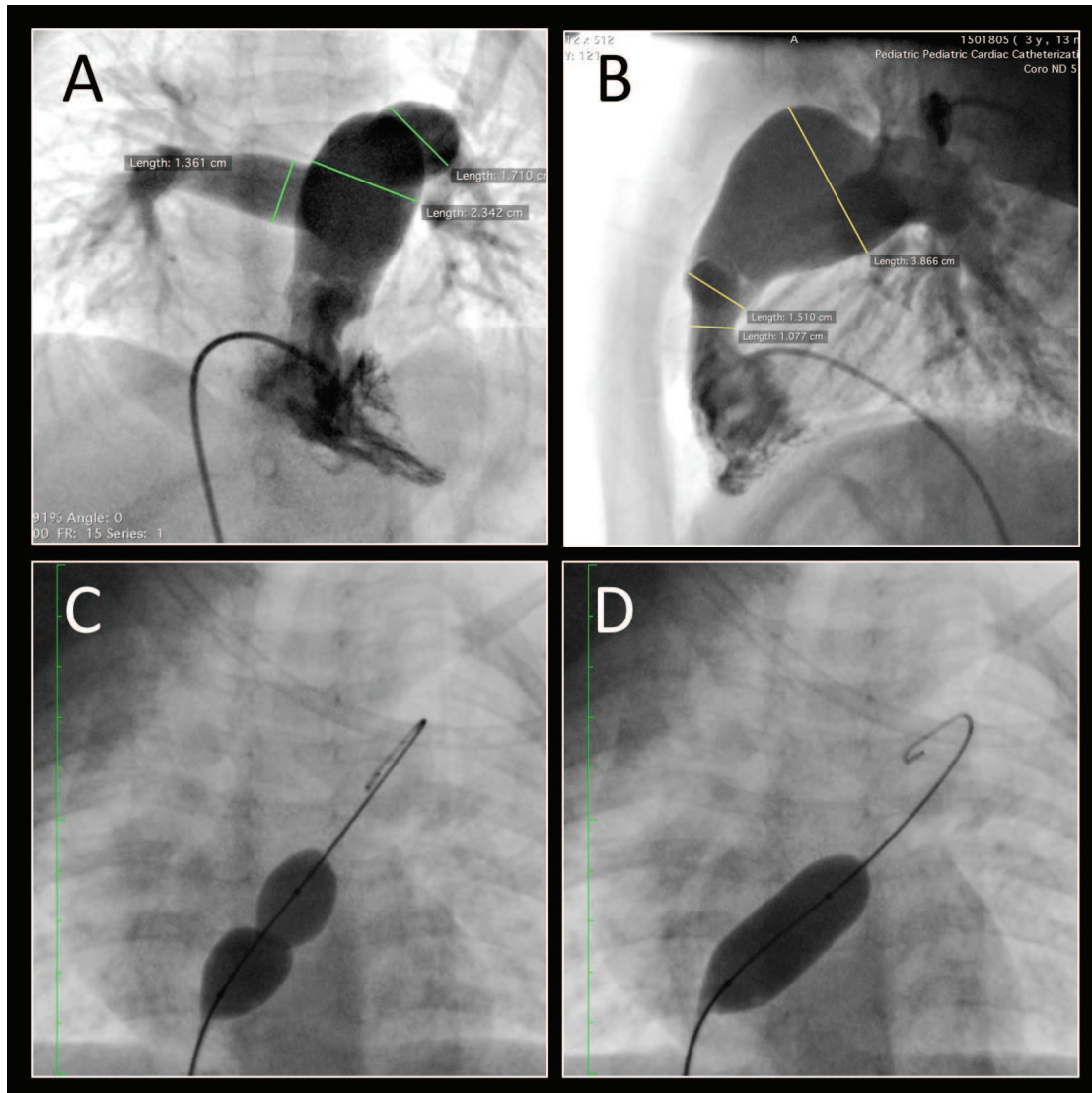
### **2.11.5.Przebieg procedury**

Zabieg wykonuje się w warunkach sterylnych sali operacyjnej lub sali pracowni interwencji naczyniowych wyposażonej w angiograf. Pacjent układany jest na stole w pozycji na plecach oraz dezynfekowany w miejscu planowanego dojścia naczyniowego. Dzieci są znieczulane ogólnie, nastolatkowie i dorośli miejscowo. Po indukcji znieczulenia ogólnego lub wykonaniu nasiękowego znieczulenia miejscowego roztworem lignokainy, wykonuje się nakłucie żyły metodą Seldingera w wybranym miejscu dostępu naczyniowego, najczęściej jest to prawa żyła udowa. Po uzyskaniu wypływu krwi żyłnej, wprowadza się krótki przewodnik, który usuwa się po założeniu krótkiej koszulki naczyniowej. Tym dojściem wprowadza się jednoświatłowy cewnik do wykonania obrazowania światła komory (wentrykulografii), poprzez podanie kontrastu do prawej komory. Najpierw uzyskuje się obraz w projekcji tylnoprzodniej. W tej projekcji, jak pokazano to na przykładowym obrazie (Rysunek 6. A), widoczna jest prawa komora w okresie skurczu o charakterystycznym wzmożonym beleczkowaniu, droga wypływu z prawej komory, zastawka tętnicy płucnej o niepełnym otwarciu układająca się w kopolkę, wąski strumień wypływu kontrastu przez zastawkę, tętnica płucna oraz gałęzie tętnicy płucnej. Dzięki kalibracji obrazu możliwy jest pomiar średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej oraz wymiary pnia i gałęzi tętnicy płucnej. Następnie wykonuje się wentrykulografię w projekcji bocznej. Na przykładowej ilustracji (Rysunek 6. B) zwraca uwagę niesymetryczny charakter tętniakowatego poszerzenia tętnicy płucnej. Poszerzenie przeważa w zakresie przednio-górnej ściany pnia tętnicy płucnej, czyli na jej zewnętrznej krzywiznie, gdzie skierowany jest strumień szybkiego wypływu krwi przez zastawkę. Ponadto na rysunku przedstawiono pomiary drogi wypływu z prawej komory i pierścienia zastawki oraz tętnicy płucnej. W przedstawionym przykładzie droga wypływu jest zwężona, a tętnica płucna poszerzona.

Następnym etapem jest pomiar szczytowego gradientu ciśnienia krwi przez zastawkę metodą ciągłą, co opisano powyżej.

Po zakończeniu części diagnostycznej procedury, przez cewnik diagnostyczny wprowadza się dystalnie do gałęzi tętnicy płucnej prowadnik. Usuwa się cewnik pozostawiając prowadnik. Po prowadniku wprowadza się cewnik balonowy. Średnicę cewnika balonowego wybiera się w oparciu o zasadę, by była większa o 20-40% od średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej mierzonej w badaniu echokardiograficznym lub angiograficznym [197,200,202]. Balon pozycjonuje się w świetle zastawki tętnicy płucnej. Następnie wypełnia się go roztworem rozcieńczonego środka kontrastowego. Początkowo widoczne jest taliowanie balonu na zwężonej zastawce (Rysunek 6. C). Balon wypełnia się do pełnego rozprężenia i ustąpienia taliowania balonu (Rysunek 6. D). W czasie rozprężania ważne jest nie tylko uzyskanie odpowiedniego ciśnienia wypełnienia balonu, ale również utrzymanie stabilnej pozycji cewnika balonowego. Roztwór należy szybko usunąć z balonu, aby skrócić czas okluzji tętnicy płucnej do niezbędnego minimum. Procedurę rozprężenia balonu powtarza się 2-3 krotnie, do uzyskania pełnego rozprężenia bez widocznej talii na balonie.

Po usunięciu cewnika balonowego ponownie dokonuje się pomiaru szczytowego ciśnienia w tętnicy płucnej i prawej komorze oraz obliczenia gradientu szczytowego w celu oceny efektu bezpośredniego zabiegu. Pomimo ustąpienia taliowania balonu i wyraźnej poprawy ruchomości zastawek, zdarza się na tym etapie rejestrować różnego stopnia gradient resztkowy. Najczęściej wynika on z towarzyszącego zwężenia podstawkowego, czyli w drodze wypływu prawej komory (RVOTO) w skutek przerostu jej mięśniówki. Po usunięciu cewnika i koszulki naczyniowej, stosuje się kilkuminutową hemostazę uciskową w miejscu uzyskania dostępu naczyniowego, następnie zakłada tam opatrunek uciskowy. Po wybudzeniu pacjenta ze znieczulenia pacjent jest przenoszony na salę, gdzie monitorowane są jego parametry życiowe przez co najmniej kolejnych kilka godzin. Po 1-2 dniach obserwacji i kontrolnym badaniu ECHO pacjent opuszcza szpital z zaleceniem okresowej kontroli ambulatoryjnej.



Rysunek 6. Przeskórna plastyka balonowa zastawki tętnicy płucnej.

### 2.11.6. Powikłania

Najczęściej występującą (1 – 10%) grupą powikłań są powikłania naczyniowe. Ryzyko ich wystąpienia jest największe wśród noworodków i niemowląt, co wynika z relatywnie małych naczyń krwionośnych. Opisywano krwawienia z miejsca wkłucia oraz krwiaki okolicy pachwinowej, zakrzepicę żylną oraz całkowitą niedrożność żyły udowej prowadzącą do rozwoju krążenia obocznego. Przejściowe zaburzenia rytmu serca (zarówno blok przedsionkowo-komorowy, nadkomorowe i komorowe pobudzenia dodatkowe, jak i częstoskurcze), spowodowane podrażnieniem struktur serca cewnikiem, zwykle są krótkotrwałe i niegroźne, chociaż w wybranych przypadkach mogą wymagać przerwania procedury i farmakoterapii dożylniej lub defibrylacji [250]. Opisano również przypadki jatrogennego bloku przedsionkowo-

komorowego, jak wcześniej wspomniano częściej występującego w tej procedurze w przypadkach ccTGA. Blok może mieć charakter przejściowy lub rzadziej trwały [158,238]. Skórne manifestacje reakcji alergicznej i skurcz oskrzeli mogą wymagać doraźnego leczenia. Może wystąpić przejściowy wzrost ciepłoty ciała, ale powikłania septyczne, dzięki rutynowemu stosowaniu okołozabiegowej profilaktyki antybiotykowej, są rzadkie. Poważne powikłania, takie jak zatrzymanie krążenia, zawał serca, udar mózg, wstrząs kardiogeny, pęknięcie tętnicy płucnej z tamponadą serca lub krwotokiem wewnętrznym, uszkodzenie zastawki trójdzielnej, napad padaczkowy, wstrząs anafilaktyczny w reakcji na środek kontrastowy, toksyczne uszkodzenie nerek, występują bardzo rzadko – raz na około 1000 przypadków. Odsetek zgonów w przebiegu cewnikowania serca i związanych z tym procedur sięga 0,1 – 0,2% [228,250].

W przypadku krytycznego zwężenia zastawki płucnej, wymagającego leczenia już w okresie noworodkowym, ze względu na wiek i masę ciała pacjentów odsetek powikłań jest wyższy. Jak wynika z metaanalizy obejmującej 249 takich przypadków, poważne powikłania odnotowano u 12 (4,8%) pacjentów, a w 13 (5,2%) przypadkach nastąpił zgon (u pięciu bezpośrednio związany z zabiegiem) [91]. W tej grupie opisano przebicie ściany serca i tamponadę, zaburzenia rytmu serca prowadzące do zgonu, powstanie ciężkiej niedomykalności trójdzielnej, ciężkie powikłania (uszkodzenia) naczyniowe [91].

Rzadkim, ale specyficznym dla tej procedury powikłaniem jest nagły, odruchowy skurcz drogi odpływu z prawej komory (RVOT) natychmiast po otwarciu zastawki balonem. To rzadkie powikłanie zyskało obrazowe miano „samobójczej prawej komory” (*ang. suicidal right ventricle*) [17,24,121,241,254,255]. W wyniku nagłego spadku obciążenia następczego, efektywny skurcz włókien mięśniowych staje się tak duży, że doprowadza do czynnościowego zamknięcia RVOT, co podtrzymuje stan hiperkinezy RV i może doprowadzić do ostrej niewydolności prawokomorowej. Specyficznym leczeniem jest dożylna podaż jednego z szybko działających beta-blokerów: esmololu lub labetalolu (w jednorazowych dawkach odpowiednio 0,5mg/kg lub 0,1mg/kg), a w późniejszej profilaktyce doustnie propranolol przez kilka miesięcy [121,255].

Opisano również kilka przypadków rozwarstwienia tętnicy płucnej w związku z przeprowadzonym zabiegiem – zarówno bezpośrednio po nim [38], jak i w obserwacji krótkoterminowej [150] oraz odległej [181]. Postępowanie w tych przypadkach było

zróznicowane i jedynie autor drugiego doniesienia podjął leczenie chirurgiczne przede wszystkim ze względu na wąskie światło prawdziwe tętniaka powodujące utrudnienie przepływu, zaś pozostałe przypadki leczono zachowawczo. Skłonność do powstawania takiego rozwarstwienia przypisuje się nieprawidłowej budowie ściany tętnicy płucnej (włókien elastycznych) powodującej jej osłabienie [38,84].

### **2.11.7. Wyniki leczenia**

Według licznych prac wyniki leczenia omawianą metodą, zarówno bezpośrednio jak i w obserwacji krótko- i średnioterminowej (przeciętnie około pięcioletniej, maksymalnie czternastoletniej) są bardzo dobre. Metaanaliza jaką przeprowadził Gudausky wskazuje na 90% odsetek technicznego powodzenia zabiegu w przypadku krytycznej zwężenia zastawki tętnicy płucnej i jeszcze wyższy odsetek w zwężeniu umiarkowanym i ciężkim [91]. Obserwowane u niektórych pacjentów po zabiegu zwężenie drogi wypływu z prawej komory, wynikające z wyjściowego przerostu RV, zwykle ustępuje w okresie 3 – 6 miesięcy [188,212]. Po tym okresie u większości pacjentów nie obserwuje się istotnego gradientu lub jest on minimalny i nie wymaga dalszego leczenia. Suboptymalny wynik leczenia najczęściej definiowano jako zwężenie resztkowe lub nawrót zwężenia z gradientem w badaniu metodą Dopplera powyżej 30 mmHg [202] lub 36 mmHg [165] (co odpowiada  $v_{max}$  przez zastawkę 3m/s). Taki stan występuje u jednej piątej pacjentów. Zwężenie istotne klinicznie, wymagające powtórnego leczenia (interwencyjnego lub chirurgicznego), występowało jedynie u jednej szóstej pacjentów [91]. W części wynikało to z pierwotnego niepowodzenia zabiegu, raczej niż nawrotu zwężenia.

Dotychczas zidentyfikowane czynniki ryzyka suboptymalnego wyniku leczenia w obserwacji odległej to:

- wyższy wyjściowy gradient przez zastawkę płucną,
- wyższy gradient resztkowy w bezpośredniej kontroli po zabiegu,
- wskaźnik wymiaru balonu do pierścienia zastawki (BAR) mniejszy niż 1,2 a w szczególności mniejszy niż 1,0 [197,199,200,202],
- mały wymiar pierścienia zastawki płucnej i trójdzielnej (jako wskaźniki hipoplazji prawej komory),
- młody wiek pacjenta w chwili zabiegu (szczególnie noworodki),
- dysplastyczna zastawka płucna [91].

Często obserwowanym następstwem omawianego leczenia w tej grupie pacjentów jest niedomykalność zastawki tętnicy płucnej. Niewielka, opisywana jako „fizjologiczna” niedomykalność zastawki tętnicy płucnej w badaniu echokardiograficznym jest powszechnie obserwowana w populacji ogólnej. U pacjentów poddanych plastyce balonowej zastawki tętnicy płucnej stopień jej nasilenia jest większy. U większości pacjentów przez długi czas niedomykalność jest hemodynamicznie nieistotna i nie wymaga leczenia. Wcześniejsze doniesienia, objęte wyżej wspomnianą metaanalizą przeprowadzoną w 2006 r. przez Gudauską, sugerowały, że ciężka niedomykalność występuje sporadycznie – u około 1% pacjentów [91]. Późniejsze badania sugerowały występowanie istotnej niedomykalności u nieco wyższego odsetka pacjentów (6%) [27], jednak nie był to problem powszechnie obserwowany w innych badaniach [178,246]. Nowsze doniesienia, oparte na dłuższym czasie obserwacji i wykorzystujące dokładniejsze metody oceny niedomykalności tętnicy płucnej (MRI) wskazują, że w długim okresie obserwacji (13 lat) umiarkowana niedomykalność występuje u 34%, a ciężka u 17% pacjentów [97].

### **2.11.8. Rokowanie**

Rokowanie u pacjentów nieleczonych ściśle zależy od stopnia nasilenia wady. Pacjenci z łagodnym zwężeniem zastawki tętnicy płucnej pozostają bezobjawowi, nie wymagają modyfikacji stylu życia, ograniczenia wysiłku [193] ani szczególnego prowadzenia ciąży u kobiet [93]. Wymagają jedynie okresowej kontroli, jednak często przez wiele lat wada nie postępuje w istotny sposób. Umiarkowanego stopnia zwężenie zastawki tętnicy płucnej wykazuje tendencję do progresji, a ciężkie może być objawowe, ogranicza styl życia, niesie zwiększone ryzyko w czasie ciąży, a ostatecznie może przyczynić się do przedwczesnego zgonu pacjenta, co opisano w rozdziale „Historia naturalna” powyżej. W związku z tym, ta grupa pacjentów wymaga leczenia. Rokowanie u pacjentów leczonych jest dobre.

### **3. Cel pracy**

Celem pracy było:

1. Ocena wyjściowej grupy pacjentów objętej leczeniem metodą przezskórnej plastyki balonowej zastawki pnia płucnego oraz scharakteryzowanie zastosowanej metody leczenia na podstawie analizy retrospektywnej.
2. Ocena bezpośrednich i odległych wyników leczenia oraz rodzaju i ryzyka występowania powikłań analizowanej procedury.
3. Określenie czynników wpływających na powodzenie lub niepowodzenie zabiegu oraz jego wynik odległy.
4. Analiza wpływu niedomykalności zastawki tętnicy płucnej (PI) na stan pacjenta oraz przebudowę (remodeling) prawej komory po leczeniu analizowaną metodą.

### **4. Materiał i metodyka badań**

#### **1. Ogólna charakterystyka populacji wyjściowej i grupy badanej**

Badaną grupę stanowili pacjenci Kliniki Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku z rozpoznaniem zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej, u których wykonywano PBPV minimum pięć lat przez rozpoczęciem badania. Grupa ta liczyła 84 osoby leczone w okresie od 1992 do końca 2005 roku. Kryteriami wyłączenia z końcowego badania kontrolnego były: zmiana rozpoznania (co do lokalizacji zwężenia) oraz zmiana strategii leczenia na kardiochirurgiczne. Ostatecznie do badania kontrolnego zakwalifikowano i zaproszono (telefonicznie, bądź listownie) 76 pacjentów. Na badanie końcowe stawilo się i zostało przebadanych 56 osób. Przyczyny różnicy w liczebności populacji wyjściowej i końcowej szczegółowo przedstawiono w części dotyczącej wyników.

#### **4.1. Analiza retrospektywna i badanie końcowe**

Okresy obserwacji zdefiniowano na podstawie średniego czasu obserwacji pacjentów w sposób następujący: okres bezpośredni – do dwóch dni po zabiegu, okres



krótkoterminowy – do jednego roku po zabiegu, okres średnioterminowy – do dziesięciu lat po zabiegu, okres długoterminowy – powyżej dziesięciu lat po zabiegu.

Dokonano analizy retrospektywnej dostępnej dokumentacji medycznej oraz klinicznych baz danych: „angiograficznej”, „echokardiograficznej” oraz „hospitalizacji”. Baza „angiograficzna” stanowiła podstawowe źródło selekcji pacjentów włączonych do badania. Analizowano dokumentację zarówno kliniki, jak i podległej jej poradni oraz dostarczoną przez pacjentów dokumentację z innych poradni. Na tej podstawie stworzono zbiór danych wyjściowych, wyników bezpośrednich oraz obserwacji krótko i średnioterminowych.

Ostatnim elementem było, przeprowadzone przez autora, kompleksowe „badanie końcowe” stanowiące źródło wyników obserwacji długoterminowej. Na badanie pacjenci byli zapraszani telefonicznie bądź listownie. Badający dołożył wszelkiej staranności, aby objąć badaniem końcowym możliwie jak największą liczbę pacjentów. Ustalając aktualne dane teleadresowe pacjentów wykorzystano wszelkie dostępne źródła informacji wymienione powyżej oraz rejestr PESEL prowadzony przez Ministerstwo Spraw Wewnętrznych (MSW).

Protokół badania końcowego przewidywał udzielenie informacji o badaniu i uzyskanie świadomej zgody pacjenta, wywiad lekarski i analizę dostarczonej dokumentacji, badanie lekarskie, RTG klatki piersiowej, badanie EKG, badanie ECHO oraz próbę wysiłkową, co zostało szczegółowo opisane w dalszej części.

#### **4.1.1. Wywiad lekarski**

Poinformowano pacjenta i ewentualnie rodziców (opiekunów) o celu i przebiegu planowanych badań oraz uzyskano ich pisemną zgodę na udział w badaniach na standardowym formularzu zatwierdzonym przez okręgową komisję bioetyczną. Przeprowadzono z pacjentem i jego opiekunem (jeśli był obecny) pełny wywiad lekarski, ze szczególnym uwzględnieniem ewentualnych skarg i dolegliwości mogących towarzyszyć zwężeniu tętnicy płucnej. Pytano o utraty przytomności, omdlenia, zasłabnięcia, wzmożoną męczliwość (pogorszenie tolerancji wysiłku), napadowe kołatanie lub szybkie bicie serca oraz bóle w klatce piersiowej. Oceniano tryb życia pod kątem aktywności fizycznej pytając o częstość, intensywność i rodzaj takiej aktywności (WF, dodatkowe zajęcia sportowe, praca). Ostatecznie aktywność była oceniona według klasyfikacji ACSM (*American Collage of Sports Medicine*) jako: siedzący tryb życia (udział w aktywności fizycznej mniej niż 3 razy w tygodniu lub

dzienna aktywność nie przekraczająca 3,2METs), aktywny tryb życia (zajęcia sportowe 3 – 6 dni w tygodniu lub dzienna aktywność na poziomie 3,2 – 10,2 METs), sport wyczynowy (codzienny wysiłek ponad 2 godziny ze współzawodnictwem lub aktywność ponad 10,2 METs) [276]. Informacje odnotowano w formularzu wywiadu występującym w dwóch wersjach dostosowanych do wieku pacjenta – odrębny dla dzieci i dla dorosłych.

#### 4.1.2. Badanie przedmiotowe

Przeprowadzono badanie lekarskie ze szczególnym uwzględnieniem objawów przedmiotowych związanych z chorobą podstawową, takich jak wzmożone uderzenie przedsercowe, szmer lub mruk nad sercem, czy objawy niewydolności prawokomorowej. Wynik badania rejestrowano w odpowiednich punktach formularza (Załącznik 3). Parametry antropometryczne, tj. wzrost, waga oraz BMI (*ang. body mass index*) zostały porównane do polskich norm opublikowanych przez Palczewską i Niedźwiedzka [189]. BSA (*ang. body surface area*), konieczne do normalizacji pomiarów echokardiograficznych, zostało obliczone na podstawie dwóch wzorów przedstawionych poniżej (DuBois i DuBois oraz Haycock) w zależności od metodologii przyjętej przez autorów wykorzystywanych norm.

$$BSA[m^2] = 0,007184 * wzrost [cm]^{0,725} * waga [kg]^{0,425}$$

Równanie 2. BSA w/g wzoru DuBois i DuBois.

$$BSA[m^2] = 0,024265 * wzrost [cm]^{0,3964} * waga [kg]^{0,5378}$$

Równanie 3. BSA w/g wzoru Haycock.

#### 4.1.3. Badanie radiologiczne

Pacjentom, o ile wyrazili zgodę, wykonywano badanie RTG klatki piersiowej. Jeżeli w okresie roku pacjent miał wykonane takie badanie, było ono traktowane za aktualne i nie wymagające powtórzenia. Zdjęcie wykonywano w dwóch projekcjach: przednio-tylnej (AP) i bocznej. Analizowana była sylwetka serca (zwłaszcza pod kątem poszerzenia jej prawego zarysu), stopień uwypuklenia tętnicy płucnej w lewym zarysie sylwetki serca, indeks sercowo-płucny (CI, *ang. cardiac index*). Przyjęto CI powyżej 0,5 jako wyznacznik kardiomegalii. Na zdjęciu bocznym oceniano stopień przylegania

cienia serca do mostka. Przyjęto, że przyleganie na odcinku dłuższym niż jedna trzecia długości mostka jest cechą powiększenia prawej komory [13].

#### **4.1.4. Badanie elektrokardiograficzne**

U każdego pacjenta wykonano standardowe, 12-odprowadzeniowe EKG. Dokonywano rutynowej oceny zapisu z uwzględnieniem norm wiekowych ze szczególną uwagą na obecność cech przerostu prawej komory [55].

#### **4.1.5. Badanie echokardiograficzne**

U każdego pacjenta wykonano badanie echokardiograficzne na aparacie Vivid S6 GE Helthcare głowicami sektorowymi M4S-RS i 5S-RS pracującymi w zakresie częstości odpowiednio 1,5-3,6MHz i 2-5MHz. Badanie przeprowadzane było bez sedacji, w pozycji leżącej na wznak i w pozycji na lewym boku z lewą ręką uniesioną za głowę stosując standardowe projekcje: podmostkowe, nadmostkowe, koniuszkowe oraz przymostkowe w osi długiej i krótkiej. Stosowano następujące tryby obrazowania m-mode (jednowymiarowy), 2D (dwuwymiarowy) oraz tryby badania Doppler: kodowany kolorem (CD, *ang. color Doppler*), fali pulsacyjnej (PW, *ang. pulsed wave*) i fali ciągłej (CW, *ang. continuous wave*). W badaniach metodą PW i CW poszukiwano projekcji i ustawienia markera pozwalającego uzyskać kąt między wiązką ultradźwięków a osią strumienia przepływu krwi nie przekraczający 15 stopni. Odnotowywano najwyższy uzyskany wynik. Standardowy protokół badania, oparty na zasadach analizy segmentarnej, poszerzony był o dodatkowe parametry oceny prawej komory. Protokół ustalono w oparciu o obowiązujące zalecenia, wytyczne i opublikowane normy [20,74,134–136,138,139,164,263,264,281]. Oceniano w szczególności:

- w projekcji podmostkowej (SCV):
  - maksymalną (IVCmax) i minimalną (IVCmin) szerokość żyły głównej dolnej,
  - grubość ściany wolnej prawej komory (RVAW),
- w projekcji czterojamowej z nastawieniem na prawą komorę (4CV-RV, *ang. right ventricle focused four chamber view*):
  - maksymalny wymiar podłużny (RAmajor) i poprzeczny (RAminor) oraz powierzchnię przekroju prawego przedsionka (RAarea) na podstawie obrysu ręcznego, rys. 7A,

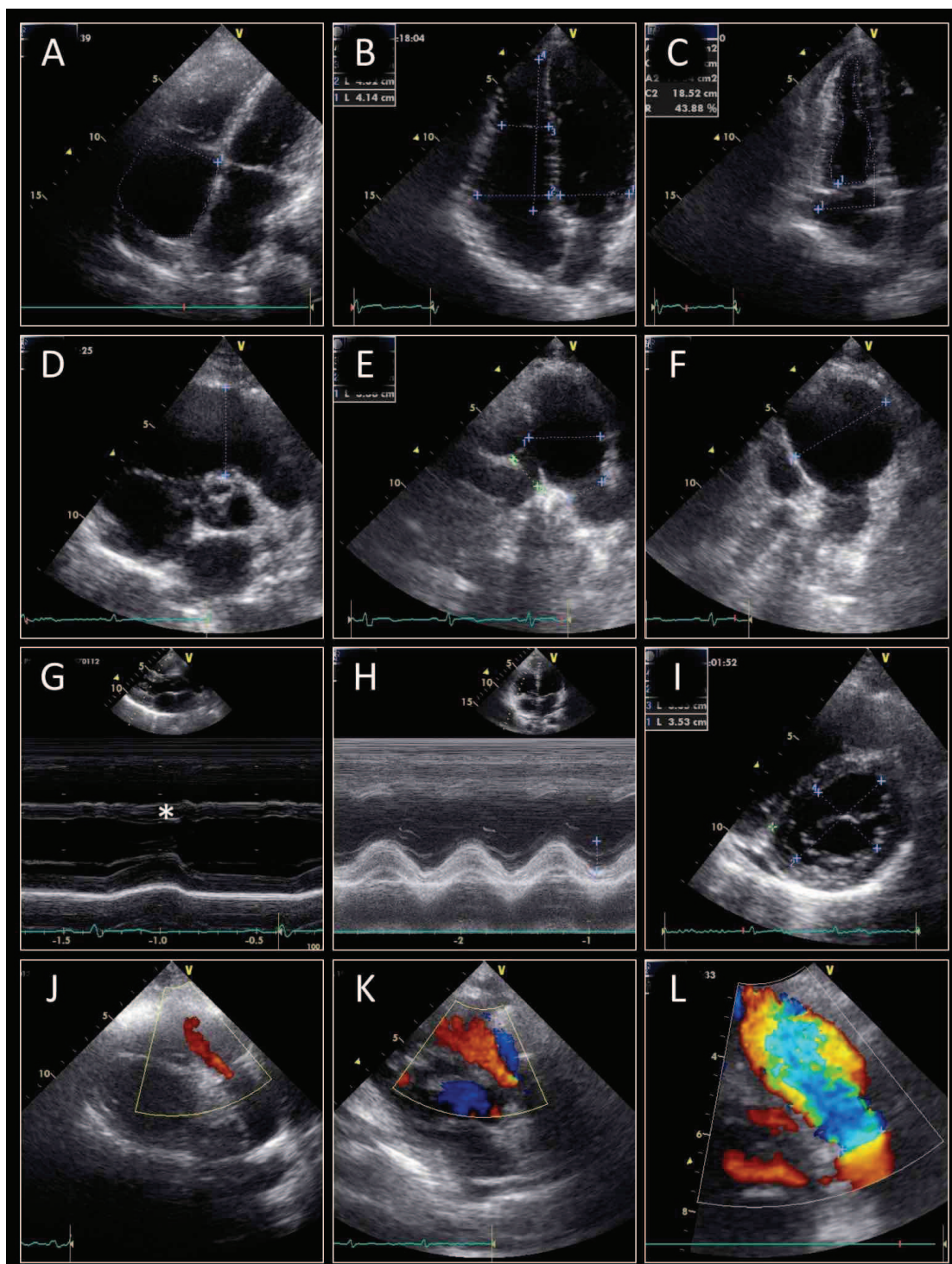
- wymiary prawej komory w rozkurczu: przypodstawny, czyli napływowy (RVd1), śródkomorowy (RVd2) oraz podłużny (RVd3), rys. 7B,
- powierzchnię przekroju prawej komory w rozkurczu (RVarea-d, *ang. right ventricular area in diastole*) i skurczu (RVarea-s, *ang. right ventricular area in systole*) na podstawie obrysu ręcznego, rys. 7C,
- amplitudę ruchu skurczowego płaszczyzny pierścienia trójdzielnego w obrazowaniu m-mode (TAPSE, *ang. tricuspid anular plane systolic excursion*), rys. 7H,
- w projekcji przymostkowej w osi długiej (PLAX):
  - rozkurczowy wymiar RVOT w obrazowaniu 2D (RVOT PLAX),
  - rozkurczowy wymiar RVOT w obrazowaniu m-mode w płaszczyźnie przekroju standardowej dla metody Teichholtz (RVOT M-mode),
  - ruch przegrody międzykomorowej (IVS) w obrazowaniu m-mode – objaw płaskiego lub paradoksalnego ruchu IVS, rys. 7G (gwiazdką oznaczono płaski ruch IVS),
  - wymiary lewej komory w obrazowaniu m-mode w rozkurczu (LVd) i skurczu (LVs): przegrody międzykomorowej (IVS), światła komory (D), ściany tylnej (PW); na tej podstawie obliczano frakcję wyrzutową lewej komory metodą Teichholtza,
- w projekcji przymostkowej w osi krótkiej (PSAX):
  - maksymalny rozkurczowy wymiar drogi odpływu z prawej komory (RVOT PSAX Prox) proksymalnie, rys. 7D,
  - maksymalny skurczowy wymiar drogi odpływu z prawej komory dystalnie, co odpowiada wymiarowi pierścienia PV (RVOT PSAX Dist),
  - maksymalny skurczowy wymiar pnia tętnicy płucnej (MPA) i obu gałęzi (LPA i RPA), rys. 7E
  - objaw litery D – spłaszczenia IVS w przekroju poprzecznym lewej komory w rozkurczu i skurczu,
  - wymiary światła LV (na poziomie szczytów płatków zastawki mitralnej) równoległy (D1) i prostopadły (D2) do IVS w rozkurczu i skurczu (LVd, LVs) konieczne do obliczenia rozkurczowego i skurczowego indeksu ekscentryczności LV (LVd Eci, LVs Eci), rys. 7I, wynik Eci interpretowano

następująco: poniżej 110% prawidłowy, 110 – 125% nieznacznie podwyższony,  $\geq 125\%$  znacząco podwyższony.

Metodą Dopplera oceniano:

- przepływ skurczowy przez zastawkę, pień i gałęzie tętnicy płucnej na podstawie badania metodą Dopplera kodowanego kolorem (CD) oraz Dopplera pulsacyjnego (PW), a w wybranych przypadkach Dopplera ciągłego (CW),
- falę niedomykalności zastawki tętnicy płucnej (PI) oraz przepływ rozkurczowy (wsteczny) przez pień i gałęzie tętnicy płucnej na podstawie badania metodą CD oraz PW, a w wybranych przypadkach CW. Ciężkość PI zgodnie z wytycznymi oceniano według:
  - skali stopniowej:
    - brak
    - łagodna (w tym fizjologiczna), rys. 7J
    - umiarkowana, rys. 7K
    - ciężka, rys. 7L
  - szerokość talii fali niedomykalności (PI vew, *ang. vena contracta width*), rys. 7L, z powodu braku zalecanych progów odcięcia, arbitralnie przyjęto następujące:
    - $\leq 0,3\text{cm}$  – wąska,
    - $0,3 - 0,6\text{cm}$  – pośrednia,
    - $> 0,6\text{cm}$  – szeroka,
  - długości strumienia fali niedomykalności od zastawki w głąb komory przy standardowych ustawieniach aparatu (PI długość),
- obecność przepływu wstecznego w pniu tętnicy płucnej i gałęziach – jako pośrednią miarę istotności hemodynamicznej niedomykalności zastawki tętnicy płucnej,
- obecność przepływu wirowego w tętnicy płucnej – charakteryzuje się jednoczesnym dwukierunkowym przepływem w czasie skurczu: przy zewnętrznej krzywiznie MPA krew płynie w kierunku dystalnym, a przy krzywiznie wewnętrznej – w kierunku proksymalnym (wstecznie), [79,220,244,279]

- przepływy przez pozostałe zastawki, tj. trójdzielną, aortalną i mitralną, oceniano analogicznie do oceny przepływu przez PV (wyłączając ocenę vcv i długości strumienia fali niedomykalności).



Rysunek 7. Metodyka badania echokardiograficznego. Metody pomiaru wybranych parametrów echokardiograficznych (A-I) oraz oceny stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej (J-L), opis w tekście.

Na podstawie uzyskanych pomiarów obliczano ponadto parametry pochodne (odpowiednie wzory przedstawiono poniżej):

- frakcja zmiany powierzchni prawej komory (FAC),
- indeks ekscentryczności lewej komory (Eci), przyjmując następujący podział
  - < 1,10 – prawidłowy
  - 1,10 – 1,25 – nieznacznie podwyższony
  - ≥ 1,25 – znacznie podwyższony
- maksymalne ciśnienie skurczowe w prawej komorze (RVSP) obliczano na podstawie pomiaru prędkości fali niedomykalności przez zastawkę trójdzielną (TI v max), jeżeli wielkość fali pozwalała uzyskać pełny obrys spektrum w badaniu metodą Dopplera ciągłego; założono że ciśnienie w RA wynosi 7 mmHg przy braku cech jego przeciążenia objętościowego.

$$RAvol = \frac{3}{8\pi} \left[ \frac{(RAarea)^2}{RAmajor} \right]$$

Równanie 4. Objętość prawego przedsionka.

$$FAC = \frac{RVarea - d - RVarea - s}{RVarea - d} * 100\%$$

Równanie 5. Frakcja zmiany powierzchni prawej komory.

$$Eci = \frac{D1}{D2} * 100\%$$

Równanie 6. Frakcja zmiany powierzchni prawej komory.

$$RVSP = 4 * TIvmax^2 + 7mmHg$$

Równanie 7. Ciśnienie w prawej komorze (RVSP) szacowane z fali niedomykalności zastawki trójdzielnej.

Uzyskane wyniki były kategoryzowane lub przeliczane na z-score (co opisano w rozdziale „Statystyka”) w oparciu o opublikowane zalecenia i normy, w szczególności:

- Cantinotti (2014 r.) [42]: RAmajor, RAminor, RAarea, RVd1, RVd2, RVd3, RVarea-d, RVarea-s;
- Koesteberger (2009 r.) [125]: TAPSE;
- Koesteberger (2009 r.) [124]: RVOT Prox;

- Kutty (2014 r.) [131]: IVC, RAV.
- Pettersen (2008 r.) [195]: RVOT M, RVOT Dist, MPA, LPA, RPA;
- Rudski (2010 r.) [218] lub Lang (2015 r.) [138]: IVCmax, RAmajor, RAminor, RAarea, RAV, RVd1, RVd2, RVd3, RVarea-d, RVarea-s, RVarea-d-indexed, RVOT Prox w PLAX, RVOT Dist w PSAX, RVOT Dist, TAPSE;

Stopień poszerzenia tętnicy płucnej (MPA) w oparciu o jej wymiar znormalizowany (MPA z-score) sklasyfikowano następująco:

- $\leq 1,65$  – norma,
- $1,65 - 3,00$  – poszerzenie,
- $> 3,00$  – tętniak.

#### **4.1.6. Rezonans magnetyczny serca**

Ze względu na skomplikowaną geometrię prawej komory i ograniczenia w jej obrazowaniu echokardiografią referencyjną metodą ilościowej oceny stopnia niedomykalności tętnicy płucnej oraz wielkości i funkcji prawej komory jest obecnie rezonans magnetyczny serca (MRI) [247]. Na podstawie wyników badania echokardiograficznego zakwalifikowano wybranych pacjentów do badania serca rezonansem magnetycznym. Kryterium kwalifikacyjnym była obecność fali niedomykalności co najmniej umiarkowanego stopnia. Badaniem MRI objęto wszystkich pacjentów z ciężką niedomykalnością i losowo wybraną połowę pacjentów z umiarkowaną niedomykalnością. Akwizycje obrazów wykonano na Tomografie MR 1,5 T Siemens Aera w sekwencjach cine SSFP, HASTE, TFE do badania przepływu (Q flow) oraz PSIR. Wszystkie badania były opisane przez jednego kardiologa z doświadczeniem w ocenie tą metodą. Użyto standardowych metod pomiaru. Oceniano następujące parametry dla prawej komory oraz struktur do niej przyległych:

- powierzchnia prawego przedsionka (RAA),
- wymiar prawej komory w części: napływowej (RVIT) i odpływowej (RVOT),
- objętość prawej komory w fazie: końcowo rozkurczowej (RVEDV) i końcowo skurczowej (RVESV) oraz objętość wyrzutową (RVSV), dla tych parametrów obliczano wartości znormalizowane (RVEDVI, RVESVI, RVSVI),



- frakcję wyrzutową (RVEF), obliczaną na podstawie RVEDV i RVESV,
- wymiar pnia tętnicy płucnej (MPA) i jej gałęzi (LPA i RPA),
- prędkość maksymalną przepływu w pniu tętnicy płucnej (MPA v max),
- objętości przepływu w tętnicy płucnej: wprzód (MPA FV), wstecz (MPA RV) oraz wprzód netto (MPA NFV),
- na podstawie MPA RV i MPA FV obliczano frakcję niedomykalności (MPA RF),
- minutowy przepływ przez tętnicę płucną, czyli efektywny rzut prawej komory (MPA AF).

Do kategoryzacji wyników użyto norm dostosowanych do wieku i płci, indeksowanych do BSA [8,117]. Dla oceny stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej przyjęto następujące kryteria:

- łagodna – MPA RF < 30%,
- umiarkowana – MPA RF 30 – 40%,
- ciężka – MPA RF > 40%.

#### **4.1.7. Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej**

U wszystkich pacjentów próba wysiłkowa została przeprowadzona na bieżni ruchomej, według protokołu Bruce'a [35]. Wykorzystano zestaw Mortara z oprogramowaniem X-Scribe. Mierzono następujące parametry:

- HR początkową i maksymalną oraz osiągnięty procent limitu HR (limit HR obliczono ze wzoru 220-wiek pacjenta),
- HR po 1 minucie i 5 minutach odpoczynku,
- początkowe ciśnienie krwi w skurczu (SBP) i rozkurczu DBP (mmHg),
- maksymalne ciśnienie krwi w skurczu (SBP) i rozkurczu DBP (mmHg),
- maksymalne znormalizowane ciśnienie krwi w skurczu (SBP) i rozkurczu DBP (z-score),
- ciśnienie krwi w skurczu (SBP) i rozkurczu DBP (mmHg) po 1 minucie i 5 minutach odpoczynku,
- czas trwania wysiłku (min),
- szacunkowy METs ( $\text{kcal}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ ) – odczytywany przez oprogramowanie X-Scribe na podstawie tabel danych normatywnych.

Do interpretacji wyniku wykorzystano normy opublikowane przez Wessel (2001 r.) w odniesieniu do dzieci, przez Morris (1993 r.) do mężczyzn, a przez Gulati (2005 r.) do kobiet [92,175,272]. Ze względu na różnicę metodologii dostępnych źródeł danych normatywnych dla dzieci porównywano czas trwania wysiłku (wytrzymałość, *ang. endurance*), a dla dorosłych maksymalną osiągniętą wartość szacunkową METs. W oparciu o w/w normy obliczano dla tych parametrów „znormalizowany współczynnik wydolności fizycznej (z-score)”, stanowiący podstawę do dalszych porównań wyników próby wysiłkowej pomiędzy podgrupami różniącymi się wiekiem i płcią. Na tej podstawie obliczono:

- znormalizowane maksymalne ciśnienie krwi w skurczu (SBP) i rozkurczu (DBP),
- znormalizowany czas trwania wysiłku (dzieci),
- odsetek spodziewanego METs (pacjenci dorośli),
- znormalizowany szacunkowy METs (pacjenci dorośli),
- wskaźnik wydolności fizycznej stanowiący zestawienie znormalizowanych wartości czasu trwania wysiłku (dzieci) lub znormalizowanego szacunkowego METs (dorośli).

## **4.2. Analiza statystyczna**

Dane były gromadzone na dwóch standardowych formularzach (Załącznik 2 i 3), a następnie były kodowane w arkuszu kalkulacyjnym MS Excel 2008 oraz 2016.

Ze względu na heterogenność grupy co do płci, wieku, wagi i wzrostu wartości niektórych zmiennych ciągłych nie mogły zostać porównane w sposób bezpośredni. Wydolność fizyczna, czy wymiary serca wykazują zależność od wyżej wymienionych parametrów [240,50,231,233]. Wobec powyższego, konieczne było przekształcenie uzyskanych pomiarów w oparciu o opublikowane dane normatywne (normy) i wzory regresji. Część pomiarów w oparciu o normy progowe przekształcano na wartości dyskretne w skali nominalnej („prawidłowy - nieprawidłowy”) lub porządkowej (kategorie).

Alternatywnie obliczano wartości znormalizowane (z-score), tj. ilości odchyłeń standardowych (SD) od średniej. Normalizacja (standaryzacja) danych z wykorzystaniem poniższego równania (Równanie 8) wymaga znajomości średniej i

odchylenia standardowego badanej cechy w populacji wzorcowej (zdrowej), które odczytuje się z tabel.

$$z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

Równanie 8. Normalizacja (standaryzacja Z).

x - wartość zmierzona;  $\mu$  - średnia dla populacji;  $\sigma$  - odchylenie standardowe populacji.

Niektóre z użytych źródeł norm [42,195] dla obliczenia „z-score” zamiast średniej i odchylenia standardowego populacji wzorcowej podają wzory regresji, które stosuje się zamiast wyżej wymienionego równania (Równanie 8).

Uzyskane wartości standaryzacji stosowano w analizie statystycznej bezpośrednio lub przekształcano na wartości kategoryjne stosując następujące progi odcięcia:

Percentyl	Z-score	Wydolność fizyczna	Wymiar anatomiczny	Skala uproszczona
< 5	< -1,65	znacznie obniżona	bardzo mały/a	obniżony/a
< 10	< -1,25	obniżona	mały/a	normy/a
< 25	< -0,65	poniżej przeciętnej	nieco mniejszy/a	normy/a
25 - 75	-0,65 - 0,65	normalna	normalny/a	normy/a
> 75	> 0,65	powyżej przeciętnej	nieco poszerzony/a	normy/a
> 90	> 1,25	bardzo dobra	poszerzony/a	normy/a
> 95	> 1,65	wybitna	znacznie poszerzony/a	podwyższony/a

Tabela 1. Porównanie różnych form reprezentacji danych: percentyle, z-score oraz flagi opisowe.

Tak przygotowane dane poddano analizie statystycznej z użyciem programu SPSS16 oraz Wizard 1.8.

Dla opisanie wartości ciągłych o normalnym rozkładzie prawdopodobieństwa podano średnią arytmetyczną z odchyleniem standardowym ( $\bar{x} \pm SD$ ). W przypadkach zmiennych ciągłych o innym rozkładzie prawdopodobieństwa podano medianę i zakres (minimum - maksimum).

Do oceny zgodności z rozkładem normalnym stosowano test Shapiro-Wilka. Dla cech o rozkładzie normalnym stosowano testy parametryczne, natomiast jeśli nie potwierdzono normalności rozkładu stosowano testy nieparametryczne.

Zmianę w czasie badanej cechy oceniano testem t-Studenta dla zmiennych powiązanych (parametryczny) lub testem Wilcoxa (nieparametryczny). Dla porównania dwóch grup stosowano test t-Studenta dla wariancji homogenicznych lub

Welcha dla wariacji heterogenicznych (parametryczne) lub test Manna-Whitney'a (nieparametryczny). Przy porównaniu więcej niż dwóch grup w przypadku grup niezależnych lub pomiarów powtórzonych stosowano odpowiednio ANOVA lub ANOVA dla czynników wewnątrzgrupowych (testy parametryczne) oraz odpowiednio Kruskal-Wallis lub Friedman (nieparametryczne).

Korelację liniową między parametrami badano testem korelacji Pearsona (parametryczny), a jego statystyczną istotność testem z użyciem transformaty Fishera. Jako odpowiednik nieparametryczny, badający monotoniczność zależności, użyto korelacji Spearmana. Siłę korelacji określano zgodnie ze wskazówkami Mukaka [177].

Zmienne kategoryjne (w skali nominalnej lub porządkowej) opisano liczebnością oraz odsetkiem pacjentów w poszczególnych kategoriach (podgrupach). Zależność pomiędzy podgrupami dla zmiennych kategoryjnych oceniono testem Chi-kwadrat. Zmianę w czasie proporcji cechy dychotomicznej badano testem McNemar, jeśli były dwie obserwacje lub testem Cochran's Q, jeśli było obserwacji więcej.

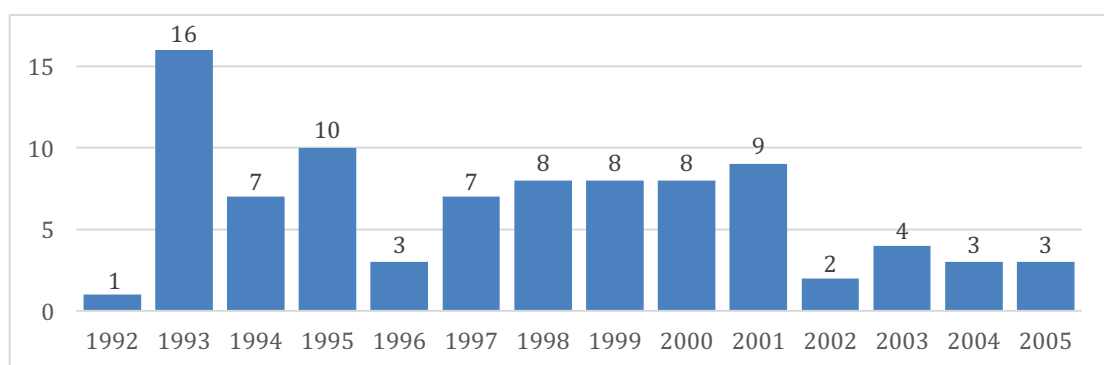
Stosowano przedział ufności (CI) 95%. Za poziom istotności statystycznej weryfikowanych hipotez przyjęto  $p < 0,05$ .

## 5. Wyniki

### 1. Analiza retrospektywna – grupa wyjściowa i końcowa

#### 5.1.1. Grupa wyjściowa

W latach 1992-2005 w Klinice Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Uniwersyteckiego Centrum Medycznego w Gdańsku wykonano łącznie 89 zabiegów plastyki balonowej zastawki pnia tętnicy płucnej (PBPV) u 84 pacjentów. Roczna liczba zabiegów wahała się w zakresie od 1 do 16, co przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 8. Liczba zabiegów PBPV w poszczególnych latach.

Mediana wieku pacjentów w dniu leczenia wynosiła 5,0 lat (zakres od 2 dni do 60 lat). Dorośli stanowili 15% leczonych ( $n = 13$ , z czego ośmiu powyżej 25 roku życia), noworodki 7% ( $n = 6$ ). Dziewczynek i kobiet było 50 (59%). Proporcja płci wynosiła (żeńska : męska) 1,5:1.

W grupie wyjściowej u ośmiu pacjentów (10%) stwierdzono zespół Noonan, a u jednego pacjenta (1%) zespół Williams. Ponadto u 3 pacjentów stwierdzono zespół wad genetycznych, co bliżej zostanie opisane w dalszej części pracy.

Badaniem końcowym objęto 56 pacjentów. Różnica w liczebności pomiędzy obiema grupami wynikała z przyczyn opisanych poniżej.

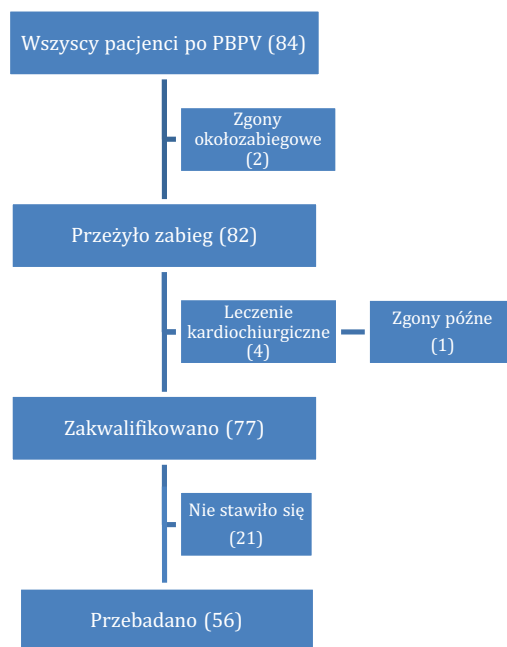
Wystąpiły dwa zgony okołozabiegowe w latach 1993 i 1995. Pierwszy dotyczył noworodka w 4. dobie życia z krytyczną postacią wady. W wyniku trudności z przejściem cewnikiem przez skrajnie zwężoną zastawkę, doszło do perforacji tętnicy płucnej i tamponady serca, prowadząc do zgonu w trakcie zabiegu. U drugiego pacjenta, niemowlaka w 66. dobie życia w wyjściowo ciężkim stanie ogólnym, podczas zabiegu doszło do bradykardii, a następnie nagłego zatrzymania krążenia i

niestabilności hemodynamicznej. Pacjenta przekazano na Oddział intensywnej terapii noworodka, gdzie pomimo wielokrotnych prób reanimacji, doszło do zgonu w pierwszej dobie po zabiegu. Badanie sekcyjne potwierdziło rozpoznanie ciężkiego – krytycznego zwężenia zastawki tętnicy płucnej oraz ujawniło zwłóknienie osierdza.

Stwierdzono jeden zgon odległy (20 lat po zabiegu) z przyczyn niekardiologicznych u dorosłego pacjenta obciążonego zespołem Noonan.

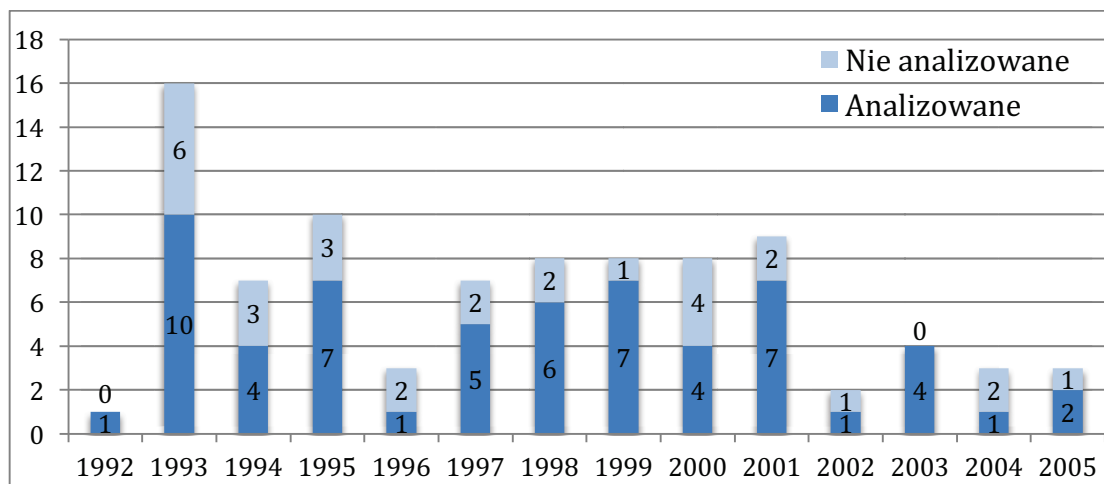
Z powodu niezadowalającego efektu PBPV, wynikającego z istotnej komponenty nadzastawkowej zwężenia, czterech pacjentów (5%), w tym jednego z rozpoznanym zespołem Williams, skierowano do leczenia kardiochirurgicznego. Leczenie kardiochirurgiczne był kryterium wykluczenia z badania końcowego ze względu na niezgodność typu anatomicznego zwężenia i ostatecznej metody leczenia z tematem pracy.

Na badanie końcowe nie stawiło się 21 pacjentów. Przyczynami niestawienia się było: brak odpowiedzi pacjenta (n = 19) i odmowa przyjazdu z powodu zmiany adresu zamieszkania (n = 2). Współczynnik odchodzenia z badania (*ang. attrition rate*) wynosił zatem 27%. Losy pacjentów przedstawiono na schemacie poniżej.



Rysunek 9. Schemat przedstawiający losy pacjentów po PBPV.

Poniższy wykres przedstawia roczny rozkład ilościowy zabiegów analizowanych i pominiętych w analizie końcowej z wyżej wymienionych przyczyn.



Rysunek 10. Całkowita liczba PBPV w poszczególnych latach.

Ciemną składową słupka stanowią pacjenci objęci badaniem końcowym, jasną – nie objęci badaniem końcowym.

### 5.1.2. Porównanie grupy wyjściowej i końcowej

Grupę końcową stanowiło pozostałych 56 pacjentów. Mediana wieku grupy końcowej wynosiła 3,7 lat (od 2 dni do 60 lat). Grupy wyjściowa i końcowa nie różniły się w sposób statystycznie istotny wiekiem w chwili przeprowadzenia zabiegu ( $p = 0,882$ ). Dorośli stanowili 16% populacji, płeć żeńska 59%, co również nie odróżniało tej grupy od grupy wyjściowej (odpowiednio  $p = 0,944$  i  $p = 0,990$ ). Szczegółowe porównanie przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Populacja	Średnia	SD	Mediana	Min. – Max.	p
Wyjściowa	9,55	12,40	4,97	0,01 – 59,96	0,882
Końcowa	9,41	13,80	3,69	0,01 – 59,96	

Tabela 2. Porównanie statystyk opisowych dla wieku populacji wyjściowej i końcowej.

Dane w latach.

Populacja	Wyjściowa	Końcowa	p
Ogółem	84 (100%)	56 (100%)	
Płeć			0,944
żeńska	49 (60%)	33 (59%)	
męska	34 (40%)	23 (41%)	
Kategoria wiekowa			0,990
dorośli	13 (15%)	9 (16%)	
dziecko	55 (65%)	37 (66%)	
niemowlę	10 (12%)	6 (11%)	
noworodek	6 (7%)	4 (7%)	

Tabela 3. Zestawienie porównawcze danych demograficznych grupy wyjściowej i końcowej.

Podano liczebność i odsetek podgrup oraz p dla porównania grup.

W grupie końcowej zespół Noonan występował u sześciu pacjentów (11%), a zespół Williams u żadnego. Zespoły wad genetycznych występowały u 3 pacjentów. Pod względem obecności zespołów genetycznych oraz zespołów wad wrodzonych grupa końcowa nie różniła się od wyjściowej w sposób istotny statystycznie.

### **5.1.3. Zwężenie zastawki tętnicy płucnej okresu noworodkowego**

U sześciu pacjentów z grupy wyjściowej rozpoznano w wieku noworodkowym ciężką lub krytyczną postać zwężenia zastawki tętnicy płucnej, wymagającą leczenia przed upływem 31. dnia życia. U dwóch była ona przewodozależną i włączono do leczenia prostaglandynę. Jak wcześniej wspomniano, w tej podgrupie wystąpił zgon okołozabiegowy i w grupie końcowej znalazło się pięcioro pacjentów z wyjściowo ciężkim (n = 4) lub krytycznym (n = 1) zwężeniem zastawki tętnicy płucnej okresu noworodkowego, których jako podgrupę analizowano łącznie.

### **5.1.4. Towarzyszące wady serca**

U ośmiu pacjentów (14%) stwierdzono również inne wady serca, tj. ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego (ASD II, n = 6), drożny przewód tętniczy (PDA, n = 1), zwężenie zastawki aortalnej (AS, n = 1), co przedstawiono w tabeli poniżej. Do interwencyjnego leczenia ASD II zostało zakwalifikowanych dwóch pacjentów, PDA - jeden. Zabiegi odbyły się w późniejszym terminie, podczas osobnej procedury, bez powikłań, z dobrym wynikiem bezpośrednim i odległym, co niweluje efekt hemodynamiczny tych wad w późniejszych badaniach kontrolnych. U pacjenta ze współistniejącym AS wystąpił zgon okołozabiegowy, nie wynikający z obecności wady towarzyszącej. U trzech pacjentów z wyjściowo nieistotnym hemodynamicznie ASD II, obserwowano spontanicznie ustąpienie wady, u jednego ubytek utrzymywał się, jednak pozostawał nieistotny hemodynamicznie. Pacjenci ci zostali włączeni do grupy końcowej na podstawie założenia, że wady (ASD II i PDA) wyjściowo nieistotne hemodynamicznie lub po skutecznym leczeniu nie mają znaczącego wpływu na stan hemodynamiczny układu krążenia oraz kondycję fizyczną i samopoczucie pacjenta [174,221].



LP	Wiek (lat)	Płeć	WWS	Leczenie wady towarzyszącej
65	13,16	K	ASD II	interwencyjne
86	6,37	M	ASD II	spontaniczne ustąpienie
28	23,37	M	ASD II	spontaniczne ustąpienie
24	16,14	K	ASD II	spontaniczne ustąpienie
51	12,99	K	ASD II	nie wymagane – wada śladowa
87	26,30	K	ASD II	interwencyjne
33	17,26	K	PDA	interwencyjne
29	0,18	M	AS	nie wymagane; zgon okołozabiegowy

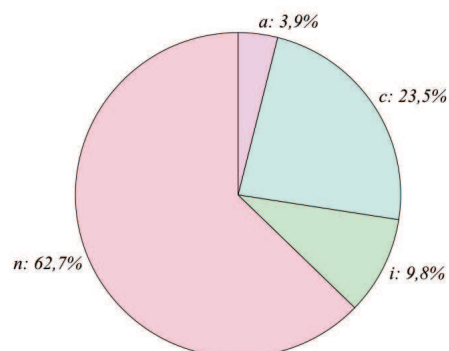
Tabela 4. Towarzyszące wady wrodzone serca.

K – kobieta, M – mężczyzna, pozostałe skróty w tekście.

## 5.2. Analiza retrospektywna – zabieg PBPV oraz parametry bezpośrednio z nim związane

### 5.2.1. Rozpoznanie zwężenia zastawki tętnicy płucnej

W przypadku większości pacjentów (63%) rozpoznanie zwężenia zastawki tętnicy płucnej zostało postawione bezpośrednio po porodzie. Główną przyczyną skierowania na badanie echokardiograficzne był szmer nad sercem.

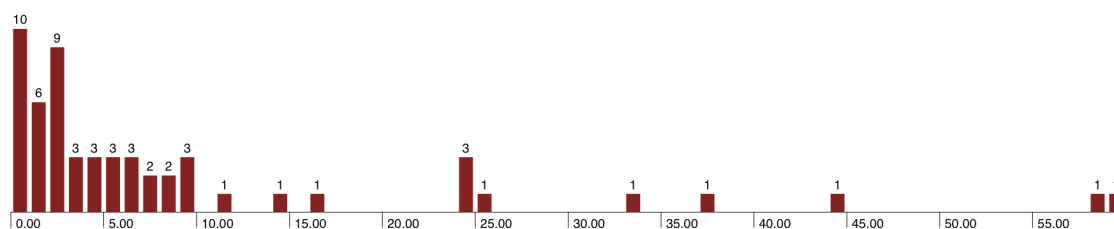


Rysunek 11. Okres rozwojowy w chwili postawienia diagnozy.

n – noworodek, i – niemowlę, c – dziecko, a - dorosły

### 5.2.2. Stan pacjenta i parametry antropometryczne przez zabiegiem

W dniu zabiegu dwa noworodki wymagające leczenia prostaglandyną były w stanie ogólnym średnim, stan pozostałych pacjentów był dobry. Ponad połowa zabiegów została wykonana u dzieci poniżej 4 roku życia, na co wskazuje wartość mediany wieku pacjentów przed zabiegiem. Poniżej przedstawiono histogram wieku w dniu zabiegu oraz szczegółowe parametry antropomorficzne w zestawieniu tabelarycznym.



Rysunek 12. Rozkład wieku pacjentów w dniu zabiegu.

	Średnia	SD	Mediana	Min. – Max.
Wiek (lata)	9,41	13,80	3,69	0,01 – 59,96
Wzrost (cm)	108,96	36,04	100,00	50,00 – 187,00
Waga (kg)	25,00	23,68	15,75	3,00 – 100,00
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	17,33	5,29	16,26	9,94 – 40,06
Wzrost (z-score)	-0,12	1,55	-0,49	-3,34 – 3,67
Waga (z-score)	-0,04	1,61	-0,23	-4,32 – 5,95
BMI (z-score)	-0,04	2,02	-0,18	-5,04 – 7,77

Tabela 5. Parametry antropometryczne pacjentów bezpośrednio przed zabiegiem.

Obecność i nasilenie analizowanej wady nie miało wpływu na występowanie niedoboru masy ciała w dniu zabiegu. Taki stan obserwowano jedynie u pacjentów z istotnymi obciążeniami dodatkowymi (wielowadzie), co szczegółowo opisano w dalszej części pracy.

Bezpośrednio przed zabiegiem charakterystyka szmeru skurczowego wskazywała na przewagę szmerów głośnych, tj. 3/6 (54%) i 4/6 (39%) w skali Levina. Jednocześnie nie odnotowano przed zabiegiem obecności szmerów rozkurczowych.

### 5.2.3. Badanie radiologiczne

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono liczebność i częstość występowania określonych objawów radiologicznych związanych z omawianą wadą. Kardiomegalia, czyli poszerzenie sylwetki serca w obrazie RTG (w projekcji AP lub PA), opisano u około jednej trzeciej pacjentów. Powiększenie RV (w projekcji bocznej) również występowało u jednej trzeciej pacjentów. U około połowy opisano poszerzenie pnia tętnicy płucnej. Indeks sercowo-płucny przekraczał normę dla wieku (0,55 dla noworodka i 0,5 dla pozostałych pacjentów) u połowy pacjentów, mediana wynosiła 0,51 (0,40 – 0,56).

	n (%)
Powiększenie sylwetki serca	17 (35%)
Poszerzenie PA	26 (54%)
Powiększenie RV	18 (38%)

Tabela 6. Zmiany w RTG w projekcji AP lub PA i bocznej przed zabiegiem, liczebność i częstość.

#### 5.2.4. Badanie elektrokardiograficzne

U wszystkich pacjentów przed zabiegiem opisano miarowy rytm zatokowy bez cech zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego. Prawogram i cechy przerostu prawej komory występowały u ponad połowy pacjentów. Zestawienie pozostałych wyników badania EKG przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

	n (%)
<b>Oś serca</b>	
Normogram	18 (35%)
Prawogram	32 (62%)
Lewogram	1 (2%)
Oś skrajna	1 (2%)
<b>Cechy przerostu prawej komory</b>	
Obecne	33 (63%)

Tabela 7. Zestawienie wyników badania EKG przed zabiegiem.

Podano liczebność i częstość występowania zmian u pacjentów wg kategorii.

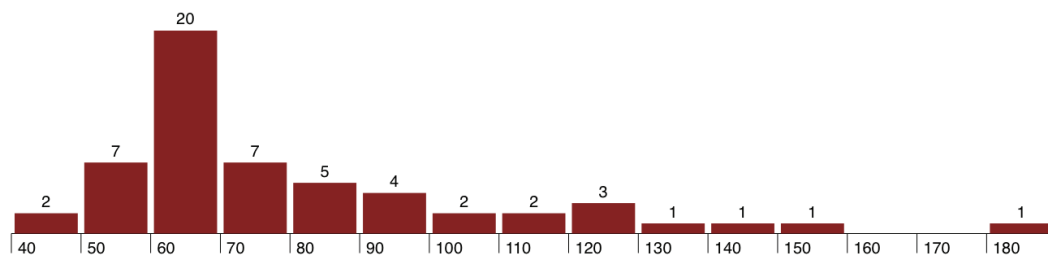
#### 5.2.5. Parametry echokardiograficzne przed zabiegiem i dzień po

Najważniejszym parametrem charakteryzującym ciężkość zwężenia zastawki tętnicy płucnej jest gradient ciśnienia. Jego mediana przed zabiegiem wynosiła 67 mmHg (40 – 182 mmHg), natomiast po zabiegu 31 mmHg (13 – 122 mmHg). Wymiar pierścienia zastawki ma przede wszystkim znaczenie dla doboru odpowiedniego cewnika balowego, co omówiono w dalszej części opracowania. Wartości dla tych paramentów przedstawiono w poniższej tabeli.

	Średnia	SD	Mediana	Min. – Max.
PG met. Dopplera przed (mmHg)	78,7	29,2	67	40 – 182
PG met. Dopplera po (mmHg)	38,8	25,8	31	13 – 122
PG met. Dopplera zmiana (mmHg)	41,3	20,2	40	0 – 90
Średnica pierścienia PV (cm)	1,49	0,45	1,50	0,65 – 2,41
Średnica pierścienia PV (z-score)	-0,01	0,75	0,25	-1,53 – 1,21

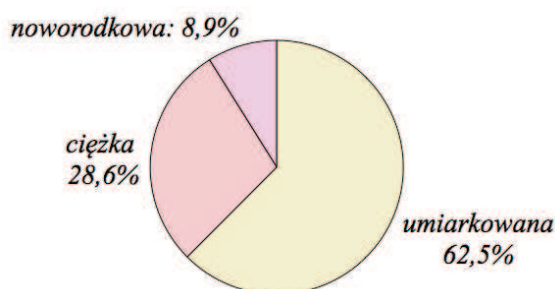
Tabela 8. Gradient ciśnienia (PG) przed i bezpośrednio po zabiegu oraz średnica pierścienia zastawki w badaniu echokardiograficznym (met. – metodą).

Wartości gradientu chwilowego (pomiar metodą Dopplera) przed zabiegiem nie miały rozkładu normalnego i wykazywały znaczną prawoskośność oraz występowanie pojedynczych, znacznie odstających wartości. Przedstawiono to na poniższym histogramie (Rysunek 13).



Rysunek 13. Rozkład wyjściowego gradientu metodą Dopplera przez zastawkę tętnicy płucnej.

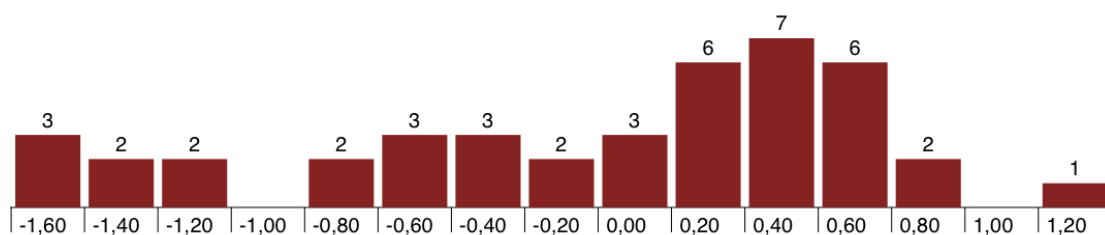
Na podstawie stwierdzonego w badaniu Dopplera gradientu ciśnienia przez zastawkę płucną przed zabiegiem 35 pacjentów (62%) spełniało kryterium umiarkowanego zwężenia, a siedemnastu (29%) ciężkiego. U pięciu noworodków (9%) rozpoznano ciężkie lub krytyczne zwężenie zastawki płucnej, przedstawiono to graficznie poniżej (Rysunek 14).



Rysunek 14. Rozkład odsetkowy pacjentów wg ciężkości zwężenia zastawki płucnej.

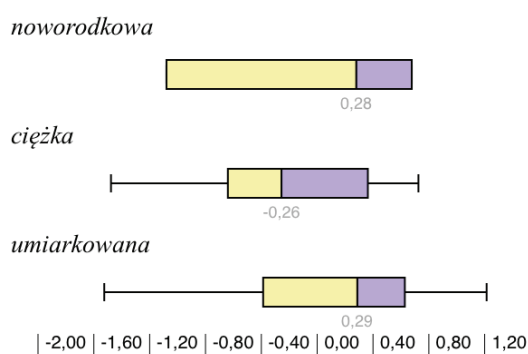
Obecność dysplastycznej zastawki tętnicy płucnej stwierdzono u 17 (30%) pacjentów. W analizie statystycznej nie wykazano jednak zależności między budową zastawki a ciężkością wady ( $p = 0,127$ ). Nie stwierdzono również istotnej statystycznie zależności między ciężkością wady a głośnością szmeru ( $p = 0,362$ ).

Stosując normy opublikowane przez Pettersena [195] dokonano normalizacji wymiaru pierścienia zastawki tętnicy płucnej uzyskując średnią wartości z-score równą  $-0,01 \pm 0,75$  (zakres:  $-1,5 - 1,2$ ). Oznacza to, że grupa badana pod względem tego parametru nie różniła od populacji normalnej oraz że nie było w niej pacjentów z hipoplazją pierścienia PV. Rozkład z-score średnicy pierścienia PV przedstawia histogram poniżej (Rysunek 15).



Rysunek 15. Znormalizowany wymiar pierścienia zastawki tętnicy płucnej (z-score).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w wartości z-score dla wymiaru pierścienia PV w zależności od ciężkości wady ( $p = 0,490$ ), co przedstawiono poniżej (Rysunek 16).



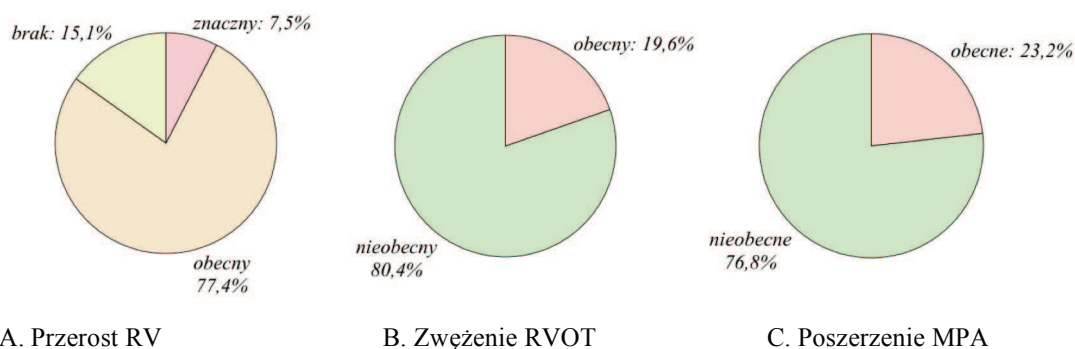
Rysunek 16. Znormalizowany wymiar pierścienia zastawki płucnej (z-score) w zależności od ciężkości wady.

Porównując gradienty mierzone metodą Dopplera dzień przed i dzień po zabiegu zarejestrowano istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ) spadek z poziomu 67 mmHg do 31 mmHg. Mediana różnicy gradientów przed i po wynosiła 40 mmHg (0 – 90 mmHg). Pacjenci z wyjściowo ciężkim zwężeniem w porównaniu do pacjentów z umiarkowanym w echokardiograficznej ocenie bezpośredniego wyniku leczenia mieli istotnie wyższy gradient przez zastawkowy ( $p = 0,002$ ). Mediany gradientów mierzonych metodą dopplerowską w tych podgrupach wynosiły odpowiednio 43,5 mmHg (14 – 122 mmHg) vs 30 mmHg (13 – 64 mmHg). Te podgrupy różniły się również znamienne odsetkiem pacjentów, którzy w ocenie bezpośredniej osiągnęli optymalny wynik leczenia (gradient poniżej 36 mmHg). Dla podgrupy z ciężkim zwężeniem wynosił on 25%, a z umiarkowanym 80% ( $p < 0,001$ ).

### 5.2.6. Parametry związane z cewnikowaniem serca oraz zabiegiem

Na podstawie obrazu wentrykulografii prawokomorowej oraz arteriografii tętnicy płucnej rozpoznano cechy przerostu prawej komory u 41 (85%) pacjentów (z czego u 4 tj. 7% w stopniu znacznym), zwężenia drogi wypływu z prawej komory

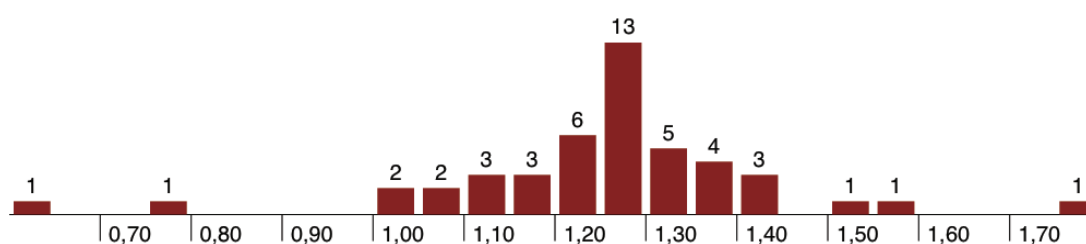
(20%) i poszerzenia tętnicy płucnej (23%), czego częstość występowania przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 17. Częstość występowania zmian opisywanych w cewnikowaniu serca.

A. obecność cech przerostu prawej komory w wentrykulografii, B. obecność zwężenia drogi wypływu z prawej komory, C. obecność poszerzenia pnia tętnicy płucnej.

Do zabiegu balonoplastyki użyto czterech typów cewników balonowych: najczęściej (74%) TyShak, jednak we wcześniejszych latach również Shneider Trefoil i Monofoil oraz Balt. Porównano wymiar pierścienia zastawki tętnicy płucnej zmierzonego echokardiograficznie do średnicy balonu (BAR, *ang. baloon-to-anulus ratio*). Jeżeli użyto dwóch balonów, brano pod uwagę średnicę większego. Średnia dla BAR wynosiła  $1,25 \pm 0,18$ . Zwraca uwagę mała zmienność BAR. Jak wynika z poniższego histogramu jedynie w dwóch przypadkach użyto balonu, dla którego BAR wynosił poniżej 1,0 i w trzech przypadkach ponad 1,4. Wyniki pomiarów i obliczonej proporcji średnicy pierścienia i balonu (BAR) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 9).



Rysunek 18. Rozkład współczynnika średnicy balonu i pierścienia zastawki płucnej (BAR)

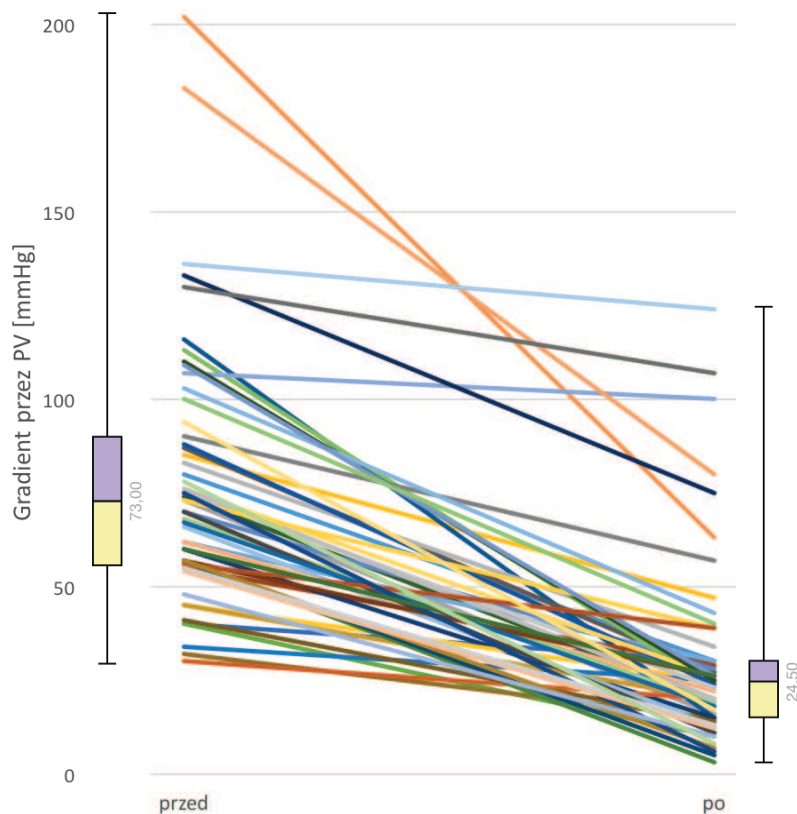
Zarówno przed, jak i po plastyce balonowej zmierzono ciśnienie krwi w prawej komorze i tętnicy płucnej (metodą bezpośrednią) i obliczono gradient szczytowy (*ang. peak-to-peak gradient*), różnicę gradientów oraz procentowy spadek gradientu.

	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
RV SBP przed (mmHg)	97,2	34,2	90	53 – 217
PA SBP przed (mmHg)	19,8	6,9	19	7 – 38
PV PG przed (mmHg)	77,3	34,5	73	30 – 202
RV SBP po (mmHg)	52,0	26,7	45	25 – 141
PA SBP po (mmHg)	21,1	5,7	20	10 – 40
PV PG po (mmHg)	30,1	25,4	24,5	3 – 124
Redukcja PG (mmHg)	48,1	25,9	49	7 – 139
Redukcja PG (%)	61,2	21,2	67	7 – 95
Pierścień PV średnica (cm)	1,40	0,47	1,35	5,5 – 2,3
Balon - średnica (cm)	1,87	0,54	2,00	1 – 3,2
BAR	1,25	0,18	1,26	0,65 – 1,79
Czas skopi (min)	8,7	3,8	6,9	5,4 – 17,8

Tabela 9. Parametry uzyskane podczas cewnikowania serca i zabiegu PBPV. RV - prawa komora, PA - tętnica płucna, PV - zastawka płucna, SBP - skurczowe ciśnienie krwi, PG – gradient ciśnień.

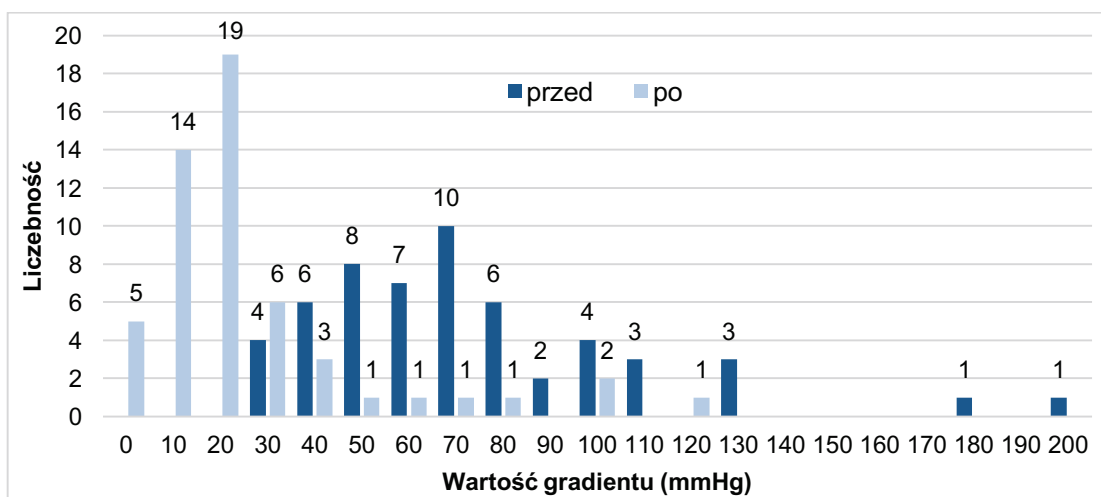
Maksymalne ciśnienie skurczowe w RV wynosiło przed i po zabiegu odpowiednio 90 mmHg (53 – 217 mmHg) i 45 mmHg (25 – 141 mmHg). Spadek był statystycznie istotny ( $p < 0,001$ ). Ciśnienie w PA wzrosło przeciętnie o 1 mmHg, jednak była to zmiana również istotna statystycznie ( $p = 0,043$ ).

Gradient zmienił się z wyjściowego 73 mmHg (30 – 202 mmHg) na 24,5 mmHg (3 – 124 mmHg) po zabiegu, co było zmianą istotną statystycznie ( $p < 0,001$ ) – Rysunek 19 (poniżej).



Rysunek 19. Zmiana szczytowego gradientu ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej (mmHg). Linie przedstawiają wartości przed i po ostatecznym zabiegu dla poszczególnych pacjentów, wartości podane przy wykresach pudełkowych reprezentują mediany.

Poniższy histogram (Rysunek 20) przedstawia rozkłady gradientów szczytowych w cewnikowaniu przed i po zabiegu.



Rysunek 20. Histogram rozkładu gradientu szczytowego przez zastawkę tętnicy płucnej bezpośrednio przed i po zabiegu.

Wielkość spadku gradientu wyrażona w wartościach faktycznych (mmHg) była tym większa, im większy był gradient wyjściowy ( $r = 0,677$ ,  $p < 0,001$ ). Jednocześnie



im większy był gradient wyjściowy, tym większy był gradient końcowy (resztkowy), a zależność była istotna statystycznie ( $r = 0,659$ ,  $p < 0,001$ ). Pod względem wyniku bezpośredniego pacjenci z wyjściowo ciężkim zwężeniem istotnie różnili się od pacjentów ze zwężeniem umiarkowanym ( $p < 0,001$ ) – mediany gradientów szczytowych wynosiły odpowiednio 39,5 mmHg (15 – 124 mmHg) vs 20 mmHg (3 – 43 mmHg).

Procentowy spadek gradientu (w stosunku do gradientu wyjściowego) wyniósł 67% (7 – 95%). Spadek wyrażony procentowo nie zależał od gradientu wyjściowego ( $p = 0,569$ ) ani od wyjściowego stopnia ciężkości wady ( $p = 0,079$ ).

Dokonano analizy zależności obecności cech przerostu prawej komory i wyjściowego ciśnienia w prawej komorze oraz gradientu przez zastawkę tętnicy płucnej. Stwierdzono, że mediana ciśnienia w pomiarze bezpośrednim podczas cewnikowania serca w prawej komorze u pacjentów bez cech przerostu wynosiła 71,5 mmHg (55 mmHg – 86 mmHg) a z obecnym przerostem 94 mmHg (53 mmHg – 170 mmHg) i była to różnica znamionna ( $p = 0,004$ ). Pacjenci u których opisano znaczny przerost mieli medianę ciśnienia w prawej komorze 168 mmHg (126 mmHg – 217 mmHg) i różnili się znamionnie od pozostałych pacjentów z łagodniejszymi cechami przerostu prawej komory ( $p < 0,001$ ). Podobne różnice stwierdzono w odniesieniu do gradientów szczytowych zarówno przed jak i po plastyce. Mediana gradientu szczytowego w pomiarze bezpośrednim podczas cewnikowania serca przed plastyką w podgrupie bez przerostu wynosiła 50 mmHg (30 mmHg – 68 mmHg), w podgrupie z przerostem 75,5 mmHg (40 mmHg – 136 mmHg), a w podgrupie ze znacznym przerostem 156,5 mmHg (100 mmHg – 202 mmHg). Porównując podgrupę pierwszą z drugą i drugą z trzecią stwierdzono znamienne różnice (dla obu  $p < 0,001$ ). Natomiast mediana gradientu szczytowego po plastyce w podgrupie bez przerostu wynosiła 17 mmHg (5 mmHg – 25 mmHg), w podgrupie z przerostem 26 mmHg (3 mmHg – 124 mmHg), a w podgrupie ze znacznym przerostem 71,5 mmHg (25 mmHg – 107 mmHg). Porównując podgrupę pierwszą z drugą i drugą z trzecią stwierdzono znamienne różnice (odpowiednio  $p = 0,023$  i  $p = 0,037$ ).

Podobne, również znamienne zależności między obecnością przerostu prawej komory i gradientu resztkowego stwierdzono dla pomiarów gradientu metodą dopplerowską ( $p = 0,003$ ). Ponadto stwierdzano znamionną różnicę w proporcji pacjentów którzy nie osiągnęli optymalnego wyniku leczenia w ocenie bezpośredniej.

W podgrupie bez przerostu wynosił on 0%, z obecnym przerostem 41%, a ze znacznym przerostem 100%. Porównując podgrupę pierwszą z drugą i drugą z trzecią stwierdzono znamienne różnice (odpowiednio  $p = 0,027$  i  $p = 0,023$ ).

Nie stwierdzono zależności między wiekiem, wzrostem, wagą, BMI, wielkością pierścienia (wartości rzeczywiste i znormalizowane), ani budową płatków zastawki (dysplastyczność) a wynikiem bezpośrednim zabiegu PBPV (zarówno w ocenie inwazyjnej, jak i echokardiograficznej).

Czas skopi rentgenowskiej wynosił średnio 8,7min i mieścił się w przedziale 5,4 – 17,8 min. Nie stwierdzono występowania powikłań innych niż opisane w sekcji „śmiertelność”.

### **5.2.7. Pacjenci leczeni dwukrotnie lub skierowani do leczenia kardiologicznego**

Niezadowolający efekt zabiegu będący wskazaniem do jego powtórzenia dotyczył czterech pacjentów (7%) pierwotnie leczonych w wieku 1 miesiąc – 7 lat. Wyjściowy gradient szczytowy mieścił się w przedziale 70 – 253 mmHg, a po pierwszym zabiegu 40 – 174 mmHg. BAR przy pierwszym zabiegu wynosił 1,25 – 1,50. Podczas drugiego zabiegu wyjściowy gradient szczytowy mieścił się w przedziale 32 – 88 mmHg, a ostatecznie 15 – 25 mmHg. BAR przy drugim zabiegu wynosił 1,25 – 1,33. Odstęp czasu pomiędzy zabiegami wynosił między 1 miesiąc a 4,4 roku. U żadnego z tych pacjentów nie opisano dysplastycznej budowy zastawki i tylko jeden z nich był obciążony zespołem Noonan. Dane przedstawione w analizie ogólnej dotyczą drugiego zabiegu, jeśli przeprowadzono dwa.

Z powodu istotnej komponenty nadzastawkowej ujawnionej w czasie zabiegu i uniemożliwiającej osiągnięcie dobrych efektów leczenia omawianą metodą, 4 z 84 pacjentów (5%) (z czego jeden z zespołem Williams) skierowano ostatecznie do leczenia kardiologicznego.

### **5.2.8. Zgodność parametrów echokardiograficznych i cewnikowania serca**

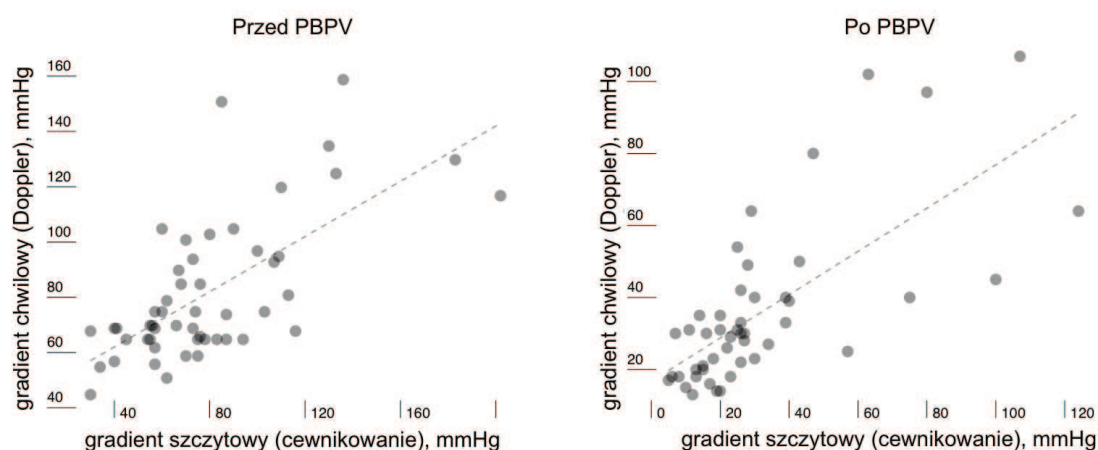
Z uwagi na różnice w metodzie pomiarów istnieją rozbieżności w wynikach badania echokardiograficznego i cewnikowania serca. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono porównanie pomiarów echokardiograficznych wykonanych dzień przed i dzień po zabiegu z pomiarami wykonanym w trakcie cewnikowania bezpośrednio

przed i po zabiegu. Różnica była istotna statystycznie jedynie dla porównania gradientów po zabiegu ( $p = 0,004$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do gradientu przed i zmiany gradientu oraz średnicy pierścienia.

Średnia $\pm$ SD	ECHO	Angiografia	p
Gradient przed (mmHg)	67 (40 – 182)	73 (30 – 202)	0,717
Gradient po (mmHg)	31 (31 – 122)	24,5 (3 – 124)	<b>0,004</b>
Gradient zmiana (mmHg)	40 (0 – 90)	49 (7 – 139)	0,174
Średnica pierścienia PV (cm)	1,49 $\pm$ 0,45	1,40 $\pm$ 0,47	0,415

Tabela 10. Porównanie pomiarów echokardiograficznych i angiograficznych związanych z zabiegiem PBPV.

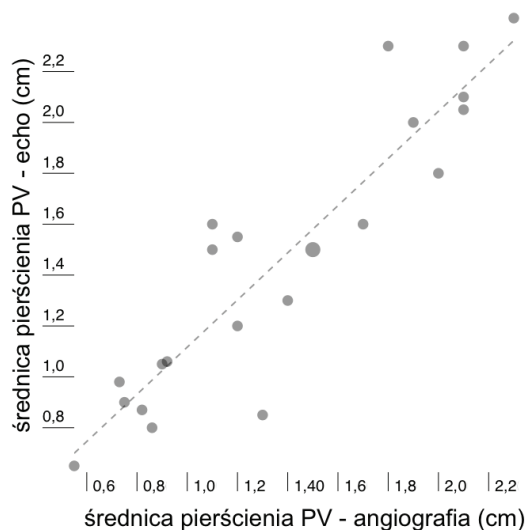
Poniższe wykresy (Rysunek 21) przedstawiają korelację między gradientem ciśnienia mierzonym obiema metodami. Zarówno dla wartości przed, jak i po zabiegu uzyskano silną korelację dodatnią ( $r$  równe odpowiednio 0,674 i 0,708, dla obu  $p < 0,001$ ).



Rysunek 21. Korelacje między pomiarem gradientu ciśnienia metodą Dopplera i w cewnikowaniu. Przed zabiegiem – po lewej, po zabiegu – po prawej.

Pomimo obecności korelacji pomiędzy pomiarami gradientu różnymi metodami, bliższa analiza powyższych wykresów wskazuje, że dla poszczególnych przypadków różnice mogą być znaczące, zwłaszcza dla wyższych wartości gradientów ciśnień.

Stwierdzono silną korelację dodatnią (bardzo dobra zgodność) między średnicą pierścienia w pomiarze echokardiograficznym i angiograficznym ( $r = 0,914$ ,  $p < 0,001$ ), co zilustrowano na poniższym wykresie (Rysunek 22).



Rysunek 22. Porównanie średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej wg dwóch metod pomiaru. Pomiar echokardiograficzny – oś pionowa i pomiar w cewnikowaniu serca – oś pozioma.

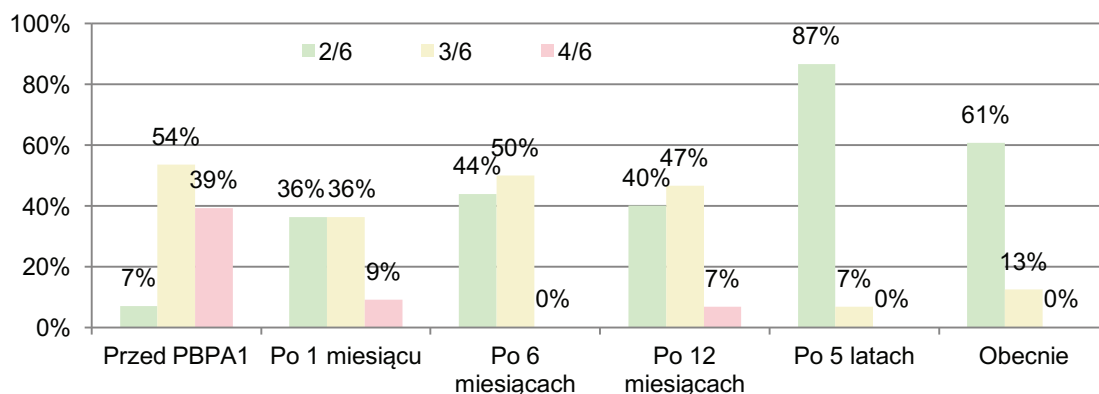
### 5.3. Wyniki obserwacji krótko i średnioterminowej - zmiana wybranych parametrów w czasie

#### 5.3.1. Informacje ogólne

W okresie obserwacji krótkoterminowej pacjenci byli zwykle badani kontrolnie 3 – 4 razy. Badania odbywały się po około jednym, trzech, sześciu i dwunastu miesiącach od zabiegu. Okres obserwacji średnioterminowej, tj. od ostatniego zabiegu do ostatniej rutynowej kontroli ambulatoryjnej wynosił średnio  $10,01 \pm 4,09$  lat (od 1,78 do 18,15 lat).

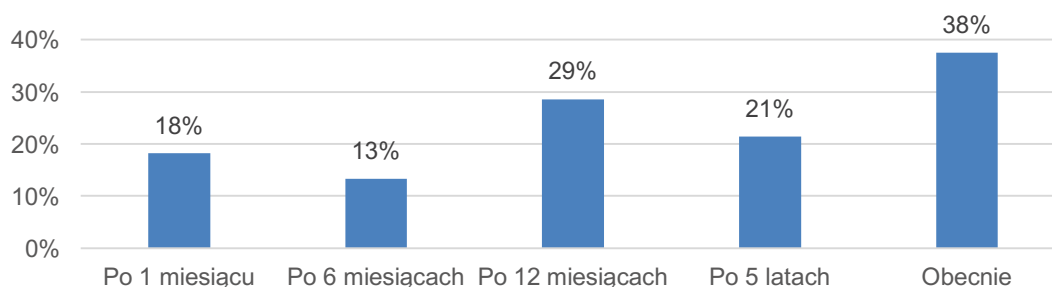
#### 5.3.2. Zmiana charakteru szmeru w czasie obserwacji

Z biegiem czasu częstość występowania szmeru bardzo głośnego (4/6 w skali Levina) z wyjściowego, tj. przed zabiegiem, poziomu 39% spada do zera w badaniu po pięciu latach. Częstość szmeru głośnego (3/6) spada z 54% do 13%. W późniejszych badaniach wyraźnie dominują szmery o umiarkowanej głośności (2/6) i ciche (1/6). Poniżej przedstawiono to w formie graficznej (Rysunek 23).



Rysunek 23. Zmiana charakteru szmeru skurczowego w czasie obserwacji – głośność w skali Levina 0-6, szmery ciche pominięto dla przejrzystości.

Szmery rozkurczowe nad zastawkami naczyniowymi świadczą o ich niedomykalności. W przebiegu PBPV może dojść do uszkodzenia zastawki lub osłabienia jej struktury i w efekcie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. Wśród badanych pacjentów częstość występowania szmeru rozkurczowego nad zastawką tętnicy płucnej miała tendencję wzrostową, co przedstawia poniższy wykres.



Rysunek 24. Zmiana częstości występowania szmeru rozkurczowego w czasie obserwacji.

W ostatnim badaniu częstość występowania szmeru rozkurczowego korelowała z wielkością fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej wyrażonej metodą subiektywną (stopniową) oraz jako szerokość talii fali niedomykalności (*vcw*, *ang. vena contracta width*). Różnice te były istotne statystycznie – odpowiednio  $p = 0,044$  i  $p = 0,002$ .

### 5.3.3. Parametry echokardiograficzne w obserwacji krótko i średnioterminowej

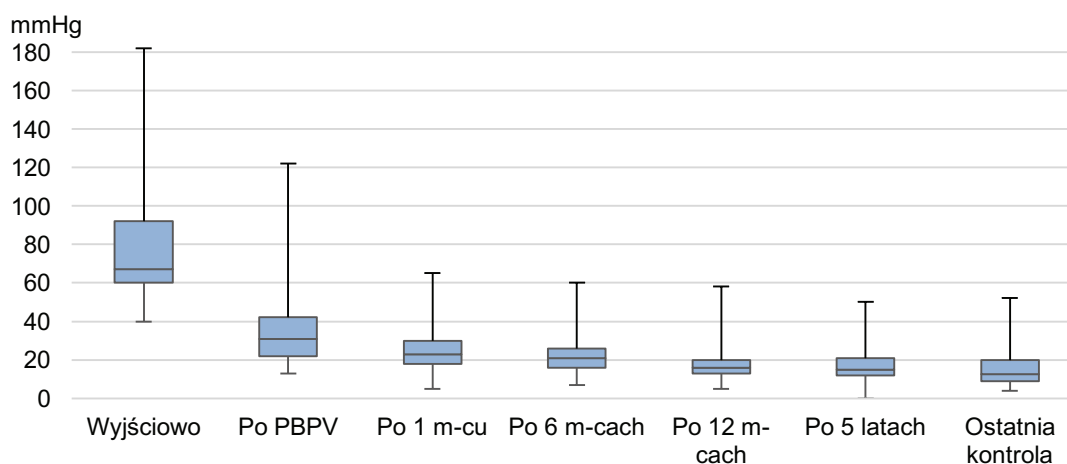
Poniżej zaprezentowane dane opisują zmiany w czasie gradientu w wyniku zabiegu oraz w późniejszej obserwacji krótko- i średnioterminowej. „Ostatnia kontrola rutynowa” to ostatnie wykonane badanie w ramach rutynowych kontroli

ambulatoryjnych, które objęto analizą retrospektywną. Końcowe badanie kontrolne, wykonane przez autora opracowania, zostało opisane w dalszej części opracowania. W ostatniej kolumnie podano odsetek pacjentów o gradiencie wyższym niż 36 mmHg ( $v_{max} = 3\text{m/s}$ ) w poszczególnych okresach obserwacji. Przyjęty próg suboptymalnego wyniku leczenia odpowiada co najmniej łagodnemu zwężeniu tętnicy płucnej.

<b>Czas badania</b>	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>	<b>PG &gt; 36 mmHg</b>
Przed PBPV	78,7	29,2	67	40 – 182	100%
Po 1 dniu	38,8	25,8	31	13 – 122	36%
Po 1 miesiącu	24,6	11,0	23	5 – 65	18%
Po 6 miesiącach	22,3	9,9	21	7 – 60	9%
Po 12 miesiącach	19,3	10,3	16	5 – 58	7%
Po 5 latach	17,3	9,6	15	0 – 50	7%
Ostatnia kontrola rutynowa	15,2	9,0	12	4 – 52	5%
Zmiana gradientu po PBPV	41,3	20,2	40	0 – 90	-
Zmiana gradientu w obserwacji średnioterminowej	21,5	23,3	16	0 – 95	-

Tabela 11. Gradient ciśnienia (mmHg) przez zastawkę tętnicy płucnej szacowany metodą Dopplera w badaniu echokardiograficznym przed zabiegiem PBPV oraz w obserwacji średnioterminowej. W ostatniej kolumnie podano odsetek pacjentów o gradiencie wyższym niż 36 mmHg w poszczególnych okresach obserwacji.

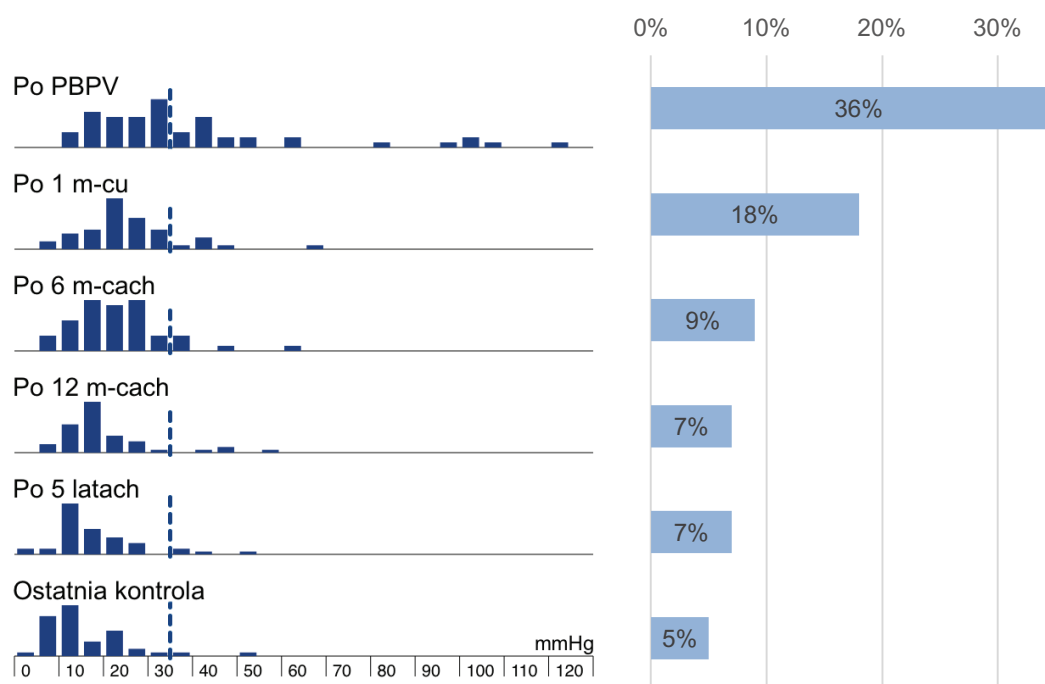
Poniższy wykres przedstawia w formie graficznej średnie gradienty określone metodą Dopplera w różnych okresach obserwacji. Zwraca uwagę znaczny spadek gradientu między pomiarem wyjściowym (przed PBPV) i bezpośrednio po zabiegu oraz dalszy stopniowy spadek w okresie obserwacji (średnioterminowej).



Rysunek 25. Gradient przez zastawkę tętnicy płucnej (PV) w badaniu metodą Dopplera w obserwacji krótko i średnioterminowej.

Zmianę rozkładu wielkości gradientu w poszczególnych okresach przedstawiono graficznie w postaci histogramów poniżej po lewej. Wykres po prawej

przedstawia odsetek pacjentów z gradientem powyżej 36 mmHg, czyli przyjętego progu między optymalnym wynikiem leczenia a obecnością istotnego gradientu resztkowego. W przeciwieństwie do wyniku bezpośredniego, w żadnym momencie obserwacji krótko- i średnioterminowej nie obserwowano znamiennej zależności między wartością gradientu ani odsetkiem pacjentów o optymalnym wyniku leczenia w zależności od wyjściowego stopnia ciężkości zwężenia zastawki tętnicy płucnej ( $p > 0,050$ ) ani obecnością cech przerostu prawej komory w cewnikowaniu serca ( $p > 0,050$ ).



Rysunek 26. Zmiana gradientu przez zastawkę tętnicy płucnej w czasie obserwacji krótko i średnioterminowej. Po lewej seria histogramów, pionową kreską zaznaczono próg 36 mmHg. Po prawej odsetek pacjentów z gradientem resztkowym powyżej 36 mmHg w poszczególnych okresach kontroli.

W pomiarach gradientu metodą Dopplera udokumentowano znamienne ( $p < 0,001$ ) spadek porównując wartości dzień po zabiegu – 31 mmHg (13 – 122 mmHg) oraz w ostatniej obserwacji ambulatoryjnej – 12,5 mmHg (4 – 52 mmHg). Poniższa tabela zawiera szczegółowe zestawienie wartości  $p$  (istotności statystycznej) dla porównania gradientów przez zastawkę tętnicy płucnej określonych metodą Dopplera w poszczególnych okresach obserwacji. W kontroli ambulatoryjnej po zabiegu odnotowano dalszy istotny spadek gradientu ciśnienia przez zastawkę pomiędzy okresami: 1 dzień – 1 miesiąc, 1 miesiąc – 6 miesięcy, 6 miesięcy – 12 miesięcy. Również w okresie od 12 miesięcy po zabiegu do ostatniej kontroli

wykazano spadek istotny statystycznie ( $p = 0,017$ ). U żadnego pacjenta nie wystąpił nawrót zwężenia zastawki płucnej, to znaczy istotny klinicznie wzrost gradientu przez zastawkę tętnicy płucnej.

Okres wyjściowy	Okres porównawczy				
	1 m-c	6 m-cy	12 m-cy	5 lat	Ostatnia
Po 1 dniu	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Po 1 m-cu	-	= 0,015	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Po 6 m-cach	-	-	= 0,005	< 0,001	< 0,001
Po 12 m-cach	-	-	-	ns	= 0,017
Po 5 latach	-	-	-	-	ns

Tabela 12. Zestawienie wartości p (istotności statystycznej) dla porównania gradientów mierzonym metodą Dopplera w różnych okresach obserwacji (ns - brak istotności statystycznej).

W Tabeli 13. przedstawiono zestawienie pozostałych parametrów echokardiograficznych podlegających rutynowej ocenie podczas badań kontrolnych tj. niedomykalność zastawki płucnej, poszerzenie tętnicy płucnej, poszerzenie prawej komory, przerost prawej komory, paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej. Zgodnie z przedstawionymi danymi początkowo niedomykalność zastawki płucnej była u jednej trzeciej pacjentów łagodna, a u pozostałych w ogóle nieobecna. Z biegiem czasu obserwowano narastanie stopnia niedomykalności, tzn. w ostatniej kontroli ambulatoryjnej zmalał niemal do zera odsetek pacjentów bez niedomykalności, u większości stwierdzono niedomykalność łagodną, jednak blisko jednej trzeciej pacjentów miało niedomykalność umiarkowaną, jeden pacjent ciężką. Zwiększanie się występowanie co najmniej umiarkowanej niedomykalności było istotne statystycznie ( $p = 0,001$ ), co przedstawiono na Rysunku 27.

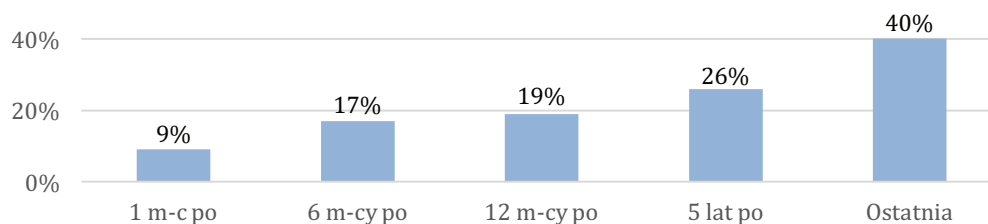
Poszerzenie tętnicy płucnej przed zabiegiem stwierdzono u połowy pacjentów, a po zabiegu opisywano w przybliżeniu u co czwartego pacjenta. Poszerzenie prawej komory przed zabiegiem występowało u 27% pacjentów, a po zabiegu opisywano je z częstością od 11% do 33% bez jednoznacznie zarysowanego trendu. Wyraźnie zmniejszyła się częstość występowania przerostu prawej komory (RVH). Przed zabiegiem RVH opisano u 63% pacjentów, zaś po zabiegu początkowo u 19 – 21%, a w dalszej obserwacji u 7% pacjentów. Paradoksalny ruch przegrody międzykomorowej raportowano sporadycznie.



Kategoria	Przed	1 dzień po	1 m-c po	6 m-cy po	12 m-cy po	5 lat po	Ostatnia rutynowa
<b>Niedomykalność zastawki płucnej</b>							
brak	n.r.	30 (67%)	11 (33%)	11 (38%)	9 (25%)	8 (21%)	1 (3%)
łagodna		15 (33%)	19 (58%)	13 (45%)	20 (56%)	21 (54%)	22 (58%)
umiarkow.		0 (0%)	3 (9%)	5 (17%)	7 (19%)	10 (26%)	14 (37%)
ciężka		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
<b>Poszerzenie tętnicy płucnej</b>							
obecne	20 (53%)	n.r.	7 (30%)	3 (14%)	5 (24%)	6 (23%)	6 (25%)
<b>Poszerzenie prawej komory</b>							
obecne	11 (27%)	n.r.	3 (11%)	7 (24%)	3 (12%)	3 (10%)	10 (33%)
<b>Przerost prawej komory</b>							
obecne	29 (63%)	n.r.	5 (19%)	6 (21%)	5 (19%)	2 (7%)	2 (7%)
<b>Paradoksalny ruch prawej komory</b>							
obecne	n.r.	n.r.	0 (0%)	1 (4%)	1 (5%)	2 (7%)	2 (7%)

Tabela 13. Parametry echokardiograficzne przed i po zabiegu w analizie retrospektywnej.

n – liczba przypadków, w nawiasie odsetek, umiarkow. – umiarkowana, Ostatnia rutynowa – ostatnia rutynowa kontrola ambulatoryjna, n.r. – nie raportowano.



Rysunek 27. Narastanie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej w stopniu co najmniej umiarkowanym w średnioterminowej obserwacji ambulatoryjnej.

### 5.3.4. Stosowanie propranololu w podzastawkowym zwężeniu resztkowym

Stosowanie propranololu po zabiegu zalecono ośmiu pacjentom (14%) na okres 6 miesięcy. W porównaniu do reszty grupy badanej mieli oni istotnie większy gradient w badaniu metodą Dopplera, zarówno wyjściowo, jak i po zabiegu. Przed zabiegiem wynosił 110,5 mmHg (63 – 154 mmHg) dla grupy leczonej propranololem oraz 65 mmHg (40 – 182 mmHg) dla grupy nieleczonej ( $p = 0,008$ ). Po zabiegu mediany wynosiły odpowiednio 54,5 mmHg (25 – 100 mmHg) oraz 30 mmHg (13 – 122 mmHg) ( $p = 0,035$ ). Stosowanie propranololu nie miało jednak związku z obecnością zwężenia drogi wypływu (RVOTO) w ocenie angiograficznej ( $p = 0,748$ ). Nie stwierdzono różnicy pomiędzy tymi podgrupami w wysokości gradientu w późniejszych kontrolach ambulatoryjnych, ani w badaniu końcowym, w którym mediany gradientów wynosiły

odpowiednio 15,5 mmHg (7,0 – 42,2 mmHg) vs 10,2 mmHg (3,8 – 32,5 mmHg), (p = 0,17).

W podgrupie leczonej propranololem po miesiącu od zabiegu stwierdzono większą częstość występowania istotnego gradientu resztkowego (> 36 mmHg) tj. 4/8 (50%) w porównaniu do podgrupy nie leczonej 6/45 (13%). Wraz z upływem czasu ilość pacjentów z gradientem > 36 mmHg w obu podgrupach spadała odpowiednio do 2/8 (25%) i 0/48 (0%) i była to różnica istotna statystycznie (p < 0,001).

## 5.4. Wyniki obserwacji długoterminowej

### 5.4.1. Grupa końcowa

Okres obserwacji długoterminowej, tj. od zabiegu do badania końcowego wynosił średnio 13,83 ± 4,04 lat (od 5,69 do 24,16 lat). Kończącą grupę badaną utworzyło 56 pacjentów (spośród wyjściowych 84), czego przyczyny opisano wcześniej. Kobiety stanowiły 59% tej grupy.

	<b>Dzieci</b>	<b>Pełnoletni</b>	<b>Wszyscy</b>
Kobiety	16 (28,6%)	17 (30%)	33 (59%)
Mężczyźni	7 (12,5%)	16 (29%)	23 (41%)
Wszyscy	23 (41,1%)	33 (59%)	56 (100%)

Tabela 14. Charakterystyka ogólna grupy końcowej – liczebność wg płci i kategorii wiekowej.

	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
Wiek w chwili diagnozy (lata)	1,87	5,14	0,00	0 – 26
Wiek w dniu PBPV (lata)	9,41	13,80	3,69	0,01 – 59,96
Wiek w badaniu końcowym (lata)	23,20	13,30	19,58	6,37 – 69,28
Całkowity czas obserwacji (lata)	13,83	4,00	13,59	5,69 – 24,16

Tabela 15. Charakterystyka ogólna grupy końcowej - wiek i czas obserwacji w latach.

### 5.4.2. Pacjenci obciążeni zespołami wad rozwojowych i zespołami genetycznymi

Grupa badana objęła ośmiu pacjentów obciążonych różnymi zespołami wad wrodzonych (m.in. mózgowo-poręczkowe porażenie dziecięce, zespół poróżydkowy, zespół Noonan o ciężkim przebiegu), co w znacznym stopniu wpływało na rozwój i funkcjonowanie tych dzieci. Szczegółowo zostali oni opisani w Aneksie 1.

Trzech pacjentów z zespołem Noonan miało łagodniejszą postać fenotypową, cechującą się dysmorfia twarzą, pletwiastą szyją, niskorosłością, umiarkowaną

skoliozą i obniżonym intelektem, a u jednego z dwóch chłopców – również wnetrostwem. Ponadto u jednego pacjenta rozpoznano ASD II, lekkie opóźnienie rozwoju psychicznego oraz ADHD. U jednego chłopca rozpoznano astmę oskrzelową prowokowaną wysiłkiem.

U trzech pacjentów dorosłych występowały kliniczne istotne obciążenia nabyte:

- Pacjentka Lp. 72 – wiek w dniu PBPV 58 lat, obecnie 69 lat, nadwaga, NYHA II, stan po dwóch incydentach niedokrwienych serca, zastoinowa niewydolność krążenia, nadciśnienie tętnicze, utrwalone migotanie przedsionków.
- Pacjentka Lp. 77 – wiek w dniu PBPV 60 lat, obecnie 69 lata, otyłość, NYHA II, nadciśnienie tętnicze.
- Pacjentka Lp. 79 – wiek w dniu PBPV 44 lata, obecnie 52 lata, otyłość olbrzymia (BMI = 48kg/m<sup>2</sup>), NYHA II/III, niewydolność krążenia, choroba wieńcowa, CCS II, nadciśnienie tętnicze, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa i stawów kolanowych.

W odniesieniu do pozostałych pacjentów informacje z wywiadu i badania fizykalnego przedstawiono zbiorczo poniżej.

### 5.4.3. Wywiad

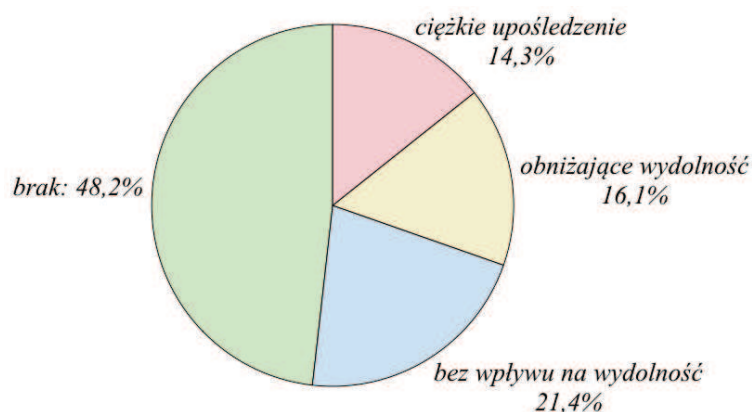
Na podstawie wywiadu ustalono, że dziecięciu pacjentów zgłaszało męczliwość – ośmiu (15%) przy dużym wysiłku (NYHA I), dwóch (4%) przy umiarkowanym (NYHA II). Łagodne, sporadyczne omdlenia występowały u sześciu (11%), u jedenastu (20%) zasłabnięcia i u pięciu (9%) kołatania serca, bez towarzyszących objawów małego rzutu. Nie stwierdzono nagłych, częstych, ani nawykowych utrat przytomności, jak też innych potencjalnie groźnych objawów.

Spośród 37 uczniów oraz studentów – 22 (59%) brało udział w zajęciach wychowania fizycznego bez ograniczeń, 8 (22%) było całkowicie zwolnionych (głównie dzieci z upośledzeniem rozwoju), a 7 (19%) częściowo. Spośród dzieci bez upośledzeń 89% brała udział w zajęciach sportowych. Wpływ dodatkowych obciążeń na uczestnictwo w zajęciach sportowych był istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ).

Pośród dorosłych – jedenastu (35%) było bezrobotnych, trzech (9%) wykonywało pracę umysłową, dziesięciu (31%) lekką fizyczną, 8 (25%) umiarkowaną fizyczną. Uwzględniając wszystkie grupy wiekowe w zajęciach sportowych po szkole lub pracy 16 (29%) osób nie brało udziału wcale, 18 (33%) jedynie sporadycznie –

rekreacyjnie, a 21 (38%) regularne. Nie było osób uprawiających sport wyczynowo lub wykonujących ciężką pracę fizyczną.

W 9 przypadkach stwierdzono obecność obciążeń potencjalnie wpływających na wynik testu wydolnościowego lub będących przeciwwskazaniem do jego wykonania, takich jak: astma oskrzelowa (pacjent zwolniony z WF), hipotyreoza i ADHD, otyłość, nikotynizm, nadciśnienie tętnicze leczone m.in. betablokerem, choroba wieńcowa, zmiany zwyrodnieniowe stawu kolanowego.



Rysunek 28. Odsetek występowania obciążeń dodatkowych wg wpływu na wydolność fizyczną.

#### 5.4.4. Badanie przedmiotowe

	Średnia	SD	Mediana	Min. – Max.
Wiek (lata)	23,23	13,30	19,82	6,37 – 69,28
Wzrost (cm)	161,50	17,72	163,50	106 – 188
Waga (kg)	59,92	20,70	60,00	18 – 105
BSA D. (m <sup>2</sup> )	1,61	0,36	1,64	0,75 – 2,27
BSA H. (m <sup>2</sup> )	1,62	0,37	1,65	0,75 – 2,34
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,21	5,78	22,32	13,43 – 40,06
Wzrost (z-score)	-0,73	2,20	-0,49	-10,99 – 2,4
Waga (z-score)	0,37	1,81	0,08	-3,4 – 5,95
BMI (z-score)	1,01	2,04	0,57	-2,03 – 7,77

Tabela 16. Wiek i parametry antropometryczne pacjentów w badaniu końcowym. BSA (Body surface area) obliczono wg dwóch wzorów: DuBois i DuBois oraz Haycock.

Wszyscy pacjenci byli w stanie ogólnym dobrym, bez jawnych objawów niewydolności krążenia, parametry życiowe były w normie. Poza grupą pacjentów z zespołem Noonan, u których stwierdzono statystycznie istotnie niższy wzrost (mediana z-score -2,48 (czyli poniżej trzeciego percentyla), zakres od -10,99 do -0,06,  $p < 0,011$ ), oraz pacjentów z zespołami wad wrodzonych (opisani odrębnie poniżej), pacjenci nie

odbiegali wzrostem, wagą, ani BMI od populacji normalnej. U żadnego z badanych pacjentów nie stwierdzono obecności garbu sercowego, mruku, powiększenia wątroby lub śledziony, obrzęków obwodowych ani obrzęku płuc. Szmer skurczowy występował u 75% (głównie 2/6 i 3/6), a rozkurczowy u 37% pacjentów.

#### 5.4.5. Badanie radiologiczne klatki piersiowej

Badanie rentgenowskie klatki piersiowej wykonano u 53 pacjentów, a u trzech odstąpiono z powodu braku zgody. Najczęstszą stwierdzaną nieprawidłowością było, występujące u niespełna połowy pacjentów, poszerzenie pnia tętnicy płucnej. Powiększenie RV (na podstawie oceny projekcji bocznej) opisano u około jednej trzeciej pacjentów. Powiększenie RV i poszerzenie PA występowały w sposób istotny statystycznie ( $p < 0,001$ ). Poszerzenie prawego zarysu sylwetki serca występowało sporadycznie (11%). Indeks sercowo-płuczny (CI) wynosił  $0,44 \pm 0,06$  ( $0,33 - 0,63$ ) i u sześciu pacjentów (11%) przekraczał normę. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono liczebność i częstość występowania określonych objawów.

	Tak	Nie
Poszerzenie PA	23 (45%)	28 (55%)
Powiększenie RV	16 (30%)	37 (70%)
Poszerzenie prawego zarysu serca	6 (11%)	47 (89%)
Indeks sercowo-płuczny > 0,5	6 (11%)	47 (89%)

Tabela 17. Częstość występowania zmian w końcowym badaniu RTG klatki piersiowej.

Dokonano analizy porównawczej parametrów ocenianych w końcowym badaniu RTG z analogicznymi parametrami w badaniu przed zabiegiem. Jedynie w odniesieniu do poszerzenia prawego zarysu serca stwierdzono istotny statystycznie spadek częstości występowania tego objawu ( $p = 0,001$ ). Dla pozostałych cech tj. indeksu sercowo-płucnego, poszerzenia pnia płucnego i poszerzenia cienia RV w projekcji bocznej nie było różnic istotnych statystycznie ( $p$  równe odpowiednio 0,125, 0,371, 0,317).

U pacjentów, u których wyjściowo stwierdzono poszerzenie tętnicy płucnej w RTG, zaobserwowano że w badaniu końcowym ta cecha utrzymywała się u połowy pacjentów z tej podgrupy. Z drugiej strony, u pacjentów którzy wyjściowo mieli prawidłowy cień PA, u jednej trzeciej stwierdzono jego poszerzenie w badaniu

końcowym. Obecność lub brak poszerzenia cienia PA w RTG nie ma znaczenia predykcyjnego w obserwacji długoterminowej.

#### 5.4.6. Badanie elektrokardiograficzne

Badanie elektrokardiograficzne wykonano u 55 pacjentów. U jednego odstąpiono od badania z przyczyn technicznych. Wyniki w formie tabelarycznej przedstawiono poniżej.

	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
HR (sek <sup>-1</sup> )	83,27	18,24	85	60 – 130
PQ (sek)	141,32	27,18	140	90 – 240
QRS (sek)	87,00	14,29	90	70 – 160
Oś QRS (stopni)	35,55	60,62	50	-150 – 150

Tabela 18. Analiza wybranych parametrów końcowego badania EKG.

<b>Parametr i podkategoria</b>	<b>n (%)</b>
<b>Rytm</b>	
Dolnoprzedsiolkowy	2 (4%)
Migotanie przedsionków	1 (2%)
<b>Miarowość rytmu</b>	
Niemiarowość zupełna	1 (2%)
<b>Blok przedsionkowo-komorowy</b>	
I stopnia	2 (4%)
<b>Oś serca</b>	
Prawogram	11 (20%)
Lewogram	2 (4%)
Lewogram patologiczny	2 (4%)
Oś skrajna	3 (6%)
<b>Przerost prawej komory</b>	
Obecny	1 (2%)
<b>Blok śródkomorowy</b>	
PRBBB	15 (27%)
Niespecyficzny	1 (2%)
<b>Zmiany odc. ST i załamek T</b>	
Wczesna repolaryzacja	3 (6%)
<b>Pobudzenia dodatkowe</b>	
Pojedyncze SVPB	1 (2%)
Pojedyncze VPB	1 (2%)

Tabela 19. Zmiany w spoczynkowym EKG w końcowej kontroli, liczebność i częstość występowania wg kategorii.

U dziesięciu pacjentów wykonano badanie Holter EKG z powodu zmian w EKG spoczynkowym lub wysiłkowym nie stwierdzając arytmii wymagającej leczenia. U dwóch pacjentów występował rytm dolnoprzedsionkowy (u jednego stale, u drugiego okresowo), u trzech stwierdzono nieliczną, pojedynczą ektopię przedsionkową, a u dwóch występowała nieliczna, pojedyncza ektopia komorowa.

Dokonano analizy porównawczej parametrów uzyskanych w końcowym badaniu EKG z parametrami z badania wyjściowego. W badaniu końcowym, w porównaniu do wyjściowego prawogram i cechy przerostu prawej komory występowały rzadziej (dla obu  $p < 0,001$ ), a częstość występowania częściowego bloku prawej odnogi pęczka Hisa (PRBBB) nie zmieniła się ( $p = 0,637$ ).

#### **5.4.7. Badanie echokardiograficzne**

Uzyskane w końcowym badaniu echokardiograficznym parametry oraz obliczone wartości znormalizowane dla wybranych parametrów przedstawiono w czterech poniższych tabelach. Zgrupowano je w następujący sposób: wymiary i parametry czynnościowe lewych jam serca i struktur powiązanych (Tabela 20.), prawych jam serca i struktur powiązanych (Tabela 21. i Tabela 22.), parametry uzyskane metodą Dopplera oraz obliczone dane pochodne (Tabela 23.).

	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
LVd IVS (cm)	0,79	0,20	0,73	0,47 – 1,43
LVd D (cm)	4,38	0,65	4,48	2,56 – 5,68
LVd PW (cm)	0,74	0,17	0,73	0,33 – 1,23
LVs IVS (cm)	1,03	0,25	0,98	0,58 – 1,74
LVs D (cm)	2,77	0,52	2,73	1,58 – 4,34
LVs PW (cm)	1,23	0,28	1,23	0,05 – 1,85
LV SF (%)	37	5	37	16 – 51
LV EDV (ml)	89,37	29,14	91,48	23,68 – 158,76
LV ESV (ml)	30,39	13,96	27,76	6,94 – 84,9
LV SV (ml)	58,97	19,25	60,14	16,74 – 113,97
LVEF (%)	67	8	67	33 – 83
LVd D1 (cm)	4,59	0,54	4,70	2,72 – 5,59
LVd D2 (cm)	3,95	0,64	3,99	2,14 – 5,18
LVs D1 (cm)	3,11	0,48	3,17	2,06 – 4,13
LVs D2 (cm)	3,00	0,46	2,92	2,12 – 4,32
LVd Eci	1,18	0,15	1,17	0,93 – 1,49
LVs Eci	1,04	0,14	1,02	0,88 – 1,57

Tabela 20. Zestawienie parametrów echokardiograficznych dla lewej komory.

Fracja wyrzutowa lewej komory była obniżona u trzech osób dorosłych – u 69 – latki z przewlekłym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym oraz u dwóch z powodu paradoksalnego ruchu przegrody międzykomorowej (IVS). Płaski lub paradoksalny ruch IVS w m-mode, świadczący o przeciążeniu objętościowym prawej komory, stwierdzono u 32% pacjentów. Rozkurczowy indeks ekscentryczności lewej komory (LVd Eci) powyżej 1,25 (co odpowiada występowaniu objawu litery „D”) stwierdzono u 25% pacjentów.



	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min.</b>
IVCmax (cm)	1,70	0,40	1,65	0,9 – 3,1
IVCmin (cm)	0,84	0,33	0,87	0,08 – 1,64
RVAW(cm)	0,40	0,09	0,40	0,27 – 0,7
TAPSE (cm)	2,42	0,39	2,43	1,45 – 3,47
TAPSE (z-score)	0,38	2,21	0,23	-4,86 – 6
RAmajor (cm)	4,40	0,82	4,30	2,72 – 6,4
RAmajor (z-score)	1,02	1,20	0,72	-1,79 – 3,85
Raminor (cm)	3,75	0,68	3,61	2,67 – 5,86
Raminor (z-score)	-1,26	1,27	-1,20	-4,29 – 1,43
RAarea (cm <sup>2</sup> )	14,40	4,86	13,90	5,92 – 26
RAarea (z-score)	-0,13	1,21	-0,26	-2,52 – 3,39
RAV (mL)	41,43	21,23	35,25	10,95 – 97,72
RAVi (mL/m <sup>2</sup> )	25,33	10,09	23,79	10,82 – 63,58
LVd2D (cm)	3,99	0,46	4,07	2,81 – 4,9
RV/LVbaseRatio	0,96	0,16	0,95	0,63 – 1,4
RVd1 (cm)	3,79	0,61	3,73	2,59 – 5,21
RVd1 (z-score)	-0,44	1,31	-0,52	-3,52 – 3,26
RVd2 (cm)	3,10	0,65	3,00	1,94 – 4,67
RVd2 (z-score)	1,13	1,31	1,09	-1,45 – 4,9
RVd3 (cm)	6,75	0,92	6,79	4,7 – 9,16
RVd3 (z-score)	0,50	1,25	0,44	-2,91 – 3,25
RVarea-d (cm <sup>2</sup> )	21,05	5,33	20,55	12 – 32,4
RVarea-d (z-score)	0,74	1,20	0,69	-1,37 – 3,81
RVarea-s (cm <sup>2</sup> )	11,71	3,76	11,00	4,76 – 21
RVarea-s (z-score)	1,63	1,16	1,57	-1,45 – 3,95
FAC (%)	45	8	45	25 – 68
RVOT Prox PLAX (cm)	2,71	0,61	2,76	1,44 – 4,56
RVOT M-mode (cm)	2,13	0,61	2,10	0,88 – 3,5
RVOT M-mode (z-score)	-0,33	1,21	-0,17	-3,41 – 2,36
RVOT Prox PSAX (cm)	2,83	0,75	2,77	1,03 – 4,99
RVOT Prox PSAX (z-score)	-0,67	1,88	-0,70	-4,95 – 4,13
RVOT Dist (cm)	2,08	0,56	2,01	0,65 – 3,67
RVOT Dist (z-score)	-1,09	1,61	-1,09	-6,2 – 2,68
MPA (cm)	2,77	0,84	2,77	0,85 – 5,07
MPA (z-score)	1,13	1,79	1,53	-2,9 – 4,72
LPA (cm)	1,83	0,60	1,78	0,17 – 3,7
LPA (z-score)	2,05	2,47	2,56	-11,47 – 6,2
RPA (cm)	1,63	0,42	1,61	0,8 – 2,71
RPA (z-score)	0,20	1,59	0,54	-4,17 – 2,86

Tabela 21. Zestawienie parametrów echokardiograficznych dla żyły głównej dolnej, prawego przedsionka, prawej komory oraz tętnicy płucnej i jej gałęzi.

Analizie poddano wybrane parametry czynnościowe prawej komory – frakcję zmiany powierzchni (FAC) i ruchomość pierścienia zastawki trójdzielnej (TAPSE). Obniżenie FAC stwierdzono u czterech (8%) pacjentów. TAPSE było obniżone jedynie u jednej pacjentki w wieku 69 lat z wywiadem obciążonym dwoma zawałami, prawokomorową niewydolnością krążenia i migotaniem przedsionków, przy jednocześnie prawidłowym gradiencie przez zastawkę płucną i jej umiarkowanej niedomykalności.

Poszerzenie wymiarów (w osi długiej, krótkiej, powierzchni, lub objętości) prawego przedsionka dotyczyło 16 – 24% pacjentów. Wymiary poprzeczne prawej komory w projekcji czterojamowej tj. RVd1 i RVd2 były poszerzone u odpowiednio 26% i 28% pacjentów, wymiar podłużny (RVd3) u 10%. Pole powierzchni przekroju RV w projekcji czterojamowej było powiększone u 27% pacjentów w rozkurczu i 39% w skurczu. Na podstawie wymiaru w m-mode poszerzenie prawej komory stwierdzono u 4% pacjentów. Droga wypływu z prawej komory (RVOT) proksymalnie była poszerzona u 35% (projekcja w osi długiej) i 15% pacjentów (w osi krótkiej). Wymiar dystalny drogi wypływu (odpowiadający wielkości pierścienia zastawki płucnej) był poszerzony u 15% pacjentów. Pień tętnicy płucnej był poszerzony u 44%, lewa gałąź PA u 60%, a prawa gałąź PA u 15% pacjentów. Poniżej przedstawiono w formie tabelarycznej częstość występowania poszerzenia wymiarów prawego przedsionka, prawej komory oraz naczyń z nimi powiązanych na podstawie echokardiografii.

	<b>Norma</b>	<b>Poszerzenie</b>
IVCmax	45 (90%)	5 (10%)
RAmajor	40 (78%)	11 (22%)
RAminor	41 (80%)	10 (20%)
RAarea	43 (84%)	8 (16%)
RAV	39 (77%)	12 (24%)
RVd1	37 (74%)	13 (26%)
RVd2	36 (72%)	14 (28%)
RVd3	45 (90%)	5 (10%)
RVarea-d	36 (74%)	13 (27%)
RVarea-s	30 (61%)	19 (39%)
RVarea-d-indexed	24 (49%)	25 (51%)
RVOT m-mode	54 (96%)	2 (4%)
RVOT proksymalnie w PLAX	34 (65%)	18 (35%)
RVOT proksymalnie w PSAX	47 (86%)	8 (15%)
RVOT dystalnie	47 (86%)	8 (15%)
MPA	29 (56%)	23 (44%)
LPA	19 (40%)	29 (60%)
RPA	44 (85%)	8 (15%)

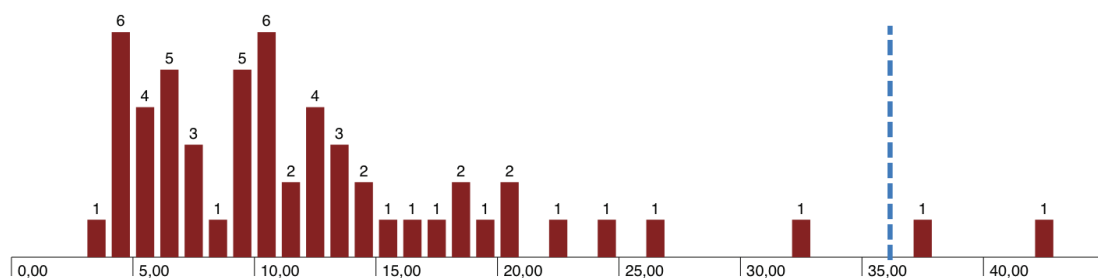
Tabela 22. Zestawienie liczebności i częstości występowania poszerzenia wymiarów prawego przedsionka, prawej komory oraz naczyń z nimi powiązanych na podstawie echokardiografii.

W analizie metodą Dopplera nie stwierdzono przyspieszenia przepływu przez zastawki inne niż zastawka płucna. Ciśnienie w prawej komorze oszacowano u 22 pacjentów, u których niedomykalność zastawki trójdzielnej pozwalała na wiarygodną ocenę gradientu między prawą komorą a prawym przedsionkiem. Wyniki badania metodą Dopplera falą pulsacyjną i ciągłą oraz obliczone wartości pochodne przedstawiono w tabeli poniżej.

	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
MV E v max (m/s)	0,82	0,19	0,83	0,44 – 1,24
MV A v max (m/s)	0,53	0,15	0,50	0,27 – 0,86
AV v max (m/s)	1,13	0,28	1,02	0,65 – 2,14
TV E v max (m/s)	0,62	0,15	0,60	0,37 – 1,06
TV A v max (m/s)	0,46	0,17	0,40	0,24 – 0,97
TI v max (m/s)	2,42	0,24	2,46	1,99 – 2,87
RVSP z TI (mmHg)	28,48	5,49	28,73	19 – 39,59
PV v max (m/s)	1,69	0,52	1,60	0,98 – 3,25
PV PG (mmHg)	12,50	8,17	10,24	3,84 – 42,25
PI v max (m/s)	1,78	0,29	1,75	1,26 – 2,4
PI v end (m/s)	0,78	0,29	0,73	0,26 – 1,56
PAMP (mmHg)	12,93	4,17	12,25	6,35 – 23,04
PADP (mmHg)	7,90	2,21	7,19	5,27 – 14,73
PI vcw (cm)	0,54	0,33	0,42	0,14 – 1,56
PI długość (cm)	2,96	1,09	2,95	1 – 6,06

Tabela 23. Zestawienie parametrów echokardiografii metodą Dopplera.

Istotnym parametrem oceny odległego wyniku leczenia zwężenia zastawki płucnej szczególnie ważna jest wielkość gradientu ciśnienia przez tą zastawkę. Poniżej przedstawiono histogram obrazujący rozkład tego parametru w grupie badanej (Rysunek 29). Osiągnięcie w bezpośrednim lub wczesnym okresie po zabiegu dobrego wyniku leczenia zapewniało trwały efekt w okresie obserwacji długoterminowej. Jedynie u dwóch (4%) pacjentów utrzymywał się gradient resztkowy, nieznacznie przekraczając wartość progową łagodnego zwężenia zastawki płucnej (36 mmHg – zaznaczono na wykresie niebieską linią). Ponadto, z dokładniejszej analizy obrazu dopplerowskiego wynika, że u obojga pacjentów przeważa komponenta zwężenia podzastawkowego (zwężenia drogi wypływu z prawej komory), trwale utrzymujące się mimo stosowania propranololu w okresie po zabiegu. Pacjenci ci mający w chwili zabiegu 24,9 i 44,1 lata byli statystycznie istotnie starsi od pozostałej grupy – mediany wieku wynosiły odpowiednio 34,5 lat oraz 3,1 lat (0,01 – 59,95) ( $p = 0,049$ ). Różnica wieku była istotna również podczas badania końcowego 47,1 lat (42,2 i 52,0) vs 19,6 lat (6,37 – 62,9) ( $p = 0,034$ ). Ponieważ łagodne zwężenie zastawki tętnicy płucnej nie stanowi wskazania do leczenia, pacjenci nie byli do niego kwalifikowani.



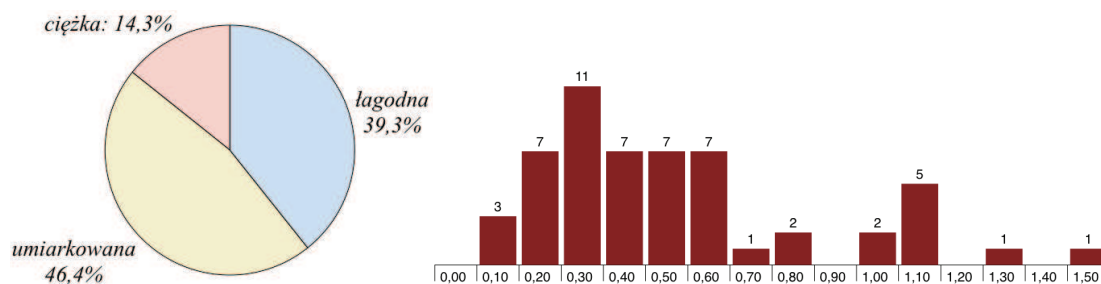
Rysunek 29. Histogram wartości gradientu końcowego przez zastawkę tętnicy płucnej, niebieską linią przerywaną zaznaczono 36 mmHg – punkt odcięcia dla rozpoznania łagodnego zwężenia zastawki tętnicy płucnej.

Najczęściej stwierdzaną niedomykalnością była niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, która w różnym stopniu występowała u wszystkich badanych. Drugą w kolejności występowania była niedomykalność zastawki trójdzielnej, występująca u blisko połowy pacjentów. Szczegółowy rozkład odsetkowy niedomykalności poszczególnych zastawek przedstawiono w tabeli poniżej.

Zastawka	Stopień niedomykalności (n, odsetek)			
	brak	łagodna	umiarkowana	ciężka
mitralna	47 (84%)	9 (16%)	0 (0%)	0 (0%)
aortalna	51 (91%)	5 (9%)	0 (0%)	0 (0%)
trójdzielna	29 (52%)	25 (45%)	2 (4%)	0 (0%)
płucna	0 (0%)	22 (39%)	26 (46%)	8 (14%)

Tabela 24. Częstość występowania niedomykalności poszczególnych zastawek wg stopnia.

Na podstawie oceny półilościowej niedomykalność zastawki tętnicy płucnej w badaniu kolorowym Dopplerem w stopniu łagodnym występowała u 39%, umiarkowanym u 46%, a ciężkim u 14% pacjentów, co graficznie przedstawiono poniżej. Szerokość talii fali niedomykalności (PI wcv) wynosiła 0,42cm (0,14 – 1,56) i u 22% była ona poniżej 0,3cm, u 44% mieściła się w zakresie 0,3 – 0,6cm, a u 33% przekraczała 0,6cm. Szczegółowy histogram rozkładu tego parametru przedstawiono na Rysunku 30.



Rysunek 30. Rozkład odsetkowy pacjentów na podstawie stopnia niedomykalności PV (po lewej) oraz histogram szerokości talii fali niedomykalności PV (po prawej).

Nieprawidłowy, wsteczny przepływ w pniu tętnicy płucnej, a czasem i w gałęziach, obserwuje się w przypadku istotnej niedomykalności zastawki płucnej. Należy to jednak różnicować ze skurczowym przepływem wirowym w pniu tętnicy płucnej, jaki występuje w związku z jej poszerzeniem. Częstość występowania takich nieprawidłowych przepływów przedstawiono w tabeli poniżej.

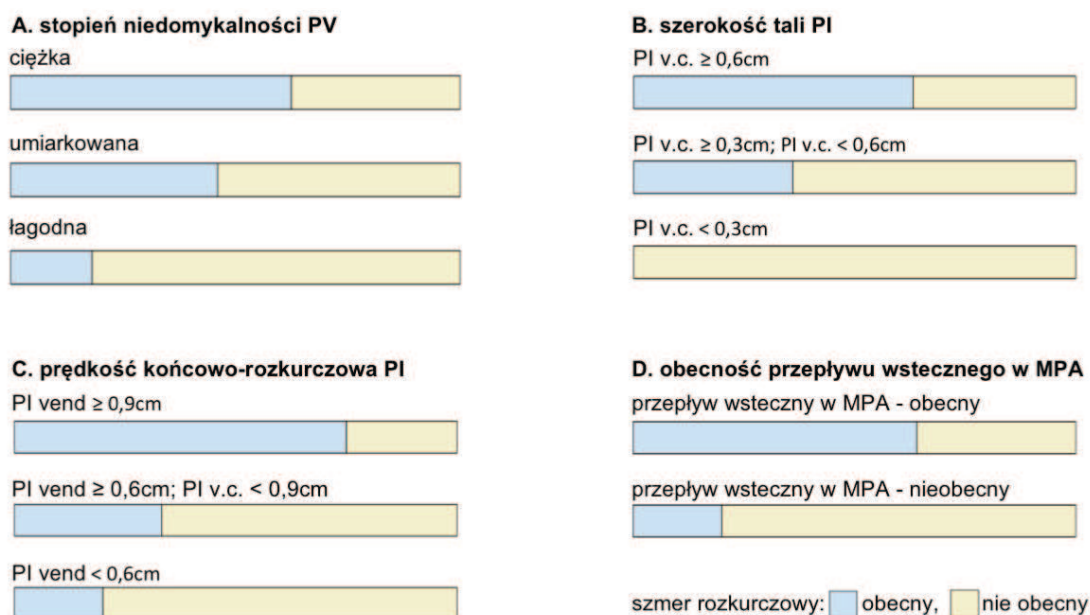
<b>Przepływ</b>	<b>Nieobecny</b>	<b>Obecny</b>
Wsteczny w MPA	25 (50%)	25 (50%)
Wsteczny w RPA	39 (80%)	10 (20%)
Wsteczny w LPA	38 (79%)	10 (21%)
Wirowy w MPA	34 (76%)	11 (24%)

Tabela 25. Liczebność i częstość występowania wstecznego i wirowego przepływu w tętnicy płucnej i jej gałęziach.

## **5.5. Analiza porównawcza wyników obserwacji długoterminowej**

### **5.5.1. Szmer rozkurczowy a parametry echokardiograficzne**

W badaniu końcowym szmer rozkurczowy stwierdzono u 21 (37%) pacjentów. Stwierdzono tym częstsze występowanie szmeru rozkurczowego im większe było nasilenie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. Nasilenie PI wyrażono zarówno w ilościowej skali stopniowej ( $p = 0,039$ ), szerokości talii fali niedomykalności ( $p = 0,008$ ), obecności wstecznego przepływu w tętnicy płucnej ( $p = 0,002$ ) i prędkości końcowo-rozkurczowej fali niedomykalności (PI v end,  $p = 0,011$ ). Odwrotna zależność tego ostatniego parametru wynika z faktu, że większa fala niedomykalności powoduje szybsze wyrównywanie ciśnień między PA i RV w rozkurczu i w efekcie mniejszą prędkość końcową fali niedomykalności.



Rysunek 31. Częstość występowania szmeru rozkurczowego w zależności wybranych parametrów echokardiograficznych.

A. wielkości niedomykalności zastawki tętnicy płucnej wyrażonej w skali stopniowej, B. szerokości talii fali niedomykalności, C. prędkości końcowo-rozkurczowej fali zwrotnej przez zastawkę tętnicy płucnej, D. występowania rozkurczowego przepływu wstecznego w pniu tętnicy płucnej.

Obecność szmeru rozkurczowego wiązała się również z poszerzeniem pnia tętnicy płucnej ( $p = 0,019$ ), co ustalono w oparciu o wymiar tętnicy płucnej wyrażony jako z-score. W podgrupie bez szmeru średni z-score wymiaru MPA wynosił  $0,66 \pm 0,65$ , a w podgrupie ze szmerem  $1,85 \pm 0,75$ .

### 5.5.2. RTG klatki piersiowej a parametry echokardiograficzne

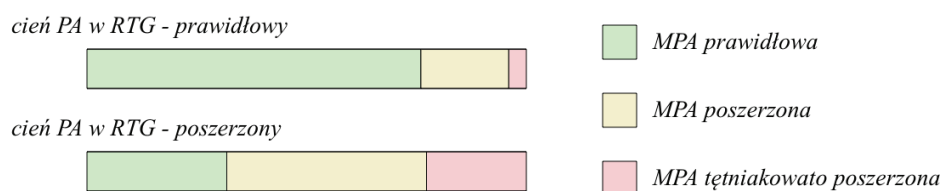
Poszerzenie prawego zarysu sylwetki serca w badaniu RTG obserwowano częściej u pacjentów z poszerzeniem wymiaru poprzecznego części napływowej prawej komory (RVd1 z-score). Nie stwierdzono istotnej zależności poszerzenia prawego zarysu sylwetki serca od pozostałych parametrów echokardiograficznych. Wartość indeksu sercowego (CI) była tym większa, im większe były znormalizowane wymiary prawego przedsionka – poprzeczny, podłużny oraz jego powierzchnia. Siła tych korelacji dla pierwszych dwóch parametrów była słaba, a w stosunku do powierzchni RA – umiarkowana. Stwierdzono również istotną statystycznie słabą dodatnią korelację między wykładnikami nadwagi (znormalizowanymi wartościami wagi i BMI) a CI. W analizie wieloczynnikowej, uwzględniając nadwagę, zależność między CI a wymiarami przedsionka w badanej grupie utrzymywała się. Poniżej w formie

tabelarycznej przedstawiono współczynniki korelacji  $r$  i wartości  $p$  dla powyżej opisanych zależności dotyczących obrazu RTG (Tabela 26).

	Współczynnik korelacji $r$	$p$
RA wymiar poprzeczny (z-score)	0,420	0,006
RA wymiar podłużny (z-score)	0,592	< 0,001
RA powierzchnia (z-score)	0,629	< 0,001
Waga (z-score)	0,337	0,027
BMI (z-score)	0,481	0,001

Tabela 26. Wartości współczynnika korelacji i istotności statystycznej  $p$  dla parametrów antropomorficznych i echokardiograficznych korelujących z indeksem sercowo-płucnym w RTG.

Stwierdzono, iż pacjenci z poszerzonym cieniem pnia tętnicy płucnej mieli istotnie większy znormalizowany wymiar tętnicy płucnej w badaniu echokardiograficznym (MPA z-score):  $0,45 \pm 0,64$  vs  $2,00 \pm 0,75$  ( $p = 0,002$ ). Ponadto zależność utrzymywała się jeśli poszerzenie tętnicy płucnej wyrażono w kategoriach stopnia poszerzenia: normalna, poszerzona, tętniakowato poszerzona ( $p = 0,008$ ), co przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 32).



Rysunek 32. Zależność poszerzenia cienia tętnicy płucnej w RTG i jej poszerzenia w badaniu ECHO.

### 5.5.3. Badanie elektrokardiograficzne

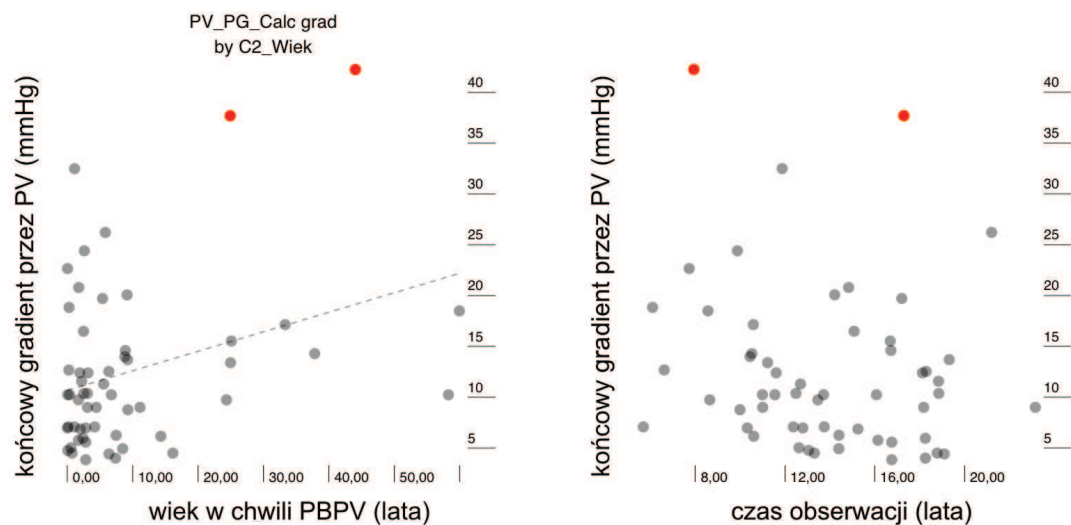
W analizie porównawczej nie stwierdzono istotnych korelacji między zapisem elektrokardiograficznym a parametrami echokardiograficznymi oraz innymi zmiennymi w badaniu końcowym.

### 5.5.4. Gradient przez zastawkę tętnicy płucnej

Dokonano analizy zależności między końcowym gradientem przez zastawkę tętnicy płucnej a czynnikami potencjalnie mogącymi mieć na niego wpływ. Po wykluczeniu z analizy pacjentów z utrzymującym się zwężeniem podzastawkowym (zaznaczono kolorem czerwonym), nie stwierdzono korelacji między wiekiem pacjenta w chwili wykonania zabiegu a końcowym gradientem przez zastawkę tętnicy płucnej ( $p = 0,376$ ). Czas obserwacji, czyli okres, jaki upłynął od zabiegu do końcowego pomiaru, nie miał wpływu na wielkość gradientu ( $p = 0,243$ ). Na gradient końcowy nie



miała również wpływ wartość rzeczywista, ani znormalizowana (z-score) wagi, wzrostu, BMI pacjenta w chwili zabiegu.



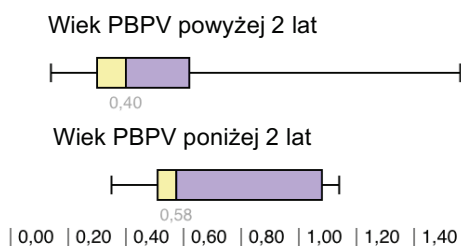
Rysunek 33. Zależność końcowego gradientu przez PV od wieku pacjenta w chwili zabiegu (po lewej) i czasu obserwacji (po prawej), kolorem czerwonym zaznaczono pacjentów nie objętych analizą.

Po wykluczeniu dwóch przypadków z utrzymującym się gradientem podzastawkowym, nie stwierdzono istotnej statystycznie zależności między wyjściowym a końcowym gradientem przez zastawkę tętnicy płucnej ( $p = 0,128$ ). Również wartość gradientu w kontroli krótko i średnioterminowej (do pięciu lat od zabiegu) nie determinowała wartości końcowej gradientu.

Na gradient końcowy nie miała wpływu morfologia zastawki tętnicy płucnej (prawidłowa, czy dysplastyczna,  $p = 0,639$ ), wartość znormalizowana wielkości pierścienia zastawki tętnicy płucnej ( $p = 0,147$ ) w chwili zabiegu, ani współczynnik wielkości użytego balonu do średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej (BAR), ( $p = 0,838$ ).

### 5.5.5. Niedomykalność zastawki tętnicy płucnej

Wszystkie przypadki ciężkiej niedomykalności zastawki tętnicy płucnej dotyczyły dzieci leczonych przed ósmym rokiem życia ( $p = 0,035$ ). Stwierdzono również, że pacjenci młodszy niż dwa lata w chwili zabiegu, mieli istotnie częściej (81% vs 52%) co najmniej umiarkowaną niedomykalność zastawki tętnicy płucnej ( $p = 0,047$ ). Ponadto pacjenci w chwili zabiegu młodszy niż dwa lata mieli istotnie większą szerokość talii fali niedomykalności: 0,58cm vs 0,40cm ( $p = 0,014$ ), ilustruje to Rysunek 34.

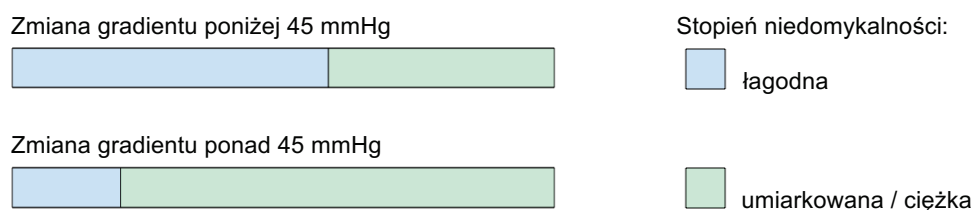


Rysunek 34. Wiek wykonania pierwszego PBPV a szerokość talii fali niedomykalności tętnicy płucnej.

Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między stopniem niedomykalności zastawki tętnicy płucnej, ani wielkością talii fali niedomykalności w badaniu końcowym a:

- wyjściowym gradientem przez zastawkę, ani w ocenie echokardiograficznej, ani cewnikowaniem serca;
- gradientem po plastyce, zarówno w ocenie angiograficznej, jak i echokardiograficznej.

Natomiast pacjenci, u których spadek gradientu szczytowego (w cewnikowaniu serca) przekraczał 45 mmHg ( $n = 30$ ) częściej (80% vs 42%) mieli co najmniej umiarkowaną niedomykalność zastawki tętnicy płucnej w badaniu końcowym ( $p = 0,004$ ) oraz większą talię fali niedomykalności (0,6cm vs 0,4cm,  $p = 0,030$ ). Przedstawia to Rysunek 35.



Rysunek 35. Zależność stopnia PI w badaniu końcowym od spadku gradientu podczas balonoplastyki.

Wszyscy pacjenci z dysplastyczną zastawką tętnicy płucnej ( $n = 17$ ) mieli w badaniu końcowym talię fali niedomykalności większą niż 0,3cm, a różnica proporcji (100% vs 70%) była istotna statystycznie ( $p < 0,008$ ). Przy większych szerokościach talii fali niedomykalności takiej zależności nie obserwowano. Nie stwierdzono również zależności stopnia niedomykalności tętnicy płucnej od wyjściowej morfologii zastawki.

W badanej grupie stosunek średnicy użytego balonu do średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej (BAR) nie miała wpływu na stopień niedomykalności tętnicy

płucnej ( $p = 0,29$ ), ani na szerokość talii fali niedomykalności ( $p = 0,68$ ) w badaniu końcowym.

Ciężką niedomykalność zastawki tętnicy płucnej stwierdzono jedynie u 8 (14%) pacjentów - u wszystkich okres obserwacji od zabiegu wynosił co najmniej 10 lat. Różnica w częstości występowania ciężkiej PI pomiędzy pacjentami obserwowanymi krócej niż i ponad dekadę (0% vs 17%) nie była jednak znamienna ( $p = 0,181$ ). Nie występowała również zależność między czasem obserwacji a szerokością talii fali niedomykalności ( $p = 0,242$ ).

### 5.5.6. Konsekwencje niedomykalności zastawki tętnicy płucnej

Niedomykalność zastawki tętnicy płucnej powodując przeciążenie objętościowe prawej komory prowadzi do jej poszerzenia, a w skrajnym przypadku – rozstrzeni i dysfunkcji komory. Efekt ten w grupie końcowej znalazł statystyczne potwierdzenie w wybranych parametrach oceny prawej komory (Tabela 27). Pacjenci o większym stopniu niedomykalności zastawki tętnicy płucnej cechowali się znamienne większymi wartościami powierzchni rozkurczowej i skurczowej, wymiaru RV w m-mode oraz wymiaru proksymalnego RVOT mierzonego w osi długiej przymostkowej. Również szersza talia fali niedomykalności wiązała się ze znamienne większymi wartościami wymiarów prawej komory: śródkomorowego (RVd2), obu powierzchni oraz RVOT mierzonego proksymalnie w osi długiej i dystalnie w osi krótkiej. Wartości p dla poszczególnych porównań przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Wymiar (z-score)	Stopień PI	PI vcw
RVd1	0,62	0,36
RVd2	0,17	<b>&lt; 0,001</b>
RVd3	0,94	0,54
RVarea-d	<b>0,03</b>	<b>&lt; 0,001</b>
RVarea-s	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
RVOT M-mode	<b>0,03</b>	0,13
RVOT Prox PLAX	<b>0,03</b>	<b>0,02</b>
RVOT Dist PSAX	0,44	<b>0,05</b>

Tabela 27. Wartości p dla korelacji między wymiarem prawej komory a stopniem i szerokością talii fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej.

Ze stopniem nasilenia niedomykalności płucnej najlepiej korelowały rozkurczowy i skurczowy wymiar powierzchni prawej komory i wymiar drogi

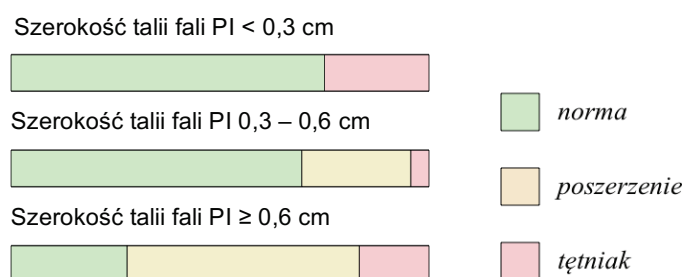
wyływu z prawej komory mierzony w osi długiej, co poddano dalszej analizie. Pacjenci z ciężką niedomykalnością zastawki tętnicy płucnej mieli znamienne większą powierzchnię (znormalizowaną) prawej komory w porównaniu do pozostałych pacjentów zarówno w rozkurczu ( $p = 0,018$ ), jak i skurczu ( $p = 0,017$ ). W rozkurczu wartości z-score wynosiły odpowiednio  $1,65 \pm 0,84$  vs  $0,57 \pm 0,37$ , a w skurczu  $2,51 \pm 0,76$  vs  $1,45 \pm 0,36$ .

Niedomykalność zastawki tętnicy płucnej powoduje również przeciążenie objętościowe dużych naczyń płucnych – pnia i gałęzi tętnicy płucnej powodując ich poszerzenie. Znalazło to potwierdzenie w danych echokardiograficznych grupy badanej – wartości poziomu istotności statystycznej ( $p$ ) dla poszczególnych zależności przedstawiono w formie tabelarycznej poniżej.

Wymiar (z-score)	Stopień PI	PI vcw
MPA	0,103	0,016
RPA	< 0,001	0,018
LPA	0,263	0,320

Tabela 28. Wartości  $p$  dla korelacji między znormalizowanym wymiarem tętnicy płucnej i jej gałęzi a wielkością niedomykalności mierzonej skalą stopniową i jako szerokość talii fali niedomykalności.

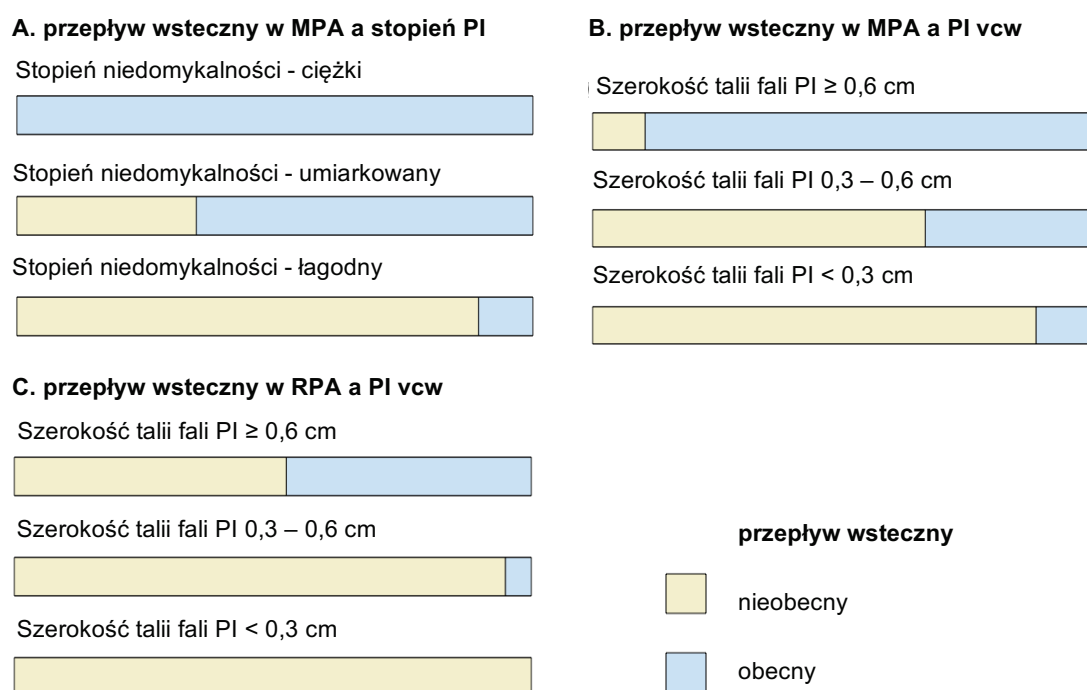
Pacjenci z szeroką talią fali niedomykalności ( $\geq 0,6$ cm) mieli znamienne większy wymiar znormalizowany pnia tętnicy płucnej w porównaniu do pozostałych pacjentów tj. odpowiednio  $2,07 \pm 0,55$  vs  $0,60 \pm 0,71$  ( $p = 0,005$ ). Stosując kategorie do określenia stopnia poszerzenia tętnicy płucnej zależność była również znamienna (0,016), co ilustruje poniższy rysunek (Rysunek 36).



Rysunek 36. Zależność między wymiarem pnia tętnicy płucnej – wg kategorii a szerokością talii fali PI.

Pacjenci z większą niedomykalnością (zarówno stopień, jak i szerokość talii fali niedomykalności) mieli częściej poszerzoną prawą gałąź tętnicy płucnej. Poszerzenie lewej gałęzi obserwowano u większości pacjentów niezależnie od stopnia czy szerokości talii fali niedomykalności.

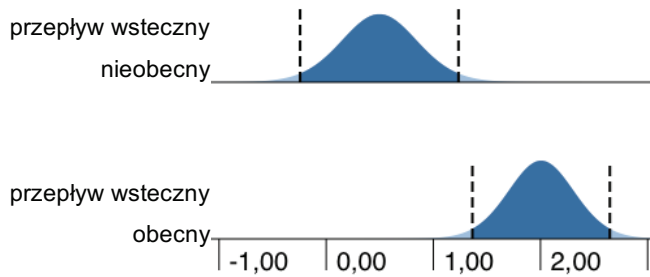
W badaniu echokardiograficznym metodą Dopplera przepływ wsteczny w pniu tętnicy płucnej zarejestrowano u połowy badanych. Częstość występowania tego objawu była powiązana z niedomykalnością zastawki tętnicy płucnej w sposób znamieny (dla obu sposobów oceny  $p < 0,001$ ), co graficznie przedstawiono na Rysunku 37.A. i Rysunku 37.B. Przepływ wsteczny w gałęziach tętnicy płucnej świadczy o ciężkiej niedomykalności zastawki i zależność ta znalazła potwierdzenie w zgromadzonych danych zarówno w odniesieniu do prawej ( $p = 0,001$ ), jak i lewej ( $p = 0,008$ ) gałęzi. Zależność tą w odniesieniu do prawej gałęzi przedstawiono na Rysunku 37.C.



Rysunek 37. Występowanie przepływu wstecznego tętnicy płucnej.

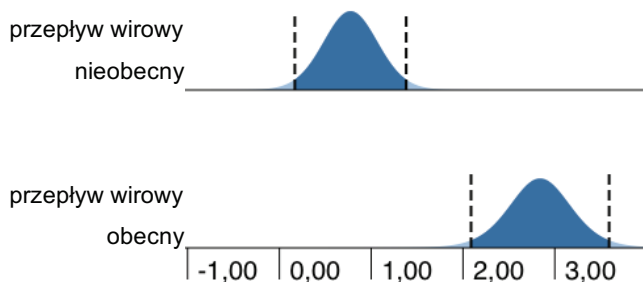
A. przepływ wsteczny w pniu tętnicy płucnej w zależności od stopnia PI, B. przepływ wsteczny w pniu tętnicy płucnej w zależności od szerokości talii fali PI, C. przepływ wsteczny prawej gałęzi tętnicy płucnej w zależności od szerokości talii fali niedomykalności.

W przypadku obecności wstecznego przepływu w pniu tętnicy płucnej jej wymiar, wyrażony jako MPA z-score, był szerszy w porównaniu do pacjentów bez wstecznego przepływu  $2,00 \pm 0,64$  vs  $0,50 \pm 0,74$  ( $p = 0,002$ ).



Rysunek 38. Zależność znormalizowanego wymiaru tętnicy płucnej (MPA z-score) od obecności wstecznego przepływu w pniu tętnicy płucnej.

W podgrupie z obecnym przepływem wirowym w tętnicy płucnej stwierdzono istotnie większy wymiar znormalizowany pnia tętnicy płucnej (MPA z-score) –  $2,84 \pm 0,75$  vs  $0,77 \pm 0,61$  ( $p = 0,001$ ) oraz lewej gałęzi tętnicy płucnej (LPA z-score) –  $3,15 \pm 1,32$  vs  $2,00 \pm 0,43$  ( $p = 0,027$ ). Przedstawia to Rysunek 39. Podobną zależność stwierdzono dla znormalizowanego wymiaru dystalnego RVOT –  $0,55 \pm 0,94$  vs  $-1,23 \pm 0,39$  ( $p < 0,001$ ).



Rysunek 39. Zależność znormalizowanego wymiaru pnia tętnicy płucnej od obecności wirowego przepływu w pniu tętnicy płucnej.

U pacjentów z łagodną niedomykalnością tętnicy płucnej nieprawidłowy ruch przegrody międzykomorowej w m-mode występował sporadycznie (9%) – istotnie rzadziej w porównaniu do ruchu prawidłowego ( $p < 0,001$ ). W tej podgrupie również rozkurczowy indeks ekscentryczności lewej komory Eci powyżej 1,25, tj. znacznie podwyższony, występował istotnie rzadziej niż Eci poniżej 1,25. W przypadku pozostałych stopni niedomykalności nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w nieprawidłowym ruchu IVS ani Eci, co w formie tabelarycznej przedstawiono poniżej.

PI	Nieprawidłowy	Prawidłowy	p
Łagodna	2 (9%)	20 (91%)	< 0,001
Umiarkowana	12 (54%)	14 (46%)	0,695
Ciężka	2 (25%)	6 (75%)	0,157

Tabela 29. Porównanie liczebności podgrup w zależności stopnia PI i ruchu przegrody między komorowej.

PI	Eci > 1,25	Eci ≤ 1,25	p
Łagodna	1 (7%)	14 (93%)	< 0,001
Umiarkowana	8 (31%)	18 (69%)	0,083
Ciężka	3 (37%)	5 (63%)	1,00

Tabela 30. Porównanie liczebności podgrup w zależności stopnia PI i kategorii indeksu ekscentryczności lewej komory (Eci).

## 5.6. Badanie serca metodą rezonansu magnetycznego

W badaniu echokardiograficznym stwierdzono niedomykalność zastawki tętnicy płucnej w stopniu umiarkowanym u 26 pacjentów oraz ciężką u 8 pacjentów. Do badania MRI została zakwalifikowana losowo wybrana połowa pacjentów z umiarkowaną niedomykalnością tętnicy płucnej ( $n = 13$ ) oraz wszyscy z ciężką niedomykalnością ( $n = 8$ ). W ten sposób do badania MRI zostało zakwalifikowanych dwudziestu jeden pacjentów.

Trzynastu pacjentów z umiarkowaną niedomykalnością wylosowanych do badania MRI nie różniło się istotnie od pozostałych trzynastu względem podstawowych analizowanych parametrów, tj. płci ( $p = 0,234$ ), wieku w chwili PBPV ( $p = 0,801$ ), wielkości pierścienia zastawki ( $p = 0,798$ ), BAR ( $p = 0,702$ ), gradientu przed zabiegiem ( $p = 0,511$ ), bezpośrednio po ( $p = 0,687$ ) ani w badaniu końcowym ( $p = 0,960$ ), czasu obserwacji ( $p = 0,448$ ) oraz wieku w dniu badania ( $p = 0,613$ ), co potwierdza losowość kwalifikacji tej podgrupy. Jedna pacjentka z ciężką niedomykalnością zastawki płucnej miała zaimplanotowany coil do PDA. Było to źródłem artefaktów i uniemożliwiło wykonanie oceny przepływów w tętnicy płucnej i gałęziach, co uniemożliwiło ocenę stopnia ciężkości niedomykalności tą metodą. Poniżej, w dwóch tabelach, przedstawiono wyniki badania MRI.

	<b>n</b>	<b>Średnia</b>	<b>SD</b>	<b>Mediana</b>	<b>Min. – Max.</b>
Czas od PBPV (lat)	21	16,7	3,1	16,3	10,3 – 21,3
Wiek (lat)	21	22,23	7,16	22,0	10,6 – 45,5
BSA (m2)	21	1,71	0,34	1,7	0,6 – 2,3
RVIT (cm)	21	4,58	0,45	4,7	3,5 – 5,2
RVOT (cm)	17	2,82	0,39	2,8	2 – 3,5
RVEF (%)	20	54,8	6,09	54,5	42 – 68
RVEDV (ml)	20	201,25	66,85	207,0	45 – 306
RVESV (ml)	20	92,65	34,69	91,5	15 – 142
RVSV (ml)	20	108,4	34,91	106,5	31 – 172
RVEDVI (ml/m2)	20	119,04	29,03	114,0	76,4 – 177,9
RVESVI (ml/m2)	20	53,61	17,35	54,1	25 – 85,5
RVSVI (ml/m2)	20	63,35	15,29	58,7	46,8 – 100
RVEDV (z)	19	2,07	1,94	1,4	-1 – 6,2
RVEDVI (z)	19	2,76	2,09	1,9	0,1 – 6,7
RAA (cm2)	18	17,83	4,67	18,0	8 – 27
MPA (mm)	20	34,1	6,99	34,0	22 – 49
LPA (mm)	19	18,05	3,01	18,0	12 – 24
RPA (mm)	20	16,95	3,02	16,5	12 – 25
MPA v max (m/s)	20	155,25	53,	143,5	98 – 323
MPA FV (ml)	20	94,55	31,01	99,5	13 – 139
MPA NFV (ml)	20	76,2	27,24	66,0	9 – 132
PI RV (ml)	20	18,3	16,4	13,0	1 – 58
PI RF (%)	20	19,0	13,76	15,0	2 – 47
MPA AF (l/min)	20	5,55	1,9	5,8	0,9 – 10,1

Tabela 31. Wyniki badania MRI serca, parametry dotyczące prawej komory.



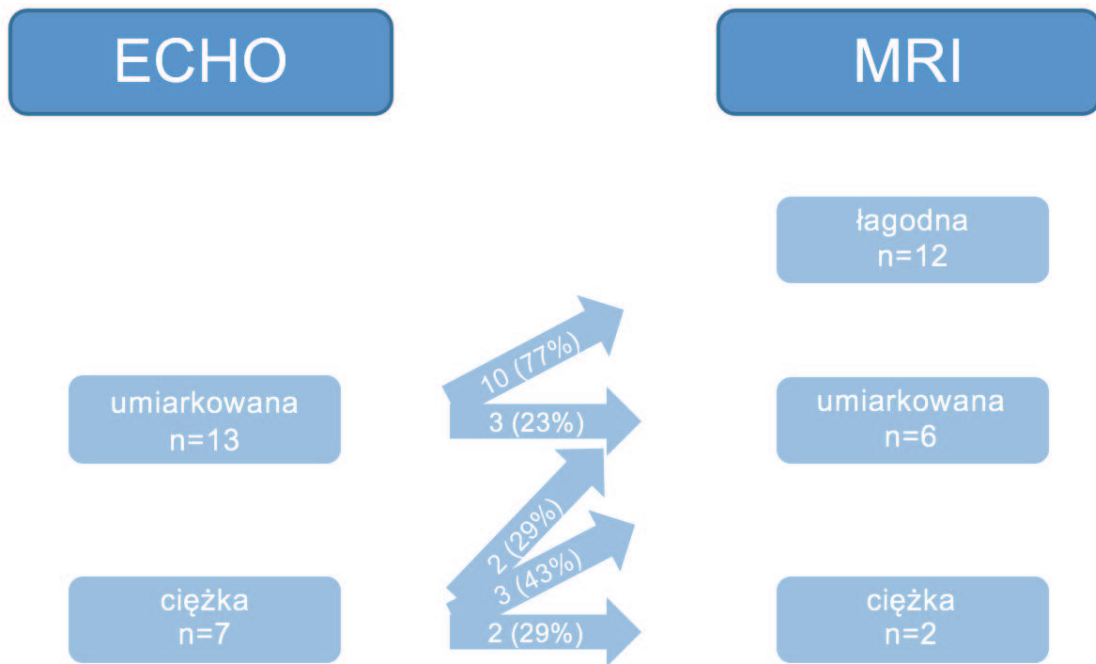
	<b>n (%)</b>
<b>Grupa wiekowa</b>	21 (100%)
dzieci	7 (33%)
dorośli	14 (67%)
<b>Płeć</b>	21 (100%)
kobiety	11 (52%)
mężczyźni	10 (48%)
<b>RAA</b>	21 (100%)
norma	14 (67%)
nieznacznie poszerzone	3 (14%)
poszerzony	4 (19%)
<b>RVIT</b>	21 (100%)
norma	4 (19%)
nieznacznie poszerzona	6 (29%)
poszerzona	11 (52%)
<b>RVOT</b>	18 (86%)
norma	5 (28%)
nieznacznie poszerzona	4 (22%)
poszerzona	9 (50%)
<b>RVEDVI</b>	20 (95%)
norma	10 (50%)
poszerzona	6 (30%)
operacyjna	4 (20%)
<b>RVESVI</b>	20 (95%)
norma	11 (55%)
poszerzona	6 (30%)
operacyjna	3 (15%)
<b>RVSVI</b>	20 (95%)
norma	15 (75%)
powiększony	5 (25%)
<b>MPA</b>	21 (100%)
norma	5 (24%)
poszerzona	14 (67%)
znacznie poszerzona	2 (10%)
<b>LPA</b>	21 (100%)
norma	9 (43%)
poszerzona	12 (57%)
<b>RPA</b>	21 (100%)
norma	13 (62%)
poszerzona	8 (38%)
<b>PI RV</b>	20 (95%)
łagodna	14 (70%)
umiarkowana	3 (15%)
ciężka	3 (15%)
<b>PI RF</b>	20 (70%)
łagodna	12 (60%)
umiarkowana	6 (30%)
ciężka	2 (10%)

Tabela 32. Wyniki badania MRI serca.

Spośród pacjentów, u których wykonano badanie MRI, dwie trzecie stanowili dorośli, a w grupie wiekowej dzieci przeważali nastolatki, najmłodszy pacjent liczył 10 lat. Proporcja płci wykazywała niewielką przewagę kobiet (52% : 48%). U większości (72%) wymiar prawego przedsionka był prawidłowy. Napływowa część prawej komory była poszerzona u 83%, a odpływowa u 73%. Zindeksowana objętość prawej komory w rozkurczu wynosiła  $119,04 \pm 29,03 \text{ ml/m}^2$  i była powiększona u 50% pacjentów. Zindeksowana objętość prawej komory w skurczu wynosiła  $53,61 \pm 17,35 \text{ ml/m}^2$  i była powiększona u 45% pacjentów. U czterech pacjentów rozkurczowa objętość prawej komory zindeksowana do BSA (RVEDVI) przekraczała  $150 \text{ ml/m}^2$ , czyli wartość uważaną za kryterium kwalifikacji do reoperacji pacjentów uprzednio operowanych z powodu tetralogii Fallota. Poszerzoną tętnicę płucną miało trzy czwarte pacjentów, z czego dwóch znacznie. U wszystkich pacjentów wymiary gałęzi tętnicy płucnej mieściły się w normie. Frakcja wyrzutowa prawej komory u wszystkich pacjentów była prawidłowa. Frakcja niedomykalności zastawki tętnicy płucnej wynosiła średnio 19% (2% – 47%). Na podstawie frakcji niedomykalności u 60% stwierdzono łagodną, u 30% umiarkowaną a u 10% (2 pacjentów) ciężką niedomykalność zastawki tętnicy płucnej.

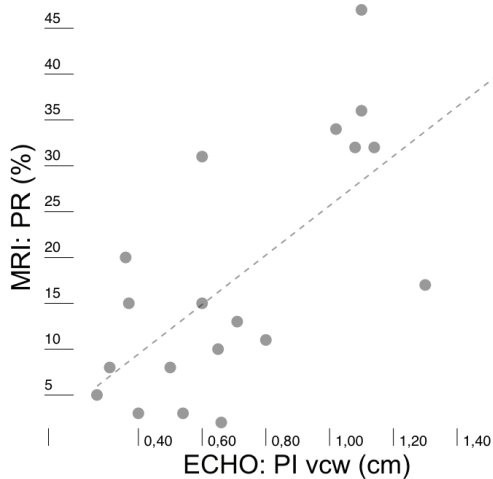
W analizie porównawczej stwierdzono istotną różnicę w wielkości frakcji niedomykalności tętnicy w badaniu MRI w zależności od ciężkości niedomykalności zastawki tętnicy płucnej w badaniu echokardiograficznym. Pacjenci z umiarkowaną niedomykalnością w ocenie echokardiograficznej mieli średnią wartość PI RF w badaniu MRI wynoszącą  $11,5 \pm 5,5\%$ , podczas gdy pacjenci z ciężką  $33,3 \pm 10,3\%$  ( $p < 0,001$ ).

Istniała potwierdzona statystycznie zgodność między ciężkością niedomykalności w klasyfikacji wg echokardiografii i wg MRI ( $p = 0,048$ ), jednak ocena echokardiograficzna wykazywała tendencję do zawyżania, co przedstawiono na Rysunku 40. Spośród 13 pacjentów, u których w badaniu echokardiograficznym stwierdzono umiarkowaną niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, w badaniu MRI potwierdzono ten stopień niedomykalności jedynie u trzech (23%) pacjentów. U pozostałych dziesięciu (77%) badanie MRI wskazało na niedomykalność łagodną. U pacjentów z ciężką niedomykalnością w ocenie echokardiograficznej u dwóch (29%) potwierdzono ten stopień niedomykalności w badaniu MRI, natomiast u trzech stwierdzono niedomykalność umiarkowaną (43%) i dwóch (29%) łagodną.



Rysunek 40. Schemat zależności między ciężkością niedomykalności tętnicy płucnej w ocenie echokardiograficznej i MRI.

Stwierdzono również występowanie silnej dodatniej korelacji między wielkością talii fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej ocenianej w badaniu echokardiograficznym a frakcją niedomykalności (MPA RF) w ocenie badaniem MRI:  $r = 0,717$  ( $p < 0,001$ ).



Rysunek 41. Zależność między szerokością fali niedomykalności tętnicy płucnej w badaniu echokardiograficznym a frakcją niedomykalności w MRI.

### 5.7. Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej

U 45 pacjentów wykonano próbę wysiłkową na bieżni ruchomej wg protokołu Bruce'a. Powodem odstąpienia od badania u pozostałych 11 pacjentów były

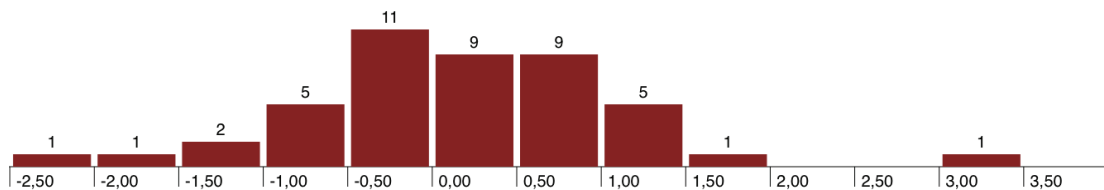
towarzyszące obciążenia kardiologiczne inne, niż stan związany ze zwężeniem tętnicy płucnej i jej leczeniem (3 pacjentów), ciężkie upośledzenie rozwoju (5), ortopedyczne (2), infekcja (1). Pacjenci ci zostali szczegółowo scharakteryzowani w Tabeli A1, zamieszczonej w aneksie. U 6 pacjentów, u których wykonano próbę wysiłkową, stwierdzono obecność obciążeń nie związanych z analizowaną wadą serca, a mających istotny wpływ na obniżenie oceny wydolności fizycznej zastosowaną metodą. Zostali oni szczegółowo scharakteryzowani w Tabeli A2, zamieszczonej w aneksie.

Szczegółową charakterystykę parametrów ocenianych w próbie wysiłkowej, uzyskane wyniki z podziałem na kategorie oraz występowanie zmian w EKG podczas wysiłku przedstawiono w Tabelach 33 i 34.

Parametr	n	Średnia	SD	Mediana	Min. – Max.
Wiek ogółem (lat)	45	21,89	9,43	20,47	6,76 – 48,37
Wiek dzieci (lat)	17	13,60	3,12	13,16	6,76 – 17,73
Wiek dorośli (lat)	28	26,93	8,34	24,01	19,24 – 48,37
Wiek chłopcy (lat)	5	14,94	1,77	15,44	11,91 – 16,58
Wiek dziewczęta (lat)	12	13,05	3,45	13,07	6,76 – 17,73
Wiek mężczyźni (lat)	25	27,96	9,31	15,00	19,5 – 48,37
Wiek kobiety (lat)	23	25,73	7,25	13,00	19,24 – 41,79
HR początkowa (sek <sup>-1</sup> )	45	94,78	16,83	92,00	65 – 130
HR maksymalna (sek <sup>-1</sup> )	45	188,53	11,97	189,00	161 – 210
HR procent limitu (%)	45	83	5,65	95	107 – 95
SBP początkowe (mmHg)	45	128,00	18,74	129,00	98 – 181
DBP początkowe (mmHg)	45	74,96	12,68	77,00	42 – 102
SBP maksymalne (mmHg)	45	160,29	26,45	159,00	96 – 231
DBP maksymalne (mmHg)	45	76,78	17,42	77,00	53 – 135
SBP maksymalne (z-score)	45	0,30	1,43	-0,05	-2,55 – 4,36
DBP maksymalne (z-score)	45	0,97	1,56	0,71	-1,17 – 7,38
HR 1min odpoczynku (sek <sup>-1</sup> )	45	148	2,19	150	104 – 191
HR 5min odpoczynku (sek <sup>-1</sup> )	45	111	1,27	109	78 – 154
SBP 1min odpoczynku (mmHg)	45	145	1,76	143	82 – 208
DBP 1min odpoczynku (mmHg)	45	66	0,16	65	36 – 135
SBP 5min odpoczynku (mmHg)	43	133	0,65	130	57 – 192
DBP 5min odpoczynku (mmHg)	43	67	0,95	67	41 – 92
Czas trwania wysiłku (min)	45	10,86	20,35	10,72	6,28 – 15,42
Czas trwania wysiłku (z-score)	17	0,45	16,44	0,61	-2,23 – 3,06
METs – wszyscy (kcal*kg <sup>-1</sup> *h <sup>-1</sup> )	45	11,39	24,63	11,30	7,4 – 15,3
METs – odsetek	28	100	17,25	96	70 – 137
METs – dorośli (z-score)	28	-0,05	25,95	-0,17	-1,61 – 1,25
Wskaźnik wydolności fizycznej (z-score)	45	0,14	13,98	0,18	-2,23 – 3,06

Tabela 33. Charakterystyka parametrów ocenianych w próbie wysiłkowej.

Przedstawiony na poniższym histogramie (Rysunek 42) wskaźnik wydolności fizycznej (z-score) dla całej przebadanej grupy charakteryzował się rozkładem normalnym, średnią  $0,14 \pm 0,95$  i nie różnił się w sposób istotny statystycznie od populacji normalnej.



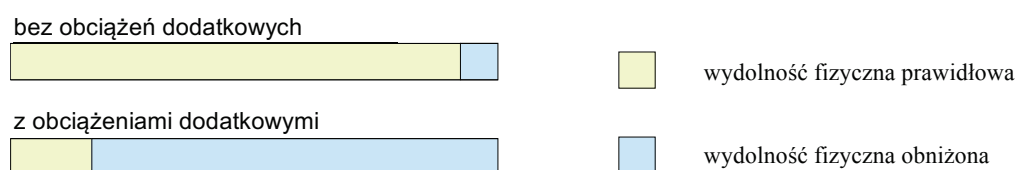
Rysunek 42. Histogram przedstawiający rozkład wskaźnika wydolności fizycznej.

Wskaźnik wydolności fizycznej nie zależał od wieku pacjenta, co dowodzi skuteczności przyjętej metody normalizacji. Zależał natomiast od nadwagi – stwierdzono słabą, ale znamioną, ujemną korelację między wskaźnikiem wydolności a z-score dla wagi i BMI (odpowiednio  $r = -0,36$ ,  $p = 0,014$  i  $r = -0,32$ ,  $p = 0,032$ ), co potwierdza negatywny efekt nadwagi na wydolność fizyczną. Nie stwierdzono natomiast znamionnych zależności wskaźnika wydolności fizycznej od parametrów echokardiograficznych takich jak gradient przez zastawkę tętnicy płucnej ( $p = 0,473$ ), stopień niedomykalności zastawki tętnicy płucnej ( $p = 0,109$ ), szerokość fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej ( $p = 0,345$ ), TAPSE ( $p = 0,294$ ), FAC ( $p = 0,168$ ) ani któregośkolwiek wymiaru prawej komory, również po wyłączeniu z analizy pacjentów z obciążeniami dodatkowymi wpływającymi na wydolność fizyczną.

<b>Parametr, kategoria</b>	<b>n (%)</b>
<b>Próba wysiłkowa</b>	
wykonano	45 (80%)
odstępiono	11 (20%)
<b>Przyczyna zakończenia</b>	
zmęczenie	34 (76%)
ból nóg	8 (18%)
duszność	1 (2%)
zawroty głowy	1 (2%)
inne	1 (2%)
<b>Przyrost HR</b>	
prawidłowy	45 (100%)
<b>HR redukcja w odpoczynku</b>	
szybka	1 (2%)
wolna	2 (4%)
<b>Zmiany w EKG</b>	
AVB I stopnia	1 (2%)
SVPB	3 (7%)
<b>SBP maksymalne</b>	
hipotensja	2 (4%)
hipertensja	5 (11%)
<b>SBP redukcja w odpoczynku</b>	
szybka	2 (5%)
<b>Czas trwania wysiłku (dzieci)</b>	
znacznie obniżony	1 (6%)
obniżony	1 (6%)
poniżej przeciętnej	2 (12%)
normalny	5 (29%)
powyżej przeciętnej	6 (35%)
wybitny	2 (12%)
<b>METs – procent spodziewanego (dorośli)</b>	
poniżej spodziewanego	3 (11%)
normalny	20 (71%)
powyżej spodziewanego	5 (18%)
<b>METs z-score (dorośli)</b>	
obniżony	1 (4%)
poniżej przeciętnej	3 (11%)
normalny	20 (71%)
powyżej przeciętnej	3 (11%)
bardzo dobry	1 (4%)
<b>Wydolność fizyczna (wszyscy)</b>	
znacznie obniżona	1 (2%)
obniżona	2 (4%)
poniżej przeciętnej	5 (11%)
normalna	25 (56%)
powyżej przeciętnej	9 (20%)
bardzo dobra	1 (2%)
wybitna	2 (4%)
<b>Wydolność fizyczna (wszyscy)</b>	
obniżona (łącznie)	8 (18%)

Tabela 34. Uzyskane wyniki próby wysiłkowej z podziałem na kategorie.

Obniżenie wydolności fizycznej stwierdzono u 8 pacjentów (18%) – u pięciu było obniżone nieznacznie, a trzech znacznie. Pacjenci, u których nie stwierdzono obciążeń dodatkowych wpływających na wydolność fizyczną, w przeważającej większości mieli prawidłową wydolność – proporcja wynosiła 36/39 (92%). Pacjenci z obciążeniami dodatkowymi wpływającymi na wydolność fizyczną (opisani w aneksie) mieli w większości obniżoną wydolność fizyczną (5/6 – 83%). Efekt tej zależności był istotny w odniesieniu do wskaźnika wydolności fizycznej ( $p < 0,001$ ), jak i kategorii wydolności (prawidłowa lub obniżona), co przedstawiono poniżej, ( $p < 0,001$ ).



Rysunek 43. Wydolność fizyczna u pacjentów w podgrupie bez obciążeń i z obciążeniami obniżającymi wydolność.



## 6. Dyskusja

### 1. Stan wyjściowy i bezpośrednie wyniki leczenia

Historia leczenia wrodzonego zwężenia zastawki płucnej sięga lat czterdziestych ubiegłego stulecia, kiedy wykonano pierwszy zabieg kardiochirurgiczny [225], wówczas jeszcze bez wykorzystania krążenia pozaustrojowego. Późniejszy rozwój kardiochirurgii pozwolił osiągnąć bardzo dobre wyniki leczenia [30–32,89,166,188,214]. Dalszy rozwój techniki i medycyny umożliwił od lat osiemdziesiątych zmianę strategii postępowania na leczenie małoinwazyjne metodą PBPV. Z biegiem czasu stała się ona metodą z wyboru o potwierdzonym bezpieczeństwie i skuteczności w ocenie krótko i średnioterminowej [112,114,115,132]. Od wprowadzenia tej metody leczenia upłynęły trzy dekady, jednak literatura dotycząca długoterminowych (przekraczających średnio dekadę) wyników pozostaje zaskakująco skąpa [140,250]. Praca podsumowuje i analizuje długoterminowe wyniki leczenia zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej metodą PBPV na podstawie grupy pozostającej pod opieką Kliniki Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego.

Znaczna rozpiętość wiekowa grupy badanej oraz wynikające z tego zróżnicowanie pacjentów pod względem wzrostu i wagi, stanowiły pewne ograniczenie w metodyce pracy, jednak zastosowanie normalizacji (z-score) pozwala w dużej mierze zaradzić temu problemowi. Jest to podejście analogicznie do zastosowania siatek centylowych. W porównaniu do innych metod korygowania pomiaru o wymiar ciała, jak np. indeksowanie do BSA, normalizacja jest dokładniejsza [95] [75,233]. Dzięki większej dokładności oraz coraz lepszej dostępności norm dla różnych parametrów, jest coraz częściej stosowana w echokardiografii dziecięcej i została uwzględniona w ostatnich zaleceniach [116,157,172,232].

Analizowana grupa pacjentów liczyła 84, w tym 50 pacjentów płci żeńskiej (60%). Stosunek kobiet do mężczyzn wynosił 1,5:1. W innych źródłach opisywano grupy zarówno o zrównoważonej proporcji płci, jak i z niewielką przewagą płci żeńskiej [97] [23,151]. Mediana wieku wszystkich pacjentów poddanych leczeniu w chwili zabiegu wynosiła 5,0 lat (4 dni – 59,96 lat), a pozostających w kontroli do końca 4,0 roku życia. Grupa ponad pięciuset pacjentów opisana przez McCrindle w oparciu o duży, wieloośrodkowy rejestr obejmowała pacjentów wymagających leczenia w

podobnym wieku tj. 3,7 lat (1 dzień – 55 lat) [165] i wartość ta nie zmienia się zasadniczo również w pracach opublikowanych w ostatnich latach [23,97,104,106]. Część prac opiera się na grupach zdecydowanie młodszych lub starszych pacjentów, co wynika z rekrutacji do badania określonej grupy wiekowej np. noworodkowej [219] lub pacjentów dorosłych [149]. Odsetek pacjentów dorosłych wynoszący 23% (13 pacjentów) jest spotykany również w publikacjach innych ośrodków, które również leczą pacjentów bez rozgraniczenia wiekowego [106]. Zasadniczo jednak, jak wynika z tej pracy oraz powyżej cytowanych, jeżeli wrodzone zwężenie zastawki tętnicy płucnej wymaga leczenia, to zwykle w młodym wieku, tj. przed ok. 4 – 7 rokiem życia.

Zgon pacjenta (n = 3), zmiana strategii leczenia na kardiochirurgiczne (n = 4) oraz utrata kontaktu z pacjentem (n = 21) spowodowały, że szczegółowe badanie końcowe objęło 56 pacjentów. Odsetek pacjentów nie objętych końcowym badaniem (*ang. attrition rate*) wynoszący 27% wydaje się dość wysoki, jednak z uwagi na bardzo długi czas obserwacji, jest w pełni wytłumaczalny. Jest mało prawdopodobne, by to istotnie wpłynęło na wnioski opracowania, ponieważ pod względem podstawowych cech demograficznych i charakteryzujących wadę grupa końcowa nie różniła się w sposób istotny statystycznie od grupy wyjściowej.

Główną przyczyną skierowania pacjenta na pierwsze badanie echokardiograficzne był szmer nad sercem. Jest on typowym objawem wad zastawkowych i stanowi ważny element badania przesiewowego przed postawieniem rozpoznania. W dniu zabiegu u 93% pacjentów stwierdzono szmer głośny (3/6) lub bardzo głośny (4/6). Stwierdzony brak korelacji między głośnością szmeru a ciężkością wady, czyli gradientem ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej opisywano również wcześniej [52]. Może to wynikać ze złożoności zjawiska, jakim jest szmer. Jego głośność zależy nie tylko od stopnia zwężenia i turbulencji przepływu krwi, ale również od objętości krwi płynącej turbulentnie, wielkości naczynia krwionośnego i grubości tkanki podskórnej, a więc od czynników mających wpływ na propagację dźwięku w tkance. Nie można również pominąć subiektywnego charakteru oceny szmeru [49,69,192].

U większości pacjentów (63%) rozpoznanie wady postawiono w okresie noworodkowym, jednak jedynie nieliczni (7%) wymagali w tym okresie leczenia. U pozostałych ciężkość wady w dniu zabiegu określono na podstawie gradientu, jako umiarkowaną u 63%, a ciężką u 30%. Z wyjątkiem dwóch noworodków otrzymujących

prostaglandynę, w dniu zabiegu pacjenci byli w stanie ogólnym dobrym, bez jawnych cech niewydolności krążenia.

Niekorzystny wpływ wad serca na rozwój dziecka jest znanym zjawiskiem, dotyczy jednak ciężkich wad powodujących niewydolność krążenia lub długotrwałą, nasiloną sinicę [6,168,196]. Zastawkowa stenoza płucna, z wyjątkiem postaci krytycznej, przez długi czas nie powoduje objawów dekompensacji krążenia i nie wpływa na rozwój dziecka. Zebrane dane antropometryczne w grupie badanej wskazują na prawidłowy rozwój dzieci po PBPV, o ile nie mieli istotnych obciążeń współistniejących. Oznacza to, że właściwe leczenie tej wady, tj. na podstawie obecnie obowiązujących kryteriów, zapobiega zaistnieniu jej niekorzystnych efektów na rozwój dziecka.

Towarzyszące wady serca stwierdzono u 14% pacjentów ( $n = 8$ ), w większości ASD II, z czego w 4 z 6 przypadków było nieistotne hemodynamicznie i w większości uległo spontanicznemu zamknięciu. W badanej grupie dokonano skutecznego zamknięcia ASD II u dwóch pacjentów oraz PDA u jednego w kilka lat po leczeniu zwężenia tętnicy płucnej. U noworodków i niemowląt takie współistnienie jest częste, co potwierdza praca Kovalchin [128]. W tej pracy ze względu na wiek pacjentów 71% z krytyczną i 10% z ciężką postacią wady miało towarzyszący PDA, a ASD II lub PFO występowało u odpowiednio 100% i 95% pacjentów. W innej grupie obejmującej niemowlęta opisano 4% współwystępowania ASD II i 17% PDA [94]. Przypadki, w których konieczne było leczenie, zarówno PS jaki i ASD II opisywano rzadko. Ciekawym przykładem jest przypadek konieczności zamknięcia ASD II wkrótce po leczeniu krytycznej stenozы płucnej z powodu ciężkiej desaturacji [186] oraz porównanie leczenia tych dwóch wad u dorosłych etapowo i jednocześnie [167].

Jak opisano we wstępie, zwężenie zastawki płucnej może towarzyszyć pewnym zespołom genetycznym. W grupie wyjściowej zespół Noonan występował w 9,6% pacjentów, co wynika z częstego występowania zwężenia zastawki płucnej w tym zespole. Jest to odsetek porównywalny ze stwierdzonym w dużej kohorcie badanej przez McCrindle, gdzie wynosił 5% [165]. Nie stwierdzono występowania innych zespołów genetycznych, poza jednym (1,2%) przypadkiem zespołu Williams, u którego stwierdzono *ex juvantibus* istotną komponentę nadzastawkową zwężenia i skierowano do leczenia kardiochirurgicznego. Jakkolwiek u pacjentów z zespołem Williams z nadzastawkowym zwężeniem płucnym leczenie kardiochirurgiczne jest

metodą z wyboru, to opisano również przypadki powodzenia metody interwencyjnej [62].

Przed zabiegiem w badaniu echokardiograficznym średni gradient przez zastawkę płucną wynosił  $79 \pm 29$  mmHg, jednak rozkład cechował się dużą prawoskośnością, a mediana tego parametru wynosiła 67 mmHg (40 – 182 mmHg). McCrindle dla całej badanej kohorty podał nieznacznie wyższy gradient wyjściowy –  $74 \pm 37$  mmHg [165], podczas gdy autorzy prac jednośrodkowych podawali wartości w podobnym zakresie tj. od  $53 \pm 35$  mmHg do  $89 \pm 36$  mmHg lub 91 mmHg (55 – 150 mmHg) [23,106,151].

Średnica pierścienia zastawki tętnicy płucnej wynosiła średnio  $1,49 \pm 0,45$ cm (0,65 – 2,41cm), co stanowi wartość praktycznie identyczną do podanej w największej dotychczas opublikowanej pracy wielośrodkowej, gdzie wynosiła ona  $1,48 \pm 0,49$ cm [165]. Na podstawie analizy z-score wielkości pierścienia zastawki, który wynosił  $-0,01 \pm 0,75$  (-1,5 – 1,2) stwierdzono, że u żadnego z pacjentów nie występowała hipoplazja pierścienia zastawkowego, podobnie jak w większości innych prac dotyczących przedmiotu rozprawy [106]. Niedorozwój pierścienia teoretycznie wydawał się stanowić przeszkodę w osiągnięciu dobrego wyniku zabiegu. Wykazano jednak, że izolowany niedorozwój pierścienia nie wiąże się z gorszym rokowaniem [165,205], ponieważ pierścień zastawki płucnej wykazuje potencjał wzrostowy w okresie dłuższej obserwacji [85,86,219]. Natomiast zmniejszenie wymiaru prawej komory lub pierścienia zastawki trójdzielnej (hipoplazja prawej komory) jest czynnikiem istotnie gorszego rokowania [71].

Porównanie pomiarów wielkości pierścienia metodą echokardiograficzną i angiograficzną wykazało bardzo dobrą korelację wyników między tymi metodami ( $r = 0,91$ ). Podobną, bardzo wysoką zgodność ( $r = 0,93$ ) wykazała analiza przeprowadzona przez Marantez [159]. Zamienne używanie obu metod pomiaru przy doborze rozmiaru balonu obarczone jest zatem niedużą rozbieżnością.

W badanej grupie proporcja wymiaru cewnika balonowego do średnicy pierścienia zastawki płucnej (BAR) mieściła się w wąskim przedziale  $1,25 \pm 0,18$ . Wynika to ze ścisłego przestrzegania zaleceń, by ta wartość mieściła się w optymalnym zakresie 1,1 – 1,3 i nie przekraczała wartości 1,4 [197]. Taka charakterystyka BAR może tłumaczyć brak opisywanej we wcześniejszych pracach korelacji między BAR a skutecznością zabiegu i odsetkiem niedomykalności tętnicy płucnej [27,165,197].

Późniejsze prace, które powstały już w oparciu o ustalone standardy również nie obserwowwały istotnego wpływu BAR na wynik zabiegu [94].

Przed zabiegiem maksymalne ciśnienie skurczowe w prawej komorze w pomiarze bezpośrednim podczas cewnikowania serca wynosiło 90 mmHg (53 – 217 mmHg), a po zabiegu 45 mmHg (25 – 141 mmHg). Zmiana była istotna statystycznie, co dowodzi skuteczności procedury w redukcji ciśnienia w RV, co potwierdzają inne prace, również wieloośrodkowe na dużej grupie pacjentów podając spadek ciśnienia w komorze z  $92 \pm 35$  mmHg do  $52 \pm 24$  mmHg [165].

Gradient szczytowy przez zastawkę (*peak-to-peak*) spadł z wyjściowego 73 mmHg (30 – 202 mmHg) do 24,5 mmHg (3 – 124 mmHg) po zabiegu, co było zmianą istotną statystycznie. Różnica przeciętnie wynosiła 49 mmHg (7 – 139 mmHg). McCrindle opisał spadek gradientu z  $74 \pm 37$  mmHg do  $29 \pm 22$  mmHg [165]. Podobny efekt bezpośredni zabiegu dokumentują inni autorzy [103,165,205,271].

W ocenie echokardiograficznej przeprowadzonej dzień po zabiegu mediana gradientu wynosiła 31 mmHg (13 – 122 mmHg). Zmiana gradientu w stosunku do pomiaru przed zabiegiem była znamienna wynosząc przeciętnie 40 mmHg (0 – 90 mmHg). W materiale własnym odsetek pacjentów z istotnym gradientem resztkowym, tj. wynoszącym powyżej 36 mmHg (suboptymalny wynik leczenia), w kontroli bezpośredniej wynosił 36%, a w innych pracach wartość ta wahała się w zakresie od 21% do 34% [9,94,98,165]. Podobnie jak w innych pracach, analiza w podgrupach wykazała zależność wielkości gradientu resztkowego oraz odsetka pacjentów z suboptymalnym wynikiem bezpośrednim od wyjściowej ciężkości wady i obecności przerostu prawej komory powodującego podzastawkowe zwężenie w drodze wypływu z prawej komory.

Na podstawie porównania wyników pomiaru gradientu metodą dopplerowską i bezpośrednią podczas cewnikowania serca stwierdzono istnienie dodatniej korelacji (z pogranicza umiarkowanej i silnej) zarówno dla pomiarów przed, jak i po zabiegu. Mimo to, trudno jest ściśle przewidzieć gradient szczytowy w cewnikowaniu na podstawie wyniku badania nieinwazyjnego. Różnicy pomiędzy dwiema metodami pomiaru gradientu w poszczególnych przypadkach może być duża zarówno na plus, jak i na minus, co potwierdzają obserwacje własne, jak i inne badania [7,122]. Taka rozbieżność może stanowić praktyczne utrudnienie w podejmowaniu decyzji klinicznych, powodując zarówno przedwczesną, jak i opóźnioną kwalifikację do leczenia. Aby zbadać źródła tych rozbieżności Aldousany porównał wyniki pomiarów

gradientu ciśnienia objema metodami wykonanymi niemal jednocześnie u 27 znieczulonych pacjentów z zastawkową stenozą płucną przed i po PBPV. Stwierdził bardzo silną korelację ( $r = 0,95$ ) i podał wzór regresji liniowej, z którego wynika że w przedziale wartości odpowiadających łagodnej stenozie płucnej metoda Dopplera zawyża o około 10 mmHg, ale dla wyższych wartości gradientu jest niemal całkowita zgodność [7]. Stwierdził ponadto, że porównanie pomiaru metodą Dopplera do pomiaru maksymalnego chwilowego (a nie szczytowego – „*peak-to-peak*”) gradientu ciśnienia w cewnikowaniu, wpływa na poprawę zgodności pomiędzy pomiarami. Z tych i podobnych obserwacji wynika, że przyczyną różnic może być wpływ sedacji i znieczulenia, wielkość rzutu serca w chwili pomiaru oraz różnice w metodach pomiaru opisane we wstępie pracy. Jest to problem nierozwiązany do dzisiaj [122] i w praktyce przyjmuje się, że w odniesieniu do bezpośredniego pomiaru gradientu, pomiar metodą Dopplera ma tendencję do zawyżania przeciętnie o około 10% [118].

Podczas cewnikowania serca stwierdzono cechy przerostu prawej komory i zwężenia drogi wypływu z prawej komory u odpowiednio 85% i 20% pacjentów. Przerost RV jest cechą powszechnie występującą w tej wadzie, gdyż stanowi zmianę adaptacyjną do zwiększonego obciążenia następczego komory [256]. Klinicznie znaczenie ma przede wszystkim zwężenie drogi odpływu z prawej komory wynikające z przerostu mięśniówki tej okolicy [216]. Może to być powodem utrzymującego się po zabiegu gradientu resztkowego, mimo dobrego efektu leczenia w obrębie zastawki [254].

Po zabiegu, wraz ze wsteczną przebudową RV, zwężenie w drodze odpływu stopniowo ustępuje, a gradient ciśnienia między komorą a tętnicą płucną maleje. Niektórzy autorzy uważają, że zastosowanie beta-blokerów może przyspieszyć przebieg tego procesu i pozwala wcześniej osiągnąć optymalny wynik leczenia. Najczęściej w tym celu stosowano propranolol [203,254]. Brakuje jednak jednoznacznych zaleceń dotyczących włączenia takiego leczenia u pacjentów po PBPV oraz prospektywnych badań randomizowanych dowodzących korzyści klinicznych takiego leczenia. W grupie badanej propranolol po zabiegu włączono u ośmiu pacjentów, jednak kryteria włączenia nie były jednoznacznie zdefiniowane. Podgrupa otrzymująca lek w porównaniu do pozostałych pacjentów miała znamienne wyższy gradient ciśnienia przed i bezpośrednio po PBPV, jednak różnica nie była duża, a zakresy wartości znacząco na siebie nachodziły. Ponadto, te podgrupy nie różniły się pod względem częstości występowania zwężenia drogi wypływu z prawej komory

(RVOTO) przed zabiegiem, ani obecności istotnego gradientu resztkowego (> 36 mmHg) po zabiegu. Co istotne – w późniejszych badaniach kontrolnych, włącznie z końcowym, obie podgrupy nie różniły się istotnie względem siebie w zakresie analizowanych kryteriów skuteczności zabiegu. Literatura podaje anegdotyczne lub oparte na małych grupach doniesienia, zarówno potwierdzające skuteczność takiego podejścia [14,241,254,265], jak i opisujące brak spodziewanego efektu [24,243] i konieczność, w skrajnych przypadkach, skierowania pacjenta do kardiochirurgicznej trabekulektomii.

W badanej grupie śmiertelność okołozabiegowa wynosiła 2,4% i dotyczyła wyłącznie dzieci w pierwszym roku życia, u których rozpoznano krytyczne lub ciężkie zwężenie zastawki tętnicy płucnej. W jednym przypadku, u niemowlaka w wyjściowo ciężkim stanie ogólnym, w czasie zabiegu doszło do bradykardii i zatrzymania krążenia. U drugiego doszło do przebiccia i rozwarstwienia ściany RVOT w czasie próby przejścia przez skrajnie zwężoną zastawkę płucną. Identyczne powikłanie opisali Gildein [85] oraz Behjati [23]. Mała liczebność tej grupy utrudnia wnioskowanie statystyczne, jednak występowanie zwiększonej śmiertelności w tym przedziale wiekowym potwierdzają również inne prace [95,103,209,219,249,280]. Wynika z nich, że wiąże się to z wyjściowo cięższym stanem ogólnym pacjentów, pilnością zabiegu i warunkami anatomicznymi czyniącymi zabieg technicznie trudniejszym. Ponadto, większa śmiertelność występowała w pierwszych trzech latach od wprowadzenia tej metody leczenia, co mogło mieć związek z tzw. krzywą uczenia [103].

W analizowanej grupie nie obserwowano innych powikłań. Wynika to prawdopodobnie z małej częstotliwości ich występowania i niewielkiej liczebności badanej grupy. Na podstawie rejestru obejmującego 822 zabiegów PBPV ustalono, poważne powikłania występują w około 0,6%, a łagodne w 1,3% zabiegów [237]. Do ciężkich powikłań zaliczono dwa (0,2%) przypadki zgonów, jeden (0,1%) perforacji i tamponady serca oraz dwa (0,2%) niedomykalności trójdzielnej w wyniku jej jatrogennego uszkodzenia. Kolejny wielośrodkowy rejestr oparty na 211 pacjentach, z których 45% było leczonych w okresie noworodkowym, nie wykazał przypadków śmiertelnych, a ryzyko powikłań wynosiło 3% i 9% – odpowiednio dla ciężkich i łagodnych [103]. Pięć procent stanowiły przypadki zaburzeń przewodzenia lub częstoskurczów, z czego jeden stanowił częstoskurcz komorowy wymagający defibrylacji. Drugą co do częstości grupą powikłań były te związane ze znieczuleniem, jak zaintubowanie jednego oskrzela, czy nieplanowane rozintubowanie pacjenta w

czasie zabiegu. Większość (76%) powikłań sklasyfikowano jako nie możliwe do zapobiegnięcia (*ang. not preventable*). Badanie to wskazało na wiek pacjenta i doświadczenie operatora, jako czynniki ryzyka powikłań.

W grupie analizowanych pacjentów z powodu suboptymalnego wyniku bezpośredniego zabieg powtarzano u 4 z 56 (7,1%) pacjentów, po okresie 16 (1 – 53) miesięcy od pierwszego zabiegu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie wnioskować o przyczynach niezadowalającego wyniku pierwszego zabiegu. Literatura, jako przyczyny wymienia młody wiek pacjentów, zbyt mały wymiar cewnika balonowego w stosunku do średnicy zastawki (BAR), dysplastyczną budowę zastawki, zespół Noonan [165]. Zakres wieku przy pierwszym zabiegu obejmował dzieci na różnym etapie rozwoju i zasadniczo nie odbiegał od reszty grupy. Zbyt niski BAR przy pierwszym zabiegu nie wydaje się być przyczyną, ponieważ wynosił nie mniej niż 1,00 i również nie odbiegał od reszty grupy. W przeciwieństwie do wniosków Marantz dysplastyczna budowa zastawki nie miała związku z niepowodzeniem [159]. Również rozpoznanie zespołu Noonan nie było czynnikiem ryzyka niepowodzenia, co sugerowała praca Weryńskiego [271]. Zważywszy na bardzo dobry efekt drugiego zabiegu, można przypuszczać, że pierwotne niepowodzenie PBPV miało przyczynę techniczną, jak na przykład brak stabilnej pozycji cewnika w czasie inflacji.

Z powodu istotnej komponenty nadzastawkowej ujawnionej w czasie zabiegu czterech z 84 pacjentów (5%) było skierowanych do leczenia kardiochirurgicznego. W innych pracach również opisywano przypadki konieczności powtórzenia interwencji lub zmiany strategii leczenia na kardiochirurgiczne, powołując się na podobne okoliczności [206]. Uwzględniając łącznie dwa zgony bezpośrednie (2%), konieczność powtórzenia zabiegu u czterech pacjentów (5%) oraz zmiany strategii leczenia na kardiochirurgiczne u kolejnych czterech (5%) powodzenie przy pierwszym zabiegu osiągnięto u 74 z 84 (88%) pacjentów. Włączając pacjentów u których wykonano dwa zabiegi, skuteczność metody wynosiła 93%. Jak wynika z metaanalizy przeprowadzonej przez Gudausky w przypadkach wyjściowo umiarkowanej lub ciężkiej stenozы konieczność powtórzenia zabiegu wystąpiła w 7% przypadków (2% – 14% w zależności od ośrodka), a konieczność leczenia kardiochirurgicznego również w 7% (0 – 8%) [91]. Natomiast w przypadkach krytycznej stenozы płucnej z technicznego punktu widzenia procedurę udało się przeprowadzić u 90% pacjentów, z których w dalszej obserwacji u 10% trzeba ją było powtórzyć, a u 8% wykonać



kardiochirurgiczne poszerzenie RVOT. Ponadto u 5% pacjentów założono zespolenie systemowo-płucne z powodu utrzymujących się niskich saturacji pomimo skutecznego przeprowadzenia zabiegu PBPV [91].

## **2. Wyniki obserwacji średnio- i długoterminowej**

Większość dotychczas publikowanych prac na omawiany temat posługiwała się określeniem „obserwacji długoterminowej”, kiedy okres obserwacji był wieloletni, ale często nie przekraczał dekady. Z perspektywy czasu i rosnącego doświadczenia można te prace zakwalifikować jako obserwacje średnioterminowe, a te gdzie średni okres obserwacji znacząco przekracza 10 lat, za długoterminowe. Takie rozgraniczenie zostało przyjęte w niniejszym opracowaniu, a wyniki końcowej, kompleksowej kontroli, która nastąpiła średnio po 13,8 latach (5,7 – 24,2 lata), zakwalifikowano jako długoterminowe. Wydłużenie obserwacji wpływa na ujawnienie późnych następstw wady i stosowanego leczenia. Okres obserwacji stanowi istotny atut pracy ze względu na nieliczne publikacje o tak długim okresie obserwacji [97,151,170].

W obserwacji długoterminowej wystąpił jeden zgon z przyczyn niekardiologicznych. Nie odnotowano zgonów, ani poważnych powikłań odległych związanych z analizowaną wadą serca, ani metodą leczenia, co świadczy o bardzo dobrym rokowaniu co do przeżycia grupie pacjentów leczonych omawianą metodą. W tym okresie, podobnie jak w innych pracach [151,170], żaden z pacjentów nie wymagał już powtórnego leczenia z powrotu nawrotu zwężenia – ani metodą przezskórną ani kardiochirurgiczną.

W badaniu końcowym mediana wieku pacjentów wynosiła 19,6 lat (6,4 – 69,3 lata), a więc większość była już dorosła. Informacje uzyskane od pacjenta z wywiadu zasadniczo nie ujawniały groźnych objawów. Męczliwość zgłaszało 19% pacjentów – 15% na poziomie NYHA I, a 4% NYHA II. Omdlenia (łagodne) i zasłabnięcia zgłaszało odpowiednio 11% i 20% pacjentów, a kołatania serca bez objawów małego rzutu 10%. Zgłaszana przez pacjentów męczliwość klasyfikowana jako NYHA I, często w istocie świadczy o dobrej tolerancji wysiłku w stosunku do wieku i objawów zmęczenia przy dość dużym wysiłku. Nieco większy stopień męczliwości (NYHA II) zgłaszany był sporadycznie, a istotna męczliwość (NYHA III i IV) wcale. Łagodne omdlenia i zasłabnięcia są zjawiskiem częstym w zdrowej populacji – szacuje się, że mogą występować u 20 – 50% nastolatków i młodych dorosłych [277]. Podobnie

uczucie kołatania bez towarzyszących innych objawów jest częstą dolegliwością i nie wykazuje statystycznego związku z występowaniem arytmii [155]. Aktywność fizyczna pacjentów była zróżnicowana i choć większość dzieci brała udział w zajęciach sportowych, to zwraca uwagę duży odsetek dzieci i młodzieży całkowicie lub częściowo zwolnionej z zajęć sportowych – odpowiednio 22% i 19%. Przy uwzględnieniu innych obciążeń (głównie upośledzenia) odsetek ten spada do odpowiednio 0% i 11%. Fakt, że większość dzieci bez dodatkowych obciążeń uczestniczy w zajęciach sportowych jest w zgodzie z obowiązującymi zaleceniami stanowiącymi, że stan po skutecznym leczeniu, podobnie jak łagodne zwężenie zastawki płucnej nie stanowią przeciwwskazań do sportu [96]. Według dość precyzyjnie zdefiniowanej skali ACSM w badanej grupie blisko połowa osób prowadziła siedzący tryb życia, a pozostali umiarkowanie aktywni i nie było osób uprawiających sport wyczynowo lub wykonujących ciężką pracę fizyczną. Trudno to jednak odnieść do warunków polskich, ze względu na brak odpowiednich danych epidemiologicznych.

Poza oceną stanu ogólnego, oceną rozwoju pacjenta, wykluczeniem klinicznych objawów niewydolności krążenia oraz oceną szmeru nad sercem badanie przedmiotowe nie dostarczyło w grupie badanej istotnych informacji, w zakresie stanu czynnościowego krążenia i wyników leczenia.

Zgodnie z oczekiwaniami w okresie poprzedzającym leczenie występuje duży odsetek głośnych i bardzo głośnych szmerów skurczowych tj. 3/6 – 4/6 w skali Levina (93%). Bezpośrednio po zabiegu było istotnie mniej pacjentów ze szmerem o głośności 4/6, a wzrastał odsetek pacjentów ze szmerami o głośności 1/6 – 2/6. Później, w pierwszym roku po leczeniu, charakterystyka szmerów skurczowych nie zmieniała się w zauważalnym stopniu. W okresie około 5 lat po zabiegu oraz podczas bieżącej kontroli, szmer głośny (3/6) dotyczył pojedynczych przypadków. Zwraca jednak uwagę wysoki odsetek szmerów ocenianych na 2/6 w skali Levina – 86% po 5 latach i 61% w ostatniej kontroli. Jest to odsetek nieproporcjonalnie wysoki do występowania w ocenie echokardiograficznej gradientu resztkowego mogącego powodować taki szmer. Można to jednak wytłumaczyć powstawaniem takiego szmeru w przypadku nielaminarnego przepływu przez poszerzoną tętnicę płucną, co w grupie badanej jest częste.

Szmer rozkurczowy, początkowo nieobecny, z biegiem czasu wykazywał wzrastającą częstość występowania. Wskazuje to na wzrastanie częstości występowania i stopnia nasilenia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej.

Słyszalność szmeru niedomykalności tętnicy płucnej zależy od wielkości fali zwrotnej (niesłyszalny przy śladowym strumieniu) i rozkurczowego gradientu między tętnicą płucną a prawą komorą. W analizowanej grupie znalazło to potwierdzenie zarówno przy ocenie niedomykalności za pomocą klasyfikacji stopniowej, jak i szerokości talii fali niedomykalności, co sugerowały również inne prace [29]. Ponadto krótki czas trwania szmeru rozkurczowego sugeruje ciężką niedomykalność, ponieważ świadczy o szybkim spadku ciśnienia w tętnicy płucnej [28]. W badaniu echokardiograficznym odpowiada to szybkiej deceleracji fali niedomykalności i niskiej prędkości końcowo rozkurczowej fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej – parametrów które zyskują w ostatnich latach coraz więcej uwagi, gdyż wykazują dużą zgodność z oceną niedomykalności metodą referencyjną, tj. rezonansem magnetycznym [152,229].

### **6.1.1. Badanie elektrokardiograficzne**

Badanie elektrokardiograficzne służy przede wszystkim do oceny elektrycznej pracy serca i oceny występowania oraz ewentualnego podłoża arytmii. Obserwowane w EKG w zastawkowym zwężeniu tętnicy płucnej ewentualne zmiany zapisu wynikające z przerostu, czy poszerzenia jam (zmiana osi, cechy przerostu, odwrócenie załamka T) są wtórne, występują późno, a precyzja takiej oceny jest ograniczona [101,118,187,256]. Potwierdzają to obserwacje własne – najczęstszymi zmianami był prawogram i cechy przerostu prawej komory, występujące u 2/3 pacjentów, jednak bez korelacji z ciężkością wady.

W badaniu końcowym u większości pacjentów stwierdzono normalizację osi serca i ustąpienie cech przerostu RV. Prawogram występował jedynie u co piątego pacjenta i nie wykazywał, podobnie jak pozostałe parametry, istotnej zależności od obrazu echokardiograficznego. Również opisywana u pacjentów po leczeniu tetralogii Fallota (ToF) zależność między ciężkością niedomykalności zastawki tętnicy płucnej a czasem trwania zespołu QRS nie znalazła w analizowanej populacji potwierdzenia [68,90]. Wynika to prawdopodobnie z mniejszego nasilenia niedomykalności u pacjentów analizowanych w stosunku do pacjentów z ToF.

Stwierdzono pojedyncze przypadki łagodnych arytmii jak blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia, rytm dolnoprzedsiolkowy, łagodne ekstrasystolie przedsionkowe i komorowe. Z powodu atymii w EKG spoczynkowym lub wysiłkowym wykonano 10 badań Holter EKG nie stwierdzając arytmii wymagających

leczenia. Pomimo jedynie nieznacznego ryzyka groźnych arytmii w tej grupie pacjentów wymagają oni okresowej oceny w tym kierunku [58,188,239].

### **6.1.2. Badania obrazowe**

Dawniej badanie radiologiczne klatki piersiowej było podstawową metodą obrazowania stosowaną do oceny serca. Obecnie jego rola zmalała. Przy dzisiejszej dostępności badania echokardiograficznego, RTG klatki piersiowej nie spełnia oczekiwań pokładanych nawet w badaniu przesiewowym, ponieważ odchylenia występują sporadycznie i raczej w zaawansowanych stadiach choroby [101,256]. Kardiomegalia i poszerzenie cienia prawej komory w zdjęciu bocznym występowały jedynie u 1/3 pacjentów kwalifikowanych do leczenia, a indeks sercowo-płucny przekraczał wartość prawidłową u połowy pacjentów. Były to więc objawy niestałe i o małej wartości diagnostycznej. Wyjściowo obecne poszerzenie pnia płucnego, występujące u połowy pacjentów, nie pozwalało przewidzieć, czy w obserwacji końcowej będzie się ono utrzymywać lub jeśli nie występowało, to czy się pojawi.

Podobnie sytuacja wygląda w porównaniu do badania echokardiograficznego w odległej obserwacji po zabiegu. Kardiomegalia korelowała jedynie z wymiarem RV w drodze napływu (RVd1) i występowała u połowy pacjentów z poszerzeniem tego wymiaru. Indeks sercowo-płucny wprawdzie zależał od wymiaru prawego przedsionka, ale w porównywalnym stopniu również od otyłości. Poszerzenie cienia prawej komory w zdjęciu bocznym, w niektórych przypadkach, może wynikać *de facto* z poszerzenia pnia tętnicy płucnej. Natomiast poszerzenie cienia tętnicy płucnej w tej grupie pacjentów jest zjawiskiem powszechnym, występującym u blisko połowy pacjentów. Tak więc istotniejsze od samego stwierdzenia poszerzenia jest jego ocena ilościowa, na co RTG nie pozwala z dostateczną dokładnością [37].

Wszyscy autorzy prac są zgodni co do bardzo dobrych średnioterminowych wyników leczenia zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej omawianą metodą [91,106,165,203–205]. Wnioski z tych prac wskazują na dwa kluczowe fakty. Po pierwsze, u większości pacjentów resztkowy gradient podzastawkowy wynikający z przerostu prawej komory ustępuje. Po drugie, że o ile zostanie osiągnięty zamierzony efekt zabiegu, to utrzymuje się on przez lata – to znaczy, nie obserwuje się nawrotu zwężenia, a pacjenci nie wymagają reoperacji. Potwierdzają to obserwacje własne. Na podstawie oceny gradientu metodą Dopplera w kontrolnych badaniach ambulatoryjnych obserwowano sukcesywny spadek, który do pierwszego roku był

istotny statystycznie pomiędzy każdą kolejną kontrolą ( $p$  od  $< 0,001$  do  $0,015$ ). Również pomiędzy kontrolą rok po zabiegu i ostatnią rutynową (przypadającą średnio po około 7 latach) spadek był niewielki (z 16 do 12,5 tj. o 3,5 mmHg), jednak istotny statystycznie ( $p = 0,017$ ). Ponadto u żadnego pacjenta nie wystąpił nawrót zwężenia. Jest to niewątpliwe potwierdzenie bardzo dobrych wyników średnioterminowych.

W końcowym badaniu echokardiograficznym gradient przez zastawkę płucną wynosił średnio  $12,5 \pm 8,2$  mmHg (3,8 – 42,2 mmHg). Jest to wynik równy wynikowi z ostatniej rutynowej kontroli ambulatoryjnej. Gradient przekraczał wartość progową 36 mmHg jedynie u dwóch (4%) pacjentów, jednak nie był on wskazaniem do powtórnego leczenia. Potwierdzają to inne doniesienia o trwałym efekcie leczenia co do usunięcia zwężenia, również po bardzo długim czasie od zabiegu [151,170].

Dwa podstawowe parametry echokardiograficzne oceny sprawności RV tj. FAC (frakcja zmiany powierzchni) i TAPSE z-score (ruch pierścienia trójdzielnego) w badanej grupie wynosiły odpowiednio  $0,45 \pm 0,08\%$  (0,25 – 0,68) oraz  $0,38 \pm 2,21$  (4,86 – 6,00). FAC było obniżone jedynie u 8% (4) pacjentów, a TAPSE u jednego (najstarsza pacjentka ze znacznie obciążonym wywiadem). TAPSE jest parametrem zależnym od obciążenia objętościowego komory i obniżenie się tego parametru jest późnym objawem wskazującym na dysfunkcję skurczową prawej komory [125].

Ostatnio coraz częściej podkreśla się znacznie wpływu wzajemnej współpracy obu komór na efektywność skurczu serca (*ang. ventricular interdependence*) [180]. Przeciążenie objętościowe prawej komory wpływa niekorzystnie na ruch przegrody międzykomorowej, co w m-mode można obserwować jako jego „spłaszczenie” lub ruch paradoksalny, a w osi przymostkowej krótkiej jako objaw „litery D” lub nieprawidłowy indeks ekscentryczności lewej komory (LVdEci) [138]. W badanej grupie obserwowano, zarówno częste występowanie nieprawidłowego ruchu IVS (32%), jak i znacząco podwyższonego LVdEci (25%), co korelowało ze znaczną niedomykalnością zastawki płucnej. Wskazuje to, że istotna niedomykalność płucna u pacjentów po leczeniu zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej może niekorzystnie oddziaływać również na funkcję lewej komory.

W grupie badanej częstość występowania niedomykalności zastawki tętnicy płucnej stopniowo wzrastała w okresie obserwacji. Niedomykalność w stopniu umiarkowanym przed zabiegiem, jak i dzień po, nie występowała. Miesiąc po zabiegu opisano ją u 9% pacjentów. W ostatniej kontroli rutynowej odsetek ten wzrósł do 37%, a u 3% pacjentów opisano niedomykalność ciężką. Wzrost odsetka co najmniej

umiarkowanej niedomykalności był statystycznie znamieny. Również inne prace wskazują na rosnący stopień niedomykalności w okresie obserwacji krótko i średnioterminowej [27,81,246].

W badaniu końcowym niedomykalność w stopniu łagodnym stwierdzono u 39% pacjentów, umiarkowaną u 46%, a ciężką u 14%. Świadczy to o dalszym narastaniu zarówno częstości występowania, jak i stopnia niedomykalności. Z uwagi na subiektywność skali stopniowej, na podstawie obowiązujących wytycznych, oceniono fałę niedomykalności również pod kątem szerokości talii fali niedomykalności (PI vcw) [136]. Stwierdzono, że wynosiła ona średnio 0,42cm (0,14 – 1,42), a u co trzeciego pacjenta przekraczała 0,6cm. Jest to niedomykalność potencjalnie istotna hemodynamicznie [126]. W celu oceny wpływu tej niedomykalności na pracę prawej komory oceniono, zarówno jej wymiary, jak i parametry czynnościowe. Stwierdzono poszerzenie wymiarów prawej komory w projekcji czterojamowej u 10 – 28% pacjentów, a w drodze wypływu u 15 – 35% pacjentów. Oceniając powierzchnię RV w rozkurczu i skurczu, jej poszerzenie stwierdzono u odpowiednio 27% i 39% pacjentów. Słaba wzajemna zgodność powyższych wskaźników poszerzania RV, mimo ścisłego stosowania zalecanych metod pomiaru i normalizacji, utrudnia ocenę stanu prawej komory, co jest problemem znanym [136,138]. Na podstawie całościowej oceny prawej komory można jednak przyjąć, że była ona poszerzona u około 20 – 25% pacjentów grupy badanej. Przyczyną tego wydaje się być głównie niedomykalność płucna, na co wskazuje korelacja przede wszystkim wymiarów powierzchni RV i szerokości RVOT ze stopniem niedomykalności.

Do niedawna uważano, że nawet istotna niedomykalność jest długo dobrze tolerowana przez pacjenta, a problem niedomykalności tętnicy płucnej u pacjentów po balonoplastyce wydawał się marginalny [91,178,246]. W oparciu o obserwacje pacjentów po korekcji tetralogii Fallota wiemy, że niedomykalność płucna nie jest, jak dawniej sądzono, problemem łagodnym [29,180,208]. Jest ona obecnie najczęstszym wskazaniem do reoperacji w tej grupie pacjentów [56].

W odniesieniu do pacjentów po PBPV dopiero ostatnie, nieliczne prace oparte na okresie obserwacji przekraczającym dekadę, zwracają uwagę na istnienie tego problemu. Harrild w grupie 41 pacjentów przebadanych po średnio 13 latach od zabiegu rezonansem magnetycznym, stwierdził występowanie niedomykalności zastawki płucnej o frakcji przekraczającej 15% u 14% pacjentów, a ponad 30% u 7%

pacjentów [97]. Meringo-Inglemo spośród 53 pacjentów obserwowanych średnio 15 lat stwierdził w badaniu echokardiograficznym, że 58% z nich miała niedomykalność II stopnia, a 31% III. Ciężkie poszerzenie prawej komory występowało w tej grupie u 27%, jednak żaden nie rozwinął dysfunkcji komory i nie wymagał wymiany zastawki [170]. Natomiast Liu w swojej pracy stwierdził, że po zabiegu u 22,5% pacjentów po zabiegu wystąpiła łagodna niedomykalność i u wszystkich z wyjątkiem jednego przez średnio 15 lat utrzymywała się na tym poziomie. Jedynie jeden dorosły rozwinął ciężką niedomykalność płucną i wymagał wymiany zastawki. Poza tym w okresie obserwacji nie stwierdzono w tej pracy nowych przypadków niedomykalności [151].

Referencyjną metodą ilościowej oceny stopnia niedomykalności tętnicy płucnej oraz wielkości i funkcji prawej komory jest obecnie obrazowanie serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI). Pierwsze badanie walidacyjne tej metody wykonano w roku 1993 [207]. Obecnie jest ona dość powszechnie stosowana [97,136,138,169]. Natywna, czy izolowana niedomykalność zastawki tętnicy płucnej występuje niezwykle rzadko. W zakresie oceny stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej oraz poszerzenia prawej komory największe doświadczenie pochodzi z obserwacji pacjentów po kardiochirurgicznym leczeniu tetralogii Fallota, u których jest to problem powszechny. Prosta ekstrapolacja kryteriów i zaleceń dotyczących pacjentów z tetralogią Fallota na grupę badaną, ze względu na oczywiste różnice pomiędzy tymi grupami, może nie być uzasadniona dla podejmowania ważnych decyzji klinicznych takich jak kwalifikacja do leczenia operacyjnego. Z drugiej strony, na potrzeby tego opracowania, wydaje się metodologicznie poprawna i przydatna.

Z analizowanej grupy połowie pacjentom z umiarkowaną i wszystkim z ciężką niedomykalnością wykonano badanie MRI serca. Z analizy uzyskanych danych wynika, że około trzy czwarte pacjentów zakwalifikowanych do badania MRI miało poszerzoną prawą komorę w wymiarach liniowych części napływowej i odpływowej i u około połowy w ocenie na podstawie objętości komory zarówno w skurczu, jak i rozkurczu. W podgrupie zakwalifikowanej do badania MRI poszerzenie tętnicy płucnej było powszechne i dotyczyło trzech czwartych pacjentów. Również gałęzie tętnicy płucnej były poszerzone – częściej lewa – u ponad połowy pacjentów.

Kurczliwość prawej komory u wszystkich badanych była zachowana, podobnie jak w badaniu echokardiograficznym.

Badanie MRI daje możliwość obiektywnej oceny wielkości fali PI w przeciwieństwie do badania echokardiograficznego, w którym ocena PI jest

subiektywna i pólilościowa. Umiarkowana bądź ciężka niedomykalność tętnicy płucnej na podstawie kryteriów badania MRI występowała u 40% pacjentów badanych tą metodą. Wskazuje to na mniejszy odsetek pacjentów z istotną niedomykalnością w porównaniu do badania echokardiograficznego. Wynika z tego, że badanie echokardiograficzne ma tendencję do przeszacowywania stopnia niedomykalności zastawki płucnej. Z tego właśnie powodu badanie MRI jako dokładniejsze powinno stanowić metodę referencyjną.

Powyższe dane porównano z jedynym opublikowanym badaniem oceniającym pacjentów po PBPV metodą MRI [97]. Kohorta kolejnych 41 pacjentów zbadanych przez Harrild za pomocą rezonansu magnetycznego w analogicznym (porównywalnym) okresie od zabiegu (13,1 lat), wykazała podobny odsetek poszczególnych kategorii ciężkości niedomykalności do danych szacowanych na podstawie danych ekstrapolowanych dla grupy końcowej. We wspomnianym badaniu stwierdzono u 34% pacjentów łagodną ( $RF > 15\%$ ) niedomykalność zastawki tętnicy płucnej, u 17% umiarkowaną ( $RF 30\% - 40\%$ ) i u 5% ciężką ( $RF > 40\%$ ). Niemal dwukrotnie wyższy odsetek występowania niedomykalności umiarkowanej i ciężkiej w materiale własnym w porównaniu do omawianej publikacji prawdopodobnie wynika z różnicy w doborze pacjentów do badania MRI – wstępnie wybrani na podstawie obrazu echokardiografii lub wszyscy (kolejni).

W analizowanej grupie czterech pacjentów miło rozkurczową objętość prawej komory zindeksowaną do BSA powyżej  $150\text{ml/m}^2$ . Oznacza to, że spełniali oni kryteria kwalifikacji do wymiany zastawki płucnej obowiązujące dla pacjentów po leczeniu tetralogii Fallota [11,171]. Istnieją jednak oczywiste różnice pomiędzy pacjentami z tetralogią Fallota po leczeniu operacyjnym i pacjentami po leczeniu izolowanego zwężenia zastawki tętnicy płucnej plastyką balonową, które przekładają się na odmienne wyniki i rokowanie odległe tych dwóch grup [169]. Z tego względu oraz ponieważ jednak wartości progowe objętości RV zostały przekroczone w niewielkim stopniu, a prosta ekstrapolacja wyżej wymienionych kryteriów nie jest możliwa, w chwili obecnej przyjęto wobec tych pacjentów postawę wyczekującą, planując ich regularną kontrolę ambulatoryjną.

Ciężka niedomykalność tętnicy płucnej po PBPV jest nowym zagadnieniem klinicznym i konieczne jest dalsze gromadzenie i analiza danych klinicznych w celu ustalenia optymalnej strategii leczenia tych pacjentów. Już teraz wydaje się jednak, że badanie MRI powinno być rutynowo stosowane w odległej kontroli pacjentów po



PBPV z ciężką niedomykalnością zastawki tętnicy płucnej w ocenie echokardiograficznej.

Niedomykalność zastawek innych niż płucna występowała w pojedynczych przypadkach. Szczególnie istotny jest stan czynnościowy zastawki trójdzielnej, ponieważ jej rosnąca niedomykalność (TI) może świadczyć o pogłębiającej się rozstrzeni i dysfunkcji prawej komory, zwiastując kliniczną niewydolność prawokomorową [136]. Łagodną TI stwierdzono u 45% pacjentów (co nie odbiega od populacji ogólnej), a u 4% (n = 2) umiarkowaną, jednak bez wskazań do leczenia. W zależności od czasu obserwacji i podejścia do zagadnienia w innych pracach pojawiają się rozbieżne informacje na temat występowania niedomykalności trójdzielnej. Fawzy na podstawie obserwacji 90 pacjentów podaje zmniejszenie się częstości występowania ciężkiej TI z siedmiu do zera przypadków bezpośrednio po zabiegu i zaznacza, że efekt utrzymywał w okresie wieloletniej obserwacji [70]. Podobnie obserwacje poczynił Handoka [94]. Inni autorzy podają występowanie TI ogółem w zakresie ok. 22% [194].

W grupie badanych pacjentów zwraca uwagę wysoka częstość występowania poszerzenia tętnicy płucnej (MPA) sięgająca 44% oraz gałęzi, zwłaszcza lewej – 60%. W populacji ogólnej idiopatyczne poszerzenie tętnicy płucnej występuje rzadko i uważa się to za łagodny, nieistotny problem, a jako przyczynę podaje się nieprawidłową budowę histologiczną ściany. Znacznie poszerzona, tętniakowata MPA (PAA) może jednak powodować objawy ucisku na struktury sąsiednie, powodując objawy kliniczne, lub rozwarstwić się i pęknąć prowadząc do nagłego zgonu [118]. Istnieją nieliczne doniesienia o leczeniu chirurgicznym PAA (skutecznym i nieskutecznym). Brakuje jednak jakichkolwiek wytycznych dotyczących kwalifikacji do leczenia tych pacjentów, a opinie poszczególnych autorów są sprzeczne [38,57,102,156,213,266]. Powody częstego występowania poszerzenia tętnicy płucnej w badanej grupie są przynajmniej dwa: wyjściowo (tj. przed zabiegiem) postenotyczne poszerzenie powstające w wyniku zaburzenia przepływu laminarnego i uderzania szybkiego strumienia krwi w ścianę tętnicy płucnej (Rysunek 2 i 6A-B). W obserwacji odległej, nowo powstałe poszerzenie wiąże się z obecnością istotnej hemodynamicznie niedomykalności wywołującej efekt objętościowy (Rysunek 7 E i 7F). Potwierdzeniem pierwszej tezy jest bardzo duża częstość występowania poszerzenia pnia płucnego przed zabiegiem w obrazie RTG (54%) i w echokardiografii (52%) oraz dostępnej literaturze [57]. Potwierdzeniem istnienia drugiego mechanizmu jest stwierdzona w tej grupie zależność między poszerzeniem MPA a stopniem niedomykalności i

szerokością talii fali niedomykalności (PI wcv) oraz obecnością przepływu wstecznego w pniu tętnicy płucnej. Rozkurczowy przepływ wsteczny w tętnicy płucnej jest cechą umiarkowanej i ciężkiej niedomykalności płucnej [136]. Jego występowanie wykazano u połowy pacjentów w pniu, a u jednej piątej również w gałęziach i korelowało to z ciężkością niedomykalności zastawki tętnicy płucnej.

Przepływ wsteczny należy różnicować z rzadko występującym przepływem wirowym w tętnicy płucnej pojawiającym się w skurczu [220]. W badanej grupie występował aż u 24% pacjentów, a przedstawione w niniejszym opracowaniu dane jasno wskazują na związek tego zjawiska ze znacznym poszerzeniem tętnicy płucnej.

Porównując wyniki leczenia zwężenia zastawki tętnicy płucnej i aorty można stwierdzić, że wyniki PBPV są zdecydowanie lepsze od wyników analogicznej metody leczenia zwężenia zastawki aortalnej. W obserwacji śródoterminowej po przeszłokórnej balonowej walwuloplastyce aortalnej ryzyko nawrotu zwężenia (definiowane jako nawrót szczytowego gradientu przez zastawkę aortalną powyżej 50 mmHg) wynosi ok. 25% i taki odsetek pacjentów wymaga powtórnej walwuloplastyki lub leczenia kardiochirurgicznego [39]. Również niedomykalność zastawki aorty w porównaniu z niedomykalnością zastawki tętnicy płucnej narasta szybciej, jest gorzej tolerowana i powoduje większe przeciążenie komory. Z tego względu częściej oraz szybciej jest wskazaniem do interwencji kardiochirurgicznej. Uwzględniając zatem również niedomykalność aortalną jako wskazanie do leczenia kardiochirurgicznego łączny odsetek pacjentów nie wymagających reinterwencji wynosił w okresach obserwacji 12 miesięcy, 5, 10 i 20 lat po zabiegu odpowiednio 89%, 72%, 54% i 27% [34].

### **6.1.3. Badanie na bieżni ruchomej**

Próba wysiłkowa na bieżni ruchomej stanowi prosty, niedrogi i bezpieczny [10] sposób oceny wydolności fizycznej pacjenta [110,123,129]. Służy do oceny wydolności fizycznej i odpowiedzi organizmu na wysiłek i stratyfikacji ryzyka chorób sercowo-naczyniowych [47]. W EKG wysiłkowym można ocenić występowanie arytmii i zmian w zakresie ST-T. Jej wartość, zarówno naukowa, jak i kliniczna wynika ze standaryzacji protokołu, powtarzalności i obiektywizacji wyników [73,83,144].

Protokół Bruce'a to jeden z najdłużej i najczęściej stosowanych protokołów w większości pracowni prób wysiłkowych [144], przydatny zarówno u zdrowych, jak i u pacjentów z różnymi obciążeniami, w tym wadami wrodzonymi serca

[21,47,119,162,173,185,257]. Dla protokołu Bruce'a opublikowano normy, zarówno dla dorosłych [36,92,175], jak i dzieci [50,40,41,22,253,146,272]. Alternatywne protokoły z punktu widzenia tego badania nie zostały uznane za bardziej przydatne [83,190,240,251].

Spośród dostępnych wartości referencyjnych wytrzymałości (czasu trwania wysiłku), wybrano normy opublikowane przez Wessel (2001 r.), ze względu na podobne warunki prowadzenia badania, kompletność (pełen zakres wiekowy) oraz aktualność. Normy opublikowane przez Cumming (1978 r.) uznane zostały za zbyt odległe w czasie zważywszy na trend obniżającej się wydolności fizycznej w młodszych pokoleniach [40,272], a opublikowane przez Cammen (2010 r.) [40,41] nie posiadają wartości referencyjnych dla pacjentów powyżej 14 roku życia oraz były uzyskane bez trzymania się poręczy, co skraca czas wysiłku [50]. Warto zauważyć, że normy autorstwa Wessel charakteryzowały się statystycznie istotną różnicą średnich czasów wysiłku, podając niższe wartości w porównaniu z innymi normami [272].

Leczenie zwężenia zastawki płucnej (bez względu na metodę) przynosi poprawę tolerancji wysiłku [239], jednak większość wad serca, nawet przy skutecznym leczeniu obarczona jest trwałym obniżeniem tolerancji wysiłku [119]. Długoterminowe obserwacje pacjentów po leczeniu zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej (zarówno chirurgicznie, jak i balonoplastyką) wskazują na niewielkie, ale istotne obniżenie wydolności fizycznej w tej grupie pacjentów [97,214,239]. Może to wynikać, ze „stygmatyzacji wadą serca” prowadzącej między innymi do zmniejszenia aktywności fizycznej pacjentów obciążonych wadą, bez względu na jej nasilenie. W tej grupie obniżona tolerancja wysiłku nie wynika z występujących zmian hemodynamicznych, jak obecności zwężenia czy niedomykalności zastawki, ani dysfunkcji prawej komory. Z drugiej strony wykazano jednak związek między tolerancją wysiłku a rozwojem niedomykalności zastawki tętnicy płucnej oraz stwierdzono, że jej leczenie, np. poprzez przeszkoorną implantację zastawki, przynosi poprawę tolerancji wysiłku [120].

W analizowanej grupie część pacjentów wykluczono z badania na bieżni ze względu na obecność przeciwwskazań do badania, najczęściej upośledzenia rozwoju. Pozostała grupa, jako całość, nie różniła się istotnie od odpowiadających wiekiem i płcią populacji normalnych. Nie stwierdzono istotnej statystycznie korelacji wydolności fizycznej z którymkolwiek parametrem echokardiograficznym, w szczególności z ciężkością niedomykalności zastawki tętnicy płucnej czy poszerzeniem prawej komory. Ocena aktywności fizycznej oparta na wywiadzie lekarskim, również

nie wskazywała obniżoną tolerancję wysiłku w tej grupie. Odmiennie wnioski znajdujemy w pracy Harrild, który wykazał zmniejszone maksymalne zużycie tlenu w próbie wysiłkowej u pacjentów z frakcją niedomykalności zastawki płucnej powyżej 15% w porównaniu do pacjentów z niedomykalnością poniżej tego progu [97]. Różnica ta może wynikać z zastosowania precyzyjniejszej metody oceny wydolności fizycznej jaką jest analiza gazów oddechowych.

## 7. Wnioski

1. Przeskórna plastyka balonowa zastawki tętnicy płucnej (PBPV) jest bezpieczną i skuteczną metodą leczenia zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej w każdym wieku. Groźne powikłania występują rzadko.
2. Odległe wyniki leczenia są dobre. Uzyskany efekt leczenia, tj. obniżenie gradientu ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej, jest trwały.
3. Prawa komorowa zachowuje potencjał do wstecznej przebudowy (*ang. backwards remodeling*) bez względu na wiek w momencie podjęcia leczenia i gradient wyjściowy. W grupie badanej nie obserwowano czynnościowej dysfunkcji prawej komory u żadnego pacjenta z powodów związanych wyłącznie z PBPV.
4. Często obserwowanym odchyleniem jest poszerzenie lub tętniak tętnicy płucnej. U żadnego pacjenta nie wymagało to jednak leczenia.
5. Wraz z wydłużaniem się okresu obserwacji stwierdza się zwiększenie częstości i stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. Grupa o ciężkiej i umiarkowanej niedomykalności wymaga ścisłej kontroli.
6. Obniżenie wydolności fizycznej zależy od obecności obciążeń dodatkowych a nie od wyniku PBPV w obserwacji odległej.
7. Badanie MRI jest przydatną metodą oceny stopnia niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i powinno być rutynowo stosowane w odległej kontroli pacjentów po PBPV z ciężką niedomykalnością na podstawie oceny echokardiograficznej.

## 8. Ograniczenia i mocne strony

Niniejsze opracowanie cechuje kilka ograniczeń wpływających przede wszystkim na moc statystyczną:

1. Mała liczebność grupy badanej, co wynika z niskiej częstości występowania wrodzonego zastawkowego zwężenia tętnicy płucnej, zgonów, konieczności leczenia części pacjentów inną metodą oraz odchodzenia z badania, co szczegółowo opisano w metodologii.
2. Heterogenność grupy badanej – ze względu na małą liczebność leczonych metodą PBPV badaniem objęto, zarówno dzieci, jak i dorosłych, dużej

rozpiętości wieku, wagi i BSA, co stanowiło szczególne wyzwanie w interpretacji wyników i analizie porównawczej. Zastosowanie normalizacji (z-score) i kategoryzacji wyników pozwoliło temu w dużej mierze zaradzić.

Mocnymi stronami tego opracowania są:

1. Długi czas obserwacji – w dotychczas opublikowanej literaturze znajduje się jedynie jedno badanie dotyczące wyników PBPV o porównywalnym czasie obserwacji w tej grupie chorych.
2. Wieloczynnikowy i kompleksowy charakter wykorzystanych badań i ocenianych parametrów. Oceniano budowę (RTG, ECHO), czynność serca (EKG, ECHO, Doppler) oraz odpowiedź organizmu na wysiłek (próba wysiłkowa).
3. Wykorzystanie parametrów echokardiograficznych oceny prawej komory zgodnych z aktualnymi wytycznymi towarzystw echokardiograficznych, zarówno pediatrycznych, jak i kardiologicznych.
4. Wykorzystanie badania serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI) w celu weryfikacji stopnia ciężkości niedomykalności zastawki tętnicy płucnej i stopnia poszerzenia prawej komory.
5. Kliniczna przydatność badania. Na podstawie jego wyników wyłoniono grupę pacjentów wymagających dalszej, bardziej szczegółowej obserwacji z wykorzystaniem rezonansu magnetycznego serca – metody referencyjnej dla oceny morfologii i funkcji prawej komory. Zastosowanie tej metody potwierdziło obecność ciężkiej, istotnej hemodynamicznie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej w niewielkiej podgrupie analizowanych pacjentów.

## 9. Podsumowanie

Zwężenie tętnicy płucnej (PS) stanowi około 7 – 19% wrodzonych wad serca. Odsetek ten jest wyższy jeśli uwzględni się PS jako komponentę złożonych wad serca. Najczęstsza postać PS, zastawkowa, wynika z nieprawidłowego rozwoju embrionalnego zastawki tętnicy płucnej. Prowadzi to do zmniejszenia średnicy prawego ujścia tętniczego i zwiększenia obciążenia następczego prawej komory. Objawy kliniczne dotyczą przede wszystkim pacjentów z ciężką postacią PS i mogą ujawnić się już u noworodków. Podstawowym kryterium oceny ciężkości wady, wstępnej kwalifikacji do leczenia oraz oceny wyników leczenia jest badanie echokardiograficzne z wykorzystaniem badania metodą Dopplera w celu określenia maksymalnego gradientu ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej. Ostateczna kwalifikacja oparta jest o ocenę szczytowego gradientu ciśnienia określonego przez porównanie ciśnienia maksymalnego zmierzonego przed i za zwężeniem podczas cewnikowania serca. Obecnie metodą z wyboru leczenia zastawkowego PS jest przeszkońska balonowa walwuloplastyka płucna (PBPV), a leczenie chirurgiczne stosuje się w przypadku wad złożonych. W piśmiennictwie znajdują się liczne prace potwierdzające bardzo dobre bezpośrednie i średnioterminowe wyniki leczenia tą metodą. Brakuje jednocześnie opisów wyników odległych, w których średni czas obserwacji przekracza dekadę.

Głównym celem pracy była ocena odległych wyników leczenia PS metodą PBPV. Ponadto analizie poddano wyniki bezpośrednie oraz krótko- i średnioterminowe. W tym celu dokonano retrospektywnej analizy dostępnych baz danych i dokumentacji oraz przeprowadzono kompleksowe badania końcowe pacjentów. Badania obejmowały wywiad i badanie lekarskie, elektrokardiograficzne (EKG), rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej, echokardiograficzne (ECHO), badanie wysiłkowe na bieżni ruchomej oraz, u wybranych pacjentów, badanie serca metodą rezonansu magnetycznego.

Analizą objęto wyjściowo 84 pacjentów Kliniki Kardiologii Dziecięcej i Wad Wrodzonych Serca Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego w Gdańsku poddanych leczeniu metodą PBPV w latach od 1992 do 2005 – jako kryterium włączenia przyjęto upływ minimum 5 lat od zabiegu. Kryterium wyłączenia z końcowej grupy badanej, poddanej analizie wyników odległych, była konieczność zmiany strategii leczenia na kardiochirurgiczne, co dotyczyło 4 pacjentów (5%), u których nie uzyskano

zamierzonego efektu PBPV, ze względu na ujawnione w czasie cewnikowania serca zwężenie nadzastawkowe. Ponadto z powodu 3 zgonów (4%) i utraty z obserwacji 21 pacjentów (25%) badaniami końcowymi objęto 56 pacjentów, co stanowiło 66% grupy wyjściowej. Porównanie obu grup wykazało, że nie różniły się one istotnie od siebie pod względem podstawowych parametrów.

W analizowanej grupie przeważały kobiety w proporcji 1,5:1. Mediana wieku pacjentów w chwili leczenia wynosiła 3,7 roku (0 – 60 lat), a w badaniu końcowym 19,6 lat (6,4 – 69,3 lat). Mediana okresu obserwacji wynosiła 13,6 lat (5,7 – 24,2 lat). Stwierdzono występowanie zespołu Noonan u 11% pacjentów. Współistniejące wrodzone wady serca stwierdzono u 8 pacjentów (14%): ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, drożny przewód tętniczy i zwężenie zastawki aortalnej. U Na podstawie badania echokardiograficznego przed zabiegiem stwierdzono gradient ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej, którego mediana wynosiła 67 mmHg (40 – 182 mmHg). Po zabiegu parametr ten wynosił 31 mmHg (13 – 122 mmHg), a spadek gradientu był istotny i jego mediana wynosiła 40 mmHg (0 – 90 mmHg). W pomiarze bezpośrednim podczas cewnikowania serca przed zabiegiem mediana ciśnienia w prawej komorze (RV) wynosiła 90 mmHg (53 mmHg – 217 mmHg), a gradient 73 mmHg (30 mmHg – 202 mmHg), zaś po zabiegu ciśnienie w prawej komorze 45 mmHg (25 mmHg – 141 mmHg) a gradient 20 mmHg (10 mmHg – 40 mmHg). Spadek gradientu wg tej metody oceny wynosił 49 mmHg (7 – 139 mmHg) i również był znamieny. Bezpośredni wynik leczenia zależał od wyjściowej ciężkości wady, to znaczy pacjenci z wyjściowo wyższym gradientem w ocenie bezpośredniej po zabiegu mieli wyższy gradient resztkowy zarówno w ocenie cewnikowaniem jak i metodą Dopplera (odpowiednio  $p < 0,001$  i  $p = 0,002$ ). Odsetek pacjentów z gradientem bezpośrednio po PBPV powyżej 36 mmHg był wyższy u pacjentów z wyjściowo ciężką postacią wady ( $p = 0,001$ ) oraz obecnymi cechami przerostu prawej komory w ocenie podczas cewnikowania ( $p = 0,027$ ). Wynik bezpośredni nie zależał natomiast od typu budowy zastawki, znormalizowanej średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej, proporcji średnicy użytego cewnika balonowego do średnicy pierścienia zastawki ani wieku i parametrów antropometrycznych pacjenta. U czterech pacjentów PBPV wykonano dwukrotnie ze względu na niezadowalający efekt pierwszego zabiegu. U wszystkich przy drugim zabiegu osiągnięto dobry wynik.

W ocenie krótko i średnioterminowej obserwowano dalszy, istotny spadek gradientu resztkowego ( $p < 0,001$ ) aż do ostatniego badania ambulatoryjnego po ponad



5 latach od PBPV. Po miesiącu od zabiegu i w późniejszym okresie obserwacji nie było już istotnej różnicy między pacjentami z ciężką postacią wady ani obecnym przerostem prawej komory a pozostałymi. Wskazuje to na podzastakowy, wynikający z przerostu, charakter gradientu resztkowego oraz możliwości jego szybkiego ustąpienia. Aby przyspieszyć ten proces u wybranych ośmiu pacjentów (14%) stosowano propranolol. Dobry efekt zabiegu utrzymywał się w obserwacji długoterminowej. Po średnio 13,8 latach (5,7 – 24,2 lata) obserwacji mediana gradientu przez zastawkę tętnicy płucnej wynosiła 10,2 mmHg (3,8 – 42,2 mmHg) i jedynie u dwóch nieznacznie przekraczała przyjęty poziom suboptymalnego wyniku leczenia (36 mmHg) bez wskazań do reinterwencji. Wskazuje to na bardzo dobry i trwały efekt leczenia oraz długoterminową skuteczność PBPV na poziomie 93%.

Często obserwowaną, towarzyszącą nieprawidłowością jest poszerzenie pnia tętnicy płucnej występujące zarówno przed leczeniem – u 53% pacjentów w badaniu echokardiograficznym jak i w obserwacji odległej – u 44%. Żaden z pacjentów nie miał jednak z tego powodu uchwytnych objawów ani wskazań do leczenia kardiochirurgicznego.

Podstawowym niekorzystnym efektem leczenia jest powstanie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej (PI). W obserwacji krótko- i średnioterminowej obserwowano narastanie stopnia niedomykalności i w efekcie znamieny wzrost częstości występowania co najmniej umiarkowanej PI z poziomu 9% po miesiącu od PBPB do 40% w ostatniej kontroli rutynowej. W badaniu końcowym stwierdzono na podstawie badania echokardiograficznego występowanie umiarkowanej PI u 46% pacjentów i ciężkiej u 14%. Mediana szerokości talii fali niedomykalności wynosiła 0,42 cm (0,14 – 1,56). PI powoduje wzrost obciążenia objętościowego prawej komory i w efekcie jej poszerzenie, co obserwowano u około jednej czwartej pacjentów. Jest to efekt trudny do precyzyjnej oceny w badaniu echokardiograficznym ze względu na złożoną geometrię RV i różne analizowane parametry przekraczały normę od 4 do 51% przypadków. W celu dokonania precyzyjnej oceny stopnia niedomykalności i wymiarów RV wykonano badanie serca metodą rezonansu magnetycznego (MRI), który jest metodą referencyjną dla takiej oceny. Baniem objęto 21 pacjentów – wszystkich z ciężką i losowo wybraną połowę z umiarkowaną PI. W podgrupie zbadanej metodą MRI stwierdzono powiększenie objętości RV u 10 pacjentów (50%) w rozkurczu i 9 (45%) w skurczu. U 6 pacjentów (29% badanych) stwierdzono PI umiarkowaną i 2 (10%) ciężką. Porównanie obu metod

wykazało tendencję badania echokardiograficznego do zawyżania stopnia PI oraz dobrą zgodność szerokości tali fali PI w badaniu echokardiograficznym z frakcją PI w badaniu MRI ( $r = 0,717$ ,  $p < 0,001$ ). Potwierdza to istnienie istotnej hemodynamicznie PI i poszerzenia RV u pewnego odsetka pacjentów po PBPV w odległej obserwacji. Problem ten jest nowy i brakuje zarówno publikacji jak i wytycznych w tym zakresie, a ekstrapolacja strategii leczenia PI po korekcji tetralogii Fallota na grupę pacjentów z wrodzonym zwężeniem zastawki tętnicy płucnej po leczeniu metodą PBPV nie wydaje się w pełni uzasadniona, ze względu na wyjściowe różnice między tymi grupami pacjentów i zastosowanymi metodami leczenia. Wskazuje to na konieczność dalszej obserwacji tych pacjentów oraz szerszego wykorzystania badania MRI w wybranej podgrupie pacjentów po PBPV, w celu gromadzenia danych które pozwolą na ustalenie optymalnej strategii leczenia w dalszej obserwacji.

Na podstawie badania na bieżni ruchowej wg protokołu Bruce'a stwierdzono dobrą tolerancję wysiłku fizycznego u pacjentów bez upośledzeń i obciążeń towarzyszących. Nie stwierdzono związku między wynikiem PBPV (wielkość gradientu resztkowego, stopień niedomykalności) a tolerancją wysiłku fizycznego w obserwacji długoterminowej.

## 10. Summary

Pulmonary stenosis (PS) makes up 7 – 19% of all congenital heart diseases (CHD). When considering PS as part of complex CHD, the prevalence is much higher. The most common type, valvular, is caused by the abnormal embryonic development of the pulmonary valve. It leads to diminishing of the diameter of the right ventricular outflow thus increasing afterload of the right ventricle (RV). Clinical symptoms occur mostly in cases of severe stenosis and may present already in neonates. The primary modality to assess the severity of the PS, preliminary qualification for treatment and later – the outcomes of the treatment at follow-up, is echocardiography with Doppler assessment of the transvalvular pressure gradient (PG). Eventually the qualification is based on the peak-to-peak pressure gradient based on a direct comparison of maximal pressures before and after the narrowing during cardiac catheterization. The treatment method of choice nowadays is percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty (PBPV), reserving surgical treatment for complex cases. Several publications documented excellent immediate and intermediate results of this method. Concurrently there is a paucity of information on long-term outcomes where the median follow-up period exceeds a decade.

The primary aim of this study was to assess the long-term results of PBPV. Additionally immediate, short and intermediate term results were summarized for comparison. This was accomplished by retrospective analysis of clinical databases and patient files. Eventually, the patients were invited for the final assessment that comprised of patient history, physical examination, electrocardiography, chest X-ray, echocardiography, Bruce treadmill test and, in a selected subset of patients, magnetic resonance imaging (MRI) of the heart.

Retrospective assessment included 84 patients of Pediatric Cardiology and Congenital Heart Diseases Department of the University Clinical Center in Gdansk treated by PBPV between years 1992 and 2005. The inclusion criteria were laps of at least five years since treatment. The exclusion criteria was conversion to cardiac surgery in case of 4 patients (5%), after revealing the supra-avalvular type of pulmonary stenosis during PBPV. Furthermore due to 3 deaths (4%) and loss of follow-up of 21 patients (25%) the final assessment included 56 patients (66%). Initial and final cohort did not vary significantly regarding baseline characteristics (female to male ratio, age and PG before PBPV).

There was a predominance of woman in proportion 1,5:1. Median age at treatment was 3,7 years (0 – 60 years) and at final assessment 19,6 years (6,4 – 69,3 years). The median follow-up period was 13,6 years (5,7 – 24,2 years). There were six patients (11%) with Noonan syndrome. Concomitant heart diseases were found in 8 (14%): atrial septal defect, patent ductus arteriosus and mild aortic stenosis. Based on echocardiography median PG was 67 mmHg (40 – 182 mmHg). After treatment, it reduced to 31 mmHg (13 – 122 mmHg), and the change was significant. A median drop of PG was 40 mmHg (0 – 90 mmHg). Median RV pressure at cardiac catheterization before treatment was 90 mmHg (53 mmHg – 217 mmHg) and peak-to-peak PG 73 mmHg (30 mmHg – 202 mmHg), while after treatment the RV pressure was 45 mmHg (25 mmHg – 141 mmHg) and peak-to-peak PG 20 mmHg (10 mmHg – 40 mmHg). Peak-to-peak PG median reduction was 49 mmHg (7 – 139 mmHg), and that was also significant. The immediate outcome was dependent on the severity of the stenosis, that is the patients with initially higher PG also directly after treatment had higher PG both by catheterization and Doppler method ( $p < 0,001$  and  $p = 0,002$  respectively). The percentage of patients with significant residual PG (more than 36 mmHg) was higher among the patients with initially severe PS ( $p = 0,001$ ) or those that had evident RV hypertrophy at ventriculography ( $p = 0,027$ ). The immediate outcome was not dependent on valve morphology, pulmonary valve annular diameter z-score, balloon-to-annulus ratio, age of the patient and his anthropometric parameters. Four patients did not achieve a satisfactory outcome and were qualified for repeat PBPV that in all cases was successful.

Short and intermediate-term follow-up revealed further significant ( $p < 0,001$ ) reduction of the PG until the last routine follow-up more than five years after treatment on average. Already after a month there was no significant difference between the patient with severe PS or RV hypertrophy and the remainder. This indicates that the residual PG is mostly subvalvular due to RV hypertrophy and has a potential for prompt regression after successful PBPV. To facilitate this process selected 8 patients (14%) had propranolol prescribed. Good outcome persisted into long-term follow-up. After median of 13,8 years (5,7 – 24,2 years) median PG was 10,2 mmHg (3,8 – 42,2 mmHg), and only two patients (4%) had PG slightly above 36 mmHg – none requiring treatment. This indicates to excellent and lasting treatment effect with overall long-term success rate of 93%.

Commonly seen, concomitant abnormality in this cohort is pulmonary artery dilatation or an aneurysm. Based on echocardiography it was present in 53% of patients before treatment and 44% after. Nevertheless, none of the patients had any symptoms of treatment indications due to that. The most common undesired effect of PBPV is pulmonary regurgitation (PR). In short- and intermediate-term follow-up it was found to become more severe and as a result, the percentage of the patients with at least moderate PR has grown significantly from 9% a month after PBPV to 40% at last routine follow-up. At the final visit, there were 46% of patients with moderate and 14% of patients with severe PR. Median vena contracta width was 0,42 cm (0,14 – 1,56). PR causes RV volume overload leading to its dilatation. This was found in approximately one fourth of the patients and various analyzed RV diameters exceeded normal in 4% to 51% of cases. RV is hard to assess it precisely by echocardiography due to its complex geometry. To precisely assess the degree of PR and RV dilatation the MRI was used. Twenty-one patients were qualified – all with severe PR and random half of the patients with moderate PR. Among this 10 patients (50%) had dilated RV at diastole and 9 (45%) at systole. Based on MRI 6 patients (29%) had moderate and 2 (10%) severe PR. The comparison of both methods revealed the tendency to overestimate the grade of PR by echocardiography and good agreement of vena contracta width by echocardiography with regurgitation fraction by MRI ( $r = 0,717$ ,  $p < 0,001$ ). The above confirms that although rare, there is a proportion of patients post PBPV with hemodynamically significant PR and RV dilatation. This issue is entirely new, and there is little data and no treatment strategies published up to date. Direct extrapolation of the current approach towards PR in tetralogy of Fallot survivors to the studied patient group seems not fully warranted, due to obvious baseline, treatment and outcome differences between the two groups. This indicates the need for further close follow-up of this patients and more common utilization of MRI in the selected subgroup of patients after PBPV to collect data that will allow forming optimal treatment strategies in the future.

Based on the conducted Bruce treadmill tests the patients after PBPV had normal exercise capacity if concomitant morbidities or developmental abnormalities were not present. There was no correlation noted between the exercise capacity and PBPV outcome (residual PG or PR grade) at long-term follow-up.

## 11. Spis tabel

Tabela 1. Porównanie różnych form reprezentacji danych: percentyle, z-score oraz flagi opisowe. ....	43
Tabela 2. Porównanie statystyk opisowych dla wieku populacji wyjściowej i końcowej. ....	47
Tabela 3. Zestawienie porównawcze danych demograficznych grupy wyjściowej i końcowej. ....	47
Tabela 4. Towarzyszące wady wrodzone serca. ....	49
Tabela 5. Parametry antropometryczne pacjentów bezpośrednio przed zabiegiem. ....	50
Tabela 6. Zmiany w RTG w projekcji AP lub PA i bocznej przed zabiegiem, liczebność i częstość. ....	51
Tabela 7. Zestawienie wyników badania EKG przed zabiegiem. ....	51
Tabela 8. Gradient ciśnienia (PG) przed i bezpośrednio po zabiegu oraz średnica pierścienia zastawki w badaniu echokardiograficznym (met. – metodą). ....	51
Tabela 9. Parametry uzyskane podczas cewnikowania serca i zabiegu PBPV. RV - prawa komora, PA - tętnica płucna, PV - zastawka płucna, SBP - skurczowe ciśnienie krwi, PG – gradient ciśnień. ....	55
Tabela 10. Porównanie pomiarów echokardiograficznych i angiograficznych związanych z zabiegiem PBPV. ....	59
Tabela 11. Gradient ciśnienia (mmHg) przez zastawkę tętnicy płucnej szacowany metodą Dopplera w badaniu echokardiograficznym przed zabiegiem PBPV oraz w obserwacji średnioterminowej. W ostatniej kolumnie podano odsetek pacjentów o gradiencie wyższym niż 36 mmHg w poszczególnych okresach obserwacji. ....	62
Tabela 12. Zestawienie wartości p (istotności statystycznej) dla porównania gradientów mierzonych metodą Dopplera w różnych okresach obserwacji (ns - brak istotności statystycznej). ....	64
Tabela 13. Parametry echokardiograficzne przed i po zabiegu w analizie retrospektywnej. ....	65
Tabela 14. Charakterystyka ogólna grupy końcowej – liczebność wg płci i kategorii wiekowej. ....	66
Tabela 15. Charakterystyka ogólna grupy końcowej - wiek i czas obserwacji w latach. ....	66

Tabela 16. Wiek i parametry antropometryczne pacjentów w badaniu końcowym. BSA (Body surface area) obliczono wg dwóch wzorów: DuBois i DuBois oraz Haycock. ....	68
Tabela 17. Częstość występowania zmian w końcowym badaniu RTG klatki piersiowej.....	69
Tabela 18. Analiza wybranych parametrów końcowego badania EKG. ....	70
Tabela 19. Zmiany w spoczynkowym EKG w końcowej kontroli, liczebność i częstość występowania wg kategorii.....	70
Tabela 20. Zestawienie parametrów echokardiograficznych dla lewej komory.....	72
Tabela 21. Zestawienie parametrów echokardiograficznych dla żyły głównej dolnej, prawego przedsionka, prawej komory oraz tętnicy płucnej i jej gałęzi.....	73
Tabela 22. Zestawienie liczebności i częstości występowania poszerzenia wymiarów prawego przedsionka, prawej komory oraz naczyń z nimi powiązanych na podstawie echokardiografii.....	75
Tabela 23. Zestawienie parametrów echokardiografii metodą Dopplera. ....	76
Tabela 24. Częstość występowania niedomykalności poszczególnych zastawek wg stopnia.....	77
Tabela 25. Liczebność i częstość występowania wstecznego i wirowego przepływu w tętnicy płucnej i jej gałęziach.....	78
Tabela 26. Wartości współczynnika korelacji i istotności statystycznej p dla parametrów antropomorficznych i echokardiograficznych korelujących z indeksem sercowo-płucnym w RTG.....	80
Tabela 27. Wartości p dla korelacji między wymiarem prawej komory a stopniem i szerokością talii fali niedomykalności zastawki tętnicy płucnej. ....	83
Tabela 28. Wartości p dla korelacji między znormalizowanym wymiarem tętnicy płucnej i jej gałęzi a wielkością niedomykalności mierzonej skalą stopniową i jako szerokość talii fali niedomykalności.....	84
Tabela 29. Porównanie liczebności podgrup w zależności stopnia PI i ruchu przegrody między komorowej.....	86
Tabela 30. Porównanie liczebności podgrup w zależności stopnia PI i kategorii indeksu ekscentryczności lewej komory (Eci). ....	87
Tabela 31. Wyniki badania MRI serca, parametry dotyczące prawej komory.....	88
Tabela 32. Wyniki badania MRI serca. ....	89
Tabela 33. Charakterystyka parametrów ocenianych w próbie wysiłkowej.....	93

Tabela 34. Uzyskane wyniki próby wysiłkowej z podziałem na kategorie. ....	95
--	----

## 12. Spis rysunków

Rysunek 1. Zwężenie zastawki tętnicy płucnej w badaniu anatomopatologicznym. ..	12
Rysunek 2. Postenotyczne poszerzenie tętnicy płucnej w badaniu angiograficznym. ....	14
Rysunek 3. Szmer nad sercem .....	17
Rysunek 4. Badanie metodą Dopplera. ....	21
Rysunek 5. Gradient ciśnienia – porównanie różnych metod oceny. ....	23
Rysunek 6. Przezskórna plastyka balonowa zastawki tętnicy płucnej. ....	28
Rysunek 7. Metodyka badania echokardiograficznego. ....	38
Rysunek 8. Liczba zabiegów PBPV w poszczególnych latach. ....	45
Rysunek 9. Schemat przedstawiający losy pacjentów po PBPV. ....	46
Rysunek 10. Całkowita liczba PBPV w poszczególnych latach. ....	47
Rysunek 11. Okres rozwojowy w chwili postawienia diagnozy. ....	49
Rysunek 12. Rozkład wieku pacjentów w dniu zabiegu. ....	50
Rysunek 13. Rozkład wyjściowego gradientu metodą Dopplera przez zastawkę tętnicy płucnej. ....	52
Rysunek 14. Rozkład odsetkowy pacjentów wg ciężkości zwężenia zastawki płucnej. .....	52
Rysunek 15. Znormalizowany wymiar pierścienia zastawki tętnicy płucnej (z-score). .....	53
Rysunek 16. Znormalizowany wymiar pierścienia zastawki płucnej (z-score) w zależności od ciężkości wady. ....	53
Rysunek 17. Częstość występowania zmian opisywanych w cewnikowaniu serca. ....	54
Rysunek 18. Rozkład współczynnika średnicy balonu i pierścienia zastawki płucnej (BAR). ....	54
Rysunek 19. Zmiana szczytowego gradientu ciśnienia przez zastawkę tętnicy płucnej (mmHg). ....	56
Rysunek 20. Histogram rozkładu gradientu szczytowego przez zastawkę tętnicy płucnej bezpośrednio przed i po zabiegu. ....	56
Rysunek 21. Korelacje między pomiarem gradientu ciśnienia metodą Dopplera i w cewnikowaniu. ....	59



Rysunek 22. Porównanie średnicy pierścienia zastawki tętnicy płucnej wg dwóch metod pomiaru. ....	60
Rysunek 23. Zmiana charakteru szmeru skurczowego w czasie obserwacji – głośność w skali Levina 0-6, szmery ciche pominięto dla przejrzystości. ....	61
Rysunek 24. Zmiana częstości występowania szmeru rozkurczowego w czasie obserwacji. ....	61
Rysunek 25. Gradient przez zastawkę tętnicy płucnej (PV) w badaniu metodą Dopplera w obserwacji krótko i średnioterminowej. ....	62
Rysunek 26. Zmiana gradientu przez zastawkę tętnicy płucnej w czasie obserwacji krótko i średnioterminowej. ....	63
Rysunek 27. Narastanie niedomykalności zastawki tętnicy płucnej w stopniu co najmniej umiarkowanym w średnioterminowej obserwacji ambulatoryjnej. ....	65
Rysunek 28. Odsetek występowania obciążeń dodatkowych wg wpływu na wydolność fizyczną. ....	68
Rysunek 29. Histogram wartości gradientu końcowego przez zastawkę tętnicy płucnej, niebieską linią przerywaną zaznaczono 36 mmHg – punkt odcięcia dla rozpoznania łagodnego zwężenia zastawki tętnicy płucnej. ....	77
Rysunek 30. Rozkład odsetkowy pacjentów na podstawie stopnia niedomykalności PV (po lewej) oraz histogram szerokości talii fali niedomykalności PV (po prawej). ....	77
Rysunek 31. Częstość występowania szmeru rozkurczowego w zależności wybranych parametrów echokardiograficznych. ....	79
Rysunek 32. Zależność poszerzenia cienia tętnicy płucnej w RTG i jej poszerzenia w badaniu ECHO. ....	80
Rysunek 33. Zależność końcowego gradientu przez PV od wieku pacjenta w chwili zabiegu (po lewej) i czasu obserwacji (po prawej), kolorem czerwonym zaznaczono pacjentów nie objętych analizą. ....	81
Rysunek 34. Wiek wykonania pierwszego PBPV a szerokość talii fali niedomykalności tętnicy płucnej. ....	82
Rysunek 35. Zależność stopnia PI w badaniu końcowym od spadku gradientu podczas balonoplastyki. ....	82
Rysunek 36. Zależność między wymiarem pnia tętnicy płucnej – wg kategorii a szerokością tali fali PI. ....	84
Rysunek 37. Występowanie przepływu wstecznego tętnicy płucnej. ....	85

Rysunek 38. Zależność znormalizowanego wymiaru tętnicy płucnej (MPA z-score) od obecności wstecznego przepływu w pniu tętnicy płucnej. ....	86
Rysunek 39. Zależność znormalizowanego wymiaru pnia tętnicy płucnej od obecności wirowego przepływu w pniu tętnicy płucnej. ....	86
Rysunek 40. Schemat zależności między ciężkością niedomykalności tętnicy płucnej w ocenie echokardiograficznej i MRI. ....	91
Rysunek 41. Zależność między szerokością fali niedomykalności tętnicy płucnej w badaniu echokardiograficznym a frakcją niedomykalności w MRI. ....	91
Rysunek 42. Histogram przedstawiający rozkład wskaźnika wydolności fizycznej. ....	94
Rysunek 43. Wydolność fizyczna u pacjentów w podgrupie bez obciążeń i z obciążeniami obniżającymi wydolność. ....	96

### **13. Spis równań**

Równanie 1. Wzór Bernoulliego oraz uproszczony wzór Bernoulliego. ....	21
Równanie 2. BSA w/g wzoru DuBois i DuBois. ....	34
Równanie 3. BSA w/g wzoru Haycock. ....	34
Równanie 4. Objętość prawego przedsionka. ....	39
Równanie 5. Frakcja zmiany powierzchni prawej komory. ....	39
Równanie 6. Frakcja zmiany powierzchni prawej komory. ....	39
Równanie 7. Ciśnienie w prawej komorze (RVSP) szacowane z fali niedomykalności zastawki trójdziałnej. ....	39
Równanie 8. Normalizacja (standaryzacja Z). ....	43

## 14. Piśmiennictwo

1. Abe Y., Aoki Y., Kuriyama S., Kawame H., Okamoto N., Kurosawa K., Ohashi H., Mizuno S., Ogata T., Kure S., Niihori T., Matsubara Y., Costello and CFC syndrome study group in Japan: Prevalence and clinical features of Costello syndrome and cardio-facio-cutaneous syndrome in Japan: Findings from a nationwide epidemiological survey. *Am J Med Genet A*. 2012, 158A, 5, 1083–1094.
2. Abuhamad A.Z., Chaoui R.: *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts*. Lippincott Williams & Wilkins, 2012. ISBN: 978-1-4511-4780-3.
3. Adams Z.B.: Sudden Death: Congenital Stenosis of the Pulmonary Valves. *Boston Med Surg J*. 1896, 134, 5, 112–112.
4. Agarwala B.N., Thomas L.E., Waldman J.D.: Acquired pulmonary stenosis: ultrasonographic diagnosis. *Pediatr Cardiol*. 1995, 16, 4, 179–181.
5. Agarwal S., Chowdhury U.K., Saxena A., Ray R., Sharma S., Airan B.: Isolated idiopathic pulmonary artery aneurysm. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2002, 10, 2, 167–169.
6. Aguilar D.C., Raff G.W., Tancredi D.J., Griffin I.J.: Childhood growth patterns following congenital heart disease. *Cardiol Young*. 2015, 25, 06, 1044–1053.
7. Aldousany A.W., DiSessa T.G., Dubois R., Alpert B.S., Willey E.S., Birnbaum S.E.: Doppler estimation of pressure gradient in pulmonary stenosis: maximal instantaneous vs peak-to-peak, vs mean catheter gradient. *Pediatr Cardiol*. 1989, 10, 3, 145–149.
8. Alfakih K., Plein S., Thiele H., Jones T., Ridgway J.P., Sivananthan M.U.: Normal human left and right ventricular dimensions for MRI as assessed by turbo gradient echo and steady-state free precession imaging sequences. *J Magn Reson Imaging*. 2003, 17, 3, 323–329.
9. Al Madani A.: Mid-Term Results of Balloon Pulmonary Valvuloplasty in Children at Queen Alia Heart Institute. *Qatar Med J*. 2011, 2011, 2, 7.
10. Alpert B.S., Verrill D.E., Flood N.L., Boineau J.P., Strong W.B.: Complications of ergometer exercise in children. *Pediatr Cardiol*. 1983, 4, 2, 91–96.
11. Alvarez-Fuente M., Garrido-Lestache E., Fernandez-Pineda L., Romera B., Sánchez I., Centella T., Abelleira C., Villagrà S., Tamariz R., Barrios E., Lamas M.J., Gomez R., Cerro M.J.D.: Timing of Pulmonary Valve Replacement: How Much Can

the Right Ventricle Dilate Before it Looses Its Remodeling Potential? *Pediatr Cardiol.* 2015, 1–5.

12. Andiran N., Sarikayalar F., Saraçlar M., Çağlar M.: Autosomal Recessive Form of Congenital Cutis Laxa: More Than the Clinical Appearance. *Pediatr Dermatol.* 2002, 19, 5, 412–414.

13. Andrew J. Meholic Andrew J. Meholic, Richard Lofgren Richard Lofgren, Loren H. Ketai: *Diagnostyka obrazowa narządów klatki piersiowej. polskie.* Wrocław: Elsevier Urban & Partner, 2008. ISBN: 978-83-60290-78-1.

14. Arendrup H.C., Kruse-Andersen S., Alstrup P.: Regression of infundibular hypertrophy after pulmonary valvulotomy without myocardial resection. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg.* 1983, 17, 3, 243–248.

15. Arthur Garson, J. Timothy Bricker, David J. Fisher, Steven R. Neish: *The science and practice of pediatric cardiology.* Second.

16. Baas A.S., Willis IV P.W.: *Congenitally Corrected Transposition Treatment & Management.* eMedicine. 2015.

17. Ballerini L., Mullins C.E., Cifarelli A., Pasquini L., De Simone G., Giannico S., Guccione P., Di Donato R., Di Carlo D.: Percutaneous balloon valvuloplasty of pulmonary valve stenosis, dysplasia, and residual stenosis after surgical valvotomy for pulmonary atresia with intact ventricular septum: long-term results. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990, 19, 3, 165–169.

18. Bandin M.A., Vargas-Barron J., Keirns C., Romero-Cardenas A., Villegas M., Buendia A.: Echocardiographic diagnosis of rheumatic cardiopathy affecting all four cardiac valves. *Am Heart J.* 1990, 120, 4, 1004–1007.

19. Bartter T., Irwin R.S., Nash G.: Aneurysms of the pulmonary arteries. *Chest.* 1988, 94, 5, 1065–1075.

20. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J., Chambers J.B., Evangelista A., Griffin B.P., Iung B., Otto C.M., Pellikka P.A., Quinones M.: Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *Eur J Echocardiogr.* 2009, 10, 1, 1–25.

21. Bebbington M., Wilson R.D., Johnson M.P.: Detection of congenital heart disease in the first trimester of pregnancy. *Prog Pediatr Cardiol.* 2006, 22, 1, 3–8.

22. Becker M. de M.C., Silva O.B. e, Moreira I.E.G., Victor E.G.: Arterial blood pressure in adolescents during exercise stress testing. *Arq Bras Cardiol.* 2007, 88, 3, 329–333.

23. Behjati-Ardakani M., Forouzannia S.K., Abdollahi M.H., Sarebanhassanabadi M.: Immediate, Short, Intermediate and Long-Term Results of Balloon Valvuloplasty in Congenital Pulmonary Valve Stenosis. *Acta Med Iran.* 2013, 51, 5, 324–328.
24. Ben-Shachar G., Cohen M.H., Sivakoff M.C., Portman M.A., Riemenschneider T.A., Van Heeckeren D.W.: Development of infundibular obstruction after percutaneous pulmonary balloon valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol.* 1985, 5, 3, 754–756.
25. Ben-Shachar S., Constantini S., Hallevi H., Sach E.K., Upadhyaya M., Evans G.D., Huson S.M.: Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet.* 2013, 21, 5, 535–539.
26. Bergersen L., Gauvreau K., Lock J.E., Jenkins K.J.: Recent results of pulmonary arterial angioplasty: the differences between proximal and distal lesions. *Cardiol Young.* 2005, 15, 6, 597–604.
27. Berman W., Fripp R.R., Raisher B.D., Yabek S.M.: Significant pulmonary valve incompetence following oversize balloon pulmonary valveplasty in small infants: A long-term follow-up study. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1999, 48, 1, 61–65; discussion 66.
28. Bousvaros G., Deuchar D.: The murmur of pulmonary regurgitation which is not associated with pulmonary hypertension. *The Lancet.* 1961, 278, 7209, 962–964.
29. Bouzas B., Kilner P.J., Gatzoulis M.A.: Pulmonary regurgitation: Not a benign lesion. *Eur Heart J.* 2005, 26, 5, 433–439.
30. Braimbridge M.V., Oakley C.M., Bentall H.H., Cleland W.P.: Pulmonary valve stenosis without ventricular septal defect: results of surgery. *Thorax.* 1966, 21, 2, 164–174.
31. Brock R.C.: Pulmonary Valvulotomy for Congenital Pulmonary Stenosis. *Br Med J.* 1948, 1, 4562, 1121–1126.
32. Brock R.C., Campbell M.: Valvulotomy for pulmonary valvular stenosis. *Br Heart J.* 1950, 12, 4, 377–402.
33. Brodsky S.J.: Percutaneous balloon angioplasty. Treatment for congenital coarctation of the aorta and congenital valvular pulmonary stenosis. *Am J Dis Child* 1960. 1984, 138, 9, 851–854.
34. Brown D.W., Dipilato A.E., Chong E.C., Lock J.E., McElhinney D.B.: Aortic valve reinterventions after balloon aortic valvuloplasty for congenital aortic stenosis

- intermediate and late follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2010, 56, 21, 1740–1749.
35. Bruce R.A.: Exercise testing of patients with coronary heart disease. Principles and normal standards for evaluation. *Ann Clin Res.* 1971, 3, 6, 323–332.
  36. Bruce R.A., Kusumi F., Hosmer D.: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1973, 85, 4, 546–562.
  37. Burgener F.A., Korman M.: *Differential Diagnosis in Chest X-Rays.* Thieme, 1997. ISBN: 978-0-86577-677-7.
  38. Burrows P.E., Benson L.N., Moes C.A.F., Freedom R.M.: Pulmonary artery tears following balloon valvotomy for pulmonary stenosis. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 1989, 12, 1, 38–42.
  39. C. Agu N.: Balloon Aortic Valvuloplasty. *Pediatr Ther.* 2012, 01, S5.
  40. van der Cammen-van Zijp M.H.M., van den Berg-Emons R.J.G., Willemsen S.P., Stam H.J., Tibboel D., IJsselstijn H.: Exercise capacity in Dutch children: new reference values for the Bruce treadmill protocol. *Scand J Med Sci Sports.* 2010, 20, 1, e130–e136.
  41. van der Cammen-van Zijp M.H.M., IJsselstijn H., Takken T., Willemsen S.P., Tibboel D., Stam H.J., van den Berg-Emons R.J.G.: Exercise testing of pre-school children using the Bruce treadmill protocol: new reference values. *Eur J Appl Physiol.* 2010, 108, 2, 393–399.
  42. Cantinotti M., Scalese M., Murzi B., Assanta N., Spadoni I., De Lucia V., Crocetti M., Cresti A., Gallotta M., Marotta M., Tyack K., Molinaro S., Iervasi G.: Echocardiographic Nomograms for Chamber Diameters and Areas in Caucasian Children. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014, 27, 12, 1279–1292.e2.
  43. Cereda A., Carey J.C.: The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2012, 7, 81.
  44. Chen C.-R., Cheng T.O., Huang T., Zhou Y.-L., Chen J.-Y., Huang Y.-G., Li H.-J.: Percutaneous Balloon Valvuloplasty for Pulmonic Stenosis in Adolescents and Adults. *N Engl J Med.* 1996, 335, 1, 21–25.
  45. Cherwek H., Amundson S.: Pulmonary-Artery Aneurysm. *N Engl J Med.* 2003, 348, 1, e1.
  46. Cheung Y.F., Leung M.P., Lee J.W., Chau A.K., Yung T.C.: Evolving management for critical pulmonary stenosis in neonates and young infants. *Cardiol Young.* 2000, 10, 3, 186–192.

47. Connuck D.M.: The role of exercise stress testing in pediatric patients with heart disease. *Prog Pediatr Cardiol.* 2005, 20, 1, 45–52.
48. Crawford J.H., deVeer J.A.: Aneurysm of the aorta producing pulmonary stenosis and bundle-branch block. *Am Heart J.* 1932, 7, 6, 780–789.
49. Crevasse L., Logue R.B.: Valvular pulmonic stenosis: Auscultatory and phonocardiographic characteristics. *Am Heart J.* 1958, 56, 6, 898–907.
50. Cumming G.R., Everatt D., Hastman L.: Bruce treadmill test in children: normal values in a clinic population. *Am J Cardiol.* 1978, 41, 1, 69–75.
51. Currie P.J., Hagler D.J., Seward J.B., Reeder G.S., Fyfe D.A., Bove A.A., Taji A.J.: Instantaneous pressure gradient: A simultaneous doppler and dual catheter correlative study. *J Am Coll Cardiol.* 1986, 7, 4, 800–806.
52. Danford D.A., Salaymeh K.J., Martin A.B., Fletcher S.E., Gumbiner C.H.: Pulmonary stenosis: defect-specific diagnostic accuracy of heart murmurs in children. *J Pediatr.* 1999, 134, 1, 76–81.
53. Dangel J., Koleśnik A., Hussey M., Pietrzak M., Dębska M.: Fetal pulmonary valvuloplasty - how sufficient it is? *Cardiol Young.* 2015, 25, S1, S10.
54. Das K.M., Momenah T.S., Larsson S.G., Jadoon S., Aldosary A.S., Lee E.Y.: Williams-Beuren Syndrome: Computed Tomography Imaging Review. *Pediatr Cardiol.* 2014, 1–12.
55. Davignon A., Rautaharju P., Boisselle E., Soumis F., Mégélas M., Choquette A.: Normal ECG standards for infants and children. *Pediatr Cardiol.* 1980, 1, 2, 123–131.
56. Davlouros P.A., Karatza A.A., Gatzoulis M.A., Shore D.F.: Timing and type of surgery for severe pulmonary regurgitation after repair of tetralogy of Fallot. *Int J Cardiol.* 2004, 97 Suppl 1, 91–101.
57. D’Cruz I.A., Arcilla R.A., Agustsson M.H.: Dilatation of the pulmonary trunk in stenosis of the pulmonary valve and of the pulmonary arteries in children. *Am Heart J.* 1964, 68, 5, 612–620.
58. Decker J.A.: Arrhythmias in paediatric valvar disease. *Cardiol Young.* 2014, 24, Special Issue 06, 1064–1070.
59. De Luca A., Bottillo I., Sarkozy A., Carta C., Neri C., Bellacchio E., Schirinzi A., Conti E., Zampino G., Battaglia A., Majore S., Rinaldi M.M., Carella M., Marino B., Pizzuti A., Digilio M.C., Tartaglia M., Dallapiccola B.: NF1 Gene Mutations Represent the Major Molecular Event Underlying Neurofibromatosis-Noonan

- Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2005, 77, 6, 1092–1101.
60. Digilio M.C., Conti E., Sarkozy A., Mingarelli R., Dottorini T., Marino B., Pizzuti A., Dallapiccola B.: Grouping of Multiple-Lentiginos/LEOPARD and Noonan Syndromes on the PTPN11 Gene. *Am J Hum Genet.* 2002, 71, 2, 389–394.
  61. Dimond E.G., Lin T.K.: The clinical picture of pulmonary stenosis (without ventricular septal defect). *Ann Intern Med.* 1954, 40, 6, 1108–1124.
  62. D’Orsogna L., Sandor G.G.S., Culham J.A.G., Patterson M.: Successful balloon angioplasty of peripheral pulmonary stenosis in Williams syndrome. *Am Heart J.* 1987, 114, 3, 647–648.
  63. Drossner D.M., Mahle W.T.: A Management Strategy for Mild Valvar Pulmonary Stenosis. *Pediatr Cardiol.* 2008, 29, 3, 649–652.
  64. Durak D., Eren B., Turkmen N., Fedakar R.: Pulmonary artery aneurysm rupture. *Bratisl Lekárske Listy.* 2008, 109, 12, 582–583.
  65. Duszak R.S.: Congenital rubella syndrome--major review. *Optom St Louis Mo.* 2009, 80, 1, 36–43.
  66. DÜVER M.H., SAÇAR M., İNAN B.K., KURTOĞLU T., UÇAK A., GÜLER A., US M.H., YILMAZ A.T.: Pulmonary artery aneurysm with pulmonary valvular stenosis: A novel surgical technique. *Anatol J Clin Investig.* 2.
  67. Dyack S., Cameron M., Otley A., Greer W.: An autosomal recessive form of Alagille-like syndrome that is not linked to JAG1. *Genet Med.* 2007, 9, 8, 544–550.
  68. El Rahman M.Y.A., Abdul-Khaliq H., Vogel M., Alexi-Meskishvili V., Gutberlet M., Lange P.: Relation between right ventricular enlargement, QRS duration, and right ventricular function in patients with tetralogy of Fallot and pulmonary regurgitation after surgical repair. *Heart.* 2000, 84, 4, 416–420.
  69. Erne P.: Beyond auscultation--acoustic cardiography in the diagnosis and assessment of cardiac disease. *Swiss Med Wkly Off J Swiss Soc Infect Dis Swiss Soc Intern Med Swiss Soc Pneumol.* 2008, 138, 31-32, 439–452.
  70. Fawzy M.E., Hassan W., Fadel B.M., Sergani H., El Shaer F., El Widaa H., Al Sanei A.: Long-term results (up to 17 years) of pulmonary balloon valvuloplasty in adults and its effects on concomitant severe infundibular stenosis and tricuspid regurgitation. *Am Heart J.* 2007, 153, 3, 433–438.
  71. Fedderly R.T., Lloyd T.R., Mendelsohn A.M., Beekman R.H.: Determinants of successful balloon valvotomy in infants with critical pulmonary stenosis or membranous pulmonary atresia with intact ventricular septum. *J Am Coll Cardiol.*



1995, 25, 2, 460–465.

72. Ferencz C., Loffredo C., Correa-Villasenor A., Wilson D.: Genetic and Environmental Risk Factors of Major Cardiovascular Malformations: The Baltimorewashington Infant Study: 1981-1989. 1 edition. Armonk, NY: Wiley-Blackwell, 1997. ISBN: 978-0-87993-675-4.

73. Fletcher G.F., Balady G.J., Amsterdam E.A., Chaitman B., Eckel R., Fleg J., Froelicher V.F., Leon A.S., Piña I.L., Rodney R., Simons-Morton D.A., Williams M.A., Bazzarre T.: Exercise Standards for Testing and Training A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2001, 104, 14, 1694–1740.

74. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W., Kleinebenne A., Nadazdin A., Rowland E., Smith G., Klienebenne A.: Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br Heart J*. 1986, 56, 1, 33–44.

75. Foster B.J., Mackie A.S., Mitsnefes M., Ali H., Mamber S., Colan S.D.: A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation*. 2008, 117, 21, 2769–2775.

76. Fox R., Panidis I.P., Kotler M.N., Mintz G.S., Ross J.: Detection by Doppler echocardiography of acquired pulmonic stenosis due to extrinsic tumor compression. *Am J Cardiol*. 1984, 53, 10, 1475–1476.

77. Frantz E.G., Silverman N.H.: Doppler ultrasound evaluation of valvar pulmonary stenosis from multiple transducer positions in children requiring pulmonary valvuloplasty. *Am J Cardiol*. 1988, 61, 10, 844–849.

78. Fukai I., Masaoka A., Yamakawa Y., Niwa H., Tada T., Kamei M., Muto E.: Rupture of congenital peripheral pulmonary aneurysm. *Ann Thorac Surg*. 1995, 59, 2, 528–530.

79. Gardin J.M., Sung H.-W., Yoganathan A.P., Ball J., McMillan S., Henry W.L.: Doppler flow velocity mapping in an in vitro model of the normal pulmonary artery. *J Am Coll Cardiol*. 1988, 12, 5, 1366–1376.

80. Garg V., Kathiriya I.S., Barnes R., Schluterman M.K., King I.N., Butler C.A., Rothrock C.R., Eapen R.S., Hirayama-Yamada K., Joo K., Matsuoka R., Cohen J.C., Srivastava D.: GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal an interaction with TBX5. *Nature*. 2003, 424, 6947, 443–447.

81. Garty Y., Veldtman G., Lee K., Benson L.: Late outcomes after pulmonary valve balloon dilatation in neonates, infants and children. *J Invasive Cardiol*. 2005, 17,

6, 318–322.

82. Gentles T.L., Lock J.E., Perry S.B.: High pressure balloon angioplasty for branch pulmonary artery stenosis: Early experience. *J Am Coll Cardiol.* 1993, 22, 3, 867–872.

83. Gibbons R.J., Balady G.J., Timothy Bricker J., Chaitman B.R., Fletcher G.F., Froelicher V.F., Mark D.B., McCallister B.D., Mooss A.N., O'Reilly M.G., Winters W.L., Task Force Members, Gibbons R.J., Antman E.M., Alpert J.S., Faxon D.P., Fuster V., Gregoratos G., Hiratzka L.F., Jacobs A.K., Russell R.O., Smith S.C.: ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on practice guidelines (committee to update the 1997 exercise testing guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002, 40, 8, 1531–1540.

84. Gikonyo B.M., Lucas R.V., Edwards J.E.: Anatomic features of congenital pulmonary valvar stenosis. *Pediatr Cardiol.* 1987, 8, 2, 109–116.

85. Gildein H.P., Kleinert S., Goh T.H., Wilkinson J.L.: Treatment of critical pulmonary valve stenosis by balloon dilatation in the neonate. *Am Heart J.* 1996, 131, 5, 1007–1011.

86. Gildein H.P., Kleinert S., Goh T.H., Wilkinson J.L.: Pulmonary valve annulus grows after balloon dilatation of neonatal critical pulmonary valve stenosis. *Am Heart J.* 1998, 136, 2, 276–280.

87. Gournay V., Piéchaud J.-F., Delogu A., Sidi D., Kachaner J.: Balloon valvotomy for critical stenosis or atresia of pulmonary valve in newborns. *J Am Coll Cardiol.* 1995, 26, 7, 1725–1731.

88. Graham J.K., Shehata B.: Sudden Death Due to Dissecting Pulmonary Artery Aneurysm: A Case Report and Review of the Literature. *Am J Forensic Med Pathol.* 2007, 28, 4, 342–344.

89. Griffith B.P., Hardesty R.L., Siewers R.D., Lerberg D.B., Ferson P.F., Bahnson H.T.: Pulmonary valvulotomy alone for pulmonary stenosis: Results in children with and without muscular infundibular hypertrophy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982, 83, 4, 577–583.

90. Grothoff D. med M., Spors B., Abdul-Khaliq H., Rahman M.A.E., Alexi-Meskishvili V., Lange P., Felix R., Gutberlet M.: Pulmonary regurgitation is a powerful factor influencing QRS duration in patients after surgical repair of tetralogy of Fallot. *Clin Res Cardiol.* 2006, 95, 12, 643–649.

91. Gudausky T.M., Beekman III R.H.: Current options, and long-term results for interventional treatment of pulmonary valvar stenosis. *Cardiol Young*. 2006, 16, 05, 418.
92. Gulati M., Black H.R., Shaw L.J., Arnsdorf M.F., Merz C.N.B., Lauer M.S., Marwick T.H., Pandey D.K., Wicklund R.H., Thisted R.A.: The Prognostic Value of a Nomogram for Exercise Capacity in Women. *N Engl J Med*. 2005, 353, 5, 468–475.
93. Hameed A.B., Goodwin T.M., Elkayam U.: Effect of pulmonary stenosis on pregnancy outcomes—A case-control study. *Am Heart J*. 2007, 154, 5, 852–854.
94. Handoka N.M., El-Eraky A.Z.: Predictors of Successful Pulmonary Balloon Valvuloplasty in Infants with Severe Pulmonary Valve Stenosis. *Heart Mirror J*. 2007, 1, 2.
95. Hanley F.L., Sade R.M., Freedom R.M., Blackstone E.H., Kirklin J.W.: Outcomes in critically ill neonates with pulmonary stenosis and intact ventricular septum: A multiinstitutional study. *J Am Coll Cardiol*. 1993, 22, 1, 183–192.
96. ten Harkel A.D.J., Takken T., ten Harkel A.D.J., Takken T.: Exercise Testing and Prescription in Patients with Congenital Heart Disease, Exercise Testing and Prescription in Patients with Congenital Heart Disease. *Int J Pediatr Int J Pediatr*. 2010, 2010, 2010, e791980.
97. Harrild D.M., Powell A.J., Tran T.X., Trang T.X., Geva T., Lock J.E., Rhodes J., McElhinney D.B.: Long-term pulmonary regurgitation following balloon valvuloplasty for pulmonary stenosis risk factors and relationship to exercise capacity and ventricular volume and function. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55, 10, 1041–1047.
98. Hatem D.M., Castro I., Haertel J.C., Rossi R.I., Zielinsky P., Leboutte F.C., Pomar N., Winckler M., Kersten R.N., Cardoso C.R., Gottschall C.A.M.: Short- and Long-Term Results of Percutaneous Balloon Valvuloplasty in Pulmonary Valve Stenosis. *Arq Bras Cardiol*. 2004, 82, 3, 221–234.
99. Hayden J.G., Talner N.S., Klaus S.N.: Cutis laxa associated with pulmonary artery stenosis. *J Pediatr*. 1968, 72, 4, 506–509.
100. Hirayama-Yamada K., Kamisago M., Akimoto K., Aotsuka H., Nakamura Y., Tomita H., Furutani M., Imamura S., Takao A., Nakazawa M., Matsuoka R.: Phenotypes with GATA4 or NKX2.5 mutations in familial atrial septal defect. *Am J Med Genet A*. 2005, 135A, 1, 47–52.
101. Hoffman J.F., Mehrotra S.M., Buckvold S.M.: Pulmonary Stenosis. W: Abdulla R. (red.): *Heart Diseases in Children*. Boston, MA: Springer US, 2011: 133–147

102. Holman E.: The obscure physiology of poststenotic dilatation; its relation to the development of aneurysms. *J Thorac Surg.* 1954, 28, 2, 109–133.
103. Holzer R.J., Gauvreau K., Kreutzer J., Trucco S.M., Torres A., Shahanavaz S., Bergersen L.: Safety and efficacy of balloon pulmonary valvuloplasty. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2012, 80, 4, 663–672.
104. Idrizi S., Milev I., Zafirovska P., Tosheski G., Zimbakov Z., Ampova-Sokolov V., Angjuseva T., Mitrev Z.: Interventional Treatment of Pulmonary Valve Stenosis: A Single Center Experience. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015, 3, 3, 408–412.
105. Jai Shankar K., Jaiswal P.K., Cherian K.M.: Rheumatic involvement of all four cardiac valves. *Heart.* 2005, 91, 6, e50.
106. Jarrar M., Betbout F., Farhat M.B., Maatouk F., Gamra H., Addad F., Hammami S., Hamda K.B.: Long-term invasive and noninvasive results of percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty in children, adolescents, and adults. *Am Heart J.* 1999, 138, 5, 950–954.
107. J.M. Costello: A new syndrome. *New Zeland Med J.* 1971, 74, 397.
108. Joanna Szymkiewicz-Dangel: *Kardiologia Płod. Zasady diagnostyki i terapii.* Poznań: Ośrodek Wydawnictw Naukowych, 2007. .
109. Johnson G.L., Kwan O.L., Handshoe S., Noonan J.A., DeMaria A.N.: Accuracy of combined two-dimensional echocardiography and continuous wave Doppler recordings in the estimation of pressure gradient in right ventricular outlet obstruction. *J Am Coll Cardiol.* 1984, 3, 4, 1013–1018.
110. Josef Niebauer: *Cardiac Rehabilitation Manual.* London: Springer London, 2011. ISBN: 978-1-84882-793-6.
111. Jureidini null, Rao null: Critical Pulmonary Stenosis in the Neonate: Role of Transcatheter Management. *J Invasive Cardiol.* 1996, 8, 7, 326–331.
112. Kan J.S.: *Balloon Angioplasty-Pulmonic Stenosis.* W: *Pediatric Cardiology.* Springer, 1986: 352–354
113. Kan J.S., Marvin W.J., Bass J.L., Muster A.J., Murphy J.: Balloon angioplasty-branch pulmonary artery stenosis: results from the Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol.* 1990, 65, 11, 798–801.
114. Kan J.S., White R.I., Mitchell S.E., Anderson J.H., Gardner T.J.: Percutaneous transluminal balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis. *Circulation.* 1984, 69, 3, 554–560.
115. Kan J.S., White R.I., Mitchell S.E., Gardner T.J.: Percutaneous Balloon

Valvuloplasty: A New Method for Treating Congenital Pulmonary-Valve Stenosis. *N Engl J Med.* 1982, 307, 9, 540–542.

116. Kaski J.P., Daubeney P.E.F.: Normalization of echocardiographically derived paediatric cardiac dimensions to body surface area: time for a standardized approach. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2009, 10, 1, 44–45.

117. Kawel-Boehm N., Maceira A., Valsangiacomo-Buechel E.R., Vogel-Claussen J., Turkbey E.B., Williams R., Plein S., Tee M., Eng J., Bluemke D.A.: Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015, 17, 1.

118. Keane J.F., Lock, James E, Fyler D.C., Nadas, Alexander S: *Pediatric cardiology, Nadas’*. Philadelphia: Saunders, 2006. .

119. Kempny A., Dimopoulos K., Uebing A., Moceri P., Swan L., Gatzoulis M.A., Diller G.-P.: Reference values for exercise limitations among adults with congenital heart disease. Relation to activities of daily life—single centre experience and review of published data. *Eur Heart J.* 2012, 33, 11, 1386–1396.

120. Khambadkone S., Coats L., Taylor A., Boudjemline Y., Derrick G., Tsang V., Cooper J., Muthurangu V., Hegde S.R., Razavi R.S., Pellerin D., Deanfield J., Bonhoeffer P.: Percutaneous pulmonary valve implantation in humans: results in 59 consecutive patients. *Circulation.* 2005, 112, 8, 1189–1197.

121. Khambatta H.J., Velado M., Gaffney J.W., Schechter W.S., Casta A.: Management of right ventricular outflow tract reactivity following pulmonary valve dilatation under general anesthesia: experience of a medical mission. *Paediatr Anaesth.* 2006, 16, 10, 1087–1089.

122. Kim D.H., Park S.-J., Jung J.W., Kim N.K., Choi J.Y.: The Comparison between the Echocardiographic Data to the Cardiac Catheterization Data on the Diagnosis, Treatment, and Follow-Up in Patients Diagnosed as Pulmonary Valve Stenosis. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2013, 21, 1, 18–22.

123. Kligfield P., Lauer M.S.: Exercise Electrocardiogram Testing Beyond the ST Segment. *Circulation.* 2006, 114, 19, 2070–2082.

124. Koestenberger M., Avian A., Ravekes W.: Reference values of the right ventricular outflow tract (RVOT) proximal diameter in 665 healthy children and calculation of z-score values. *Int J Cardiol.* 2013, 169, 6, e99–e101.

125. Koestenberger M., Ravekes W., Everett A.D., Stueger H.P., Heinzl B., Gamillscheg A., Cvirn G., Boysen A., Fandl A., Nagel B.: Right Ventricular Function

in Infants, Children and Adolescents: Reference Values of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) in 640 Healthy Patients and Calculation of z Score Values. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009, 22, 6, 715–719.

126. Kordybach-Prokopiuk M., Kowalski M., Śpiewak M., Piotrowicz E., Hoffman P.: Co odzwierciedlają parametry określające niedomykalność płucną u pacjentów po korekcji tetralogii Fallota? *Kardiol Pol.* 2015, 73, 1, 31–39.

127. Kotwica T., Szumarska J., Staniszevska-Marszalek E., Mazurek W., Kosmala W.: Idiopathic Pulmonary Artery Aneurysm. *Echocardiography.* 2009, 26, 593–595.

128. Kovalchin J.P., Forbes T.J., Nihill M.R., Geva T.: Echocardiographic Determinants of Clinical Course in Infants With Critical and Severe Pulmonary Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 1997, 29, 5, 1095–1101.

129. Kraus W.E., Keteyian S.J.: *Cardiac rehabilitation.* Totowa, N.J.: Humana Press, 2007. ISBN: 978-1-59745-452-0.

130. Krishnamoorthy K.M.: *Rheumatic Stenosis of All Four Valves.* Tex Heart Inst J. 2002, 29, 3, 224–225.

131. Kutty S., Li L., Hasan R., Peng Q., Rangamani S., Danford D.A.: Systemic Venous Diameters, Collapsibility Indices, and Right Atrial Measurements in Normal Pediatric Subjects. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014, 27, 2, 155–162.

132. Lababidi Z., Weinhaus L.: Successful balloon valvuloplasty for neonatal critical aortic stenosis. *Am Heart J.* 1986, 112, 5, 913–916.

133. Lababidi Z., Wu J.-R.: Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty. *Am J Cardiol.* 1983, 52, 5, 560–562.

134. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A., Agricola E., Popescu B.A., Tribouilloy C., Hagendorff A., Monin J.-L., Badano L., Zamorano J.L.: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2010, 11, 4, 307–332.

135. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Moura L., Popescu B.A., Agricola E., Monin J.-L., Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L., European Association of Echocardiography: European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 1: aortic and pulmonary regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* 2010, 11, 3, 223–244.

136. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A., Popescu B.A., Edvardsen T.,

Pierard L.A., Badano L., Zamorano J.L., On behalf of the Scientific Document Committee of the European Association of Cardiovascular Imaging: Thor Edvardsen, Oliver Bruder, Bernard Cosyns, Erwan Donal, Raluca Dulgheru, Maurizio Galderisi, Patrizio Lancellotti, Denisa Muraru, Koen Nieman, Rosa S: Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. 2013, 14, 7, 611–644.

137. Lange P.E., Onnasch D.G.W., Heintzen P.H.: Valvular pulmonary stenosis: natural history and right ventricular function. W: *Pediatric Cardiology*. Springer, 1986: 395–398

138. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F.A., Foster E., Goldstein S.A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M.H., Rietzschel E.R., Rudski L., Spencer K.T., Tsang W., Voigt J.-U.: Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015, 28, 1, 1–39.e14.

139. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B., Flachskampf F.A., Foster E., Pellikka P.A., Picard M.H., Roman M.J., Seward J., Shanewise J., Solomon S., Spencer K.T., St John Sutton M., Stewart W.: Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol*. 2006, 7, 2, 79–108.

140. Latson L.A.: Balloon pulmonary valvuloplasty, pulmonary regurgitation, and exercise capacity the good, the bad, and the not yet clear. *J Am Coll Cardiol*. 2010, 55, 10, 1048–1049.

141. Latson L.A., Cheatham J.P., Gumbiner C.H., Hofschire P.J., Kugler J.D., Fleming W.: Percutaneous balloon valvuloplasty for congenital pulmonary valve stenosis. *Nebr Med J*. 1985, 70, 3, 76–79.

142. Laubry C.M.: À propos des dilatations congénitales de l'artère pulmonaire. *Arch Mal Coeur*. 1943, 36, 62.

143. Lauriol J., Kontaridis M.I.: PTPN11-Associated Mutations in the Heart: Has LEOPARD Changed Its RASpots? *Trends Cardiovasc Med*. 2011, 21, 4, 97–104.

144. Lear S.A., Brozic A., Myers J.N., Ignaszewski A.: Exercise stress testing. An overview of current guidelines. *Sports Med Auckl NZ*. 1999, 27, 5, 285–312.

145. Lees M.H., Menashe V.D., Sunderland C.O., Mgan C.L., Dawson P.J.: Ehlers-Danlos syndrome associated with multiple pulmonary artery stenoses and tortuous

systemic arteries. *J Pediatr*. 1969, 75, 6, 1031–1036.

146. Lenk M.K., Alehan D., Celiker A., Alpay F., Sarici U.: Bruce treadmill test in healthy Turkish children: endurance time, heart rate, blood pressure and electrocardiographic changes. *Turk J Pediatr*. 1998, 40, 2, 167–175.

147. Lepri F., De Luca A., Stella L., Rossi C., Baldassarre G., Pantaleoni F., Cordeddu V., Williams B.J., Dentici M.L., Caputo V., Venanzi S., Bonaguro M., Kavamura I., Faienza M.F., Pilotta A., Stanzial F., Faravelli F., Gabrielli O., Marino B., Neri G., Silengo M.C., Ferrero G.B., Torrente I., Selicorni A., Mazzanti L., Digilio M.C., Zampino G., Dallapiccola B., Gelb B.D., Tartaglia M.: SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mutat*. 2011, 32, 7, 760–772.

148. Lima C.O., Sahn D.J., Valdes-Cruz L.M., Goldberg S.J., Barron J.V., Allen H.D., Grenadier E.: Noninvasive prediction of transvalvular pressure gradient in patients with pulmonary stenosis by quantitative two-dimensional echocardiographic Doppler studies. *Circulation*. 1983, 67, 4, 866–871.

149. Lip G.Y.H., Singh S.P., de Giovanni J.: Percutaneous balloon valvuloplasty for congenital pulmonary valve stenosis in adults. *Clin Cardiol*. 1999, 22, 11, 733–737.

150. Li Q., Wang A., Li D., Zou C., Zhang H., Wang Z., Feng J., Fan Q.: Dissecting Aneurysm of the Main Pulmonary Artery A Rare Complication of Pulmonary Balloon Valvuloplasty Diagnosed 1 Month After the Procedure. *Circulation*. 2009, 119, 5, 761–763.

151. Liu S., Xu X., Liu G., Ding X., Zhao X., Qin Y.: Comparison of Immediate and Long-term Results between the Single Balloon and Inoue Balloon Techniques for Percutaneous Pulmonary Valvuloplasty. *Heart Lung Circ*. 2014.

152. Li W., Davlouros P.A., Kilner P.J., Pennell D.J., Gibson D., Henein M.Y., Gatzoulis M.A.: Doppler-echocardiographic assessment of pulmonary regurgitation in adults with repaired tetralogy of Fallot: comparison with cardiovascular magnetic resonance imaging. *Am Heart J*. 2004, 147, 1, 165–172.

153. Lock J.E., Bass J.L., Amplatz K., Fuhrman B.P., Castaneda-Zuniga W.: Balloon dilation angioplasty of aortic coarctations in infants and children. *Circulation*. 1983, 68, 1, 109–116.

154. Lock J.E., Castaneda-Zuniga W.R., Fuhrman B.P., Bass J.L.: Balloon dilation angioplasty of hypoplastic and stenotic pulmonary arteries. *Circulation*. 1983, 67, 5, 962–967.



155. Lok N.S., Lau C.P.: Prevalence of palpitations, cardiac arrhythmias and their associated risk factors in ambulant elderly. *Int J Cardiol.* 1996, 54, 3, 231–236.
156. Lopez-Candales A., Kleiger R.E., Aleman-Gomez J., Kouchoukos N.T., Botney M.D.: Pulmonary artery aneurysm: review and case report. *Clin Cardiol.* 1995, 18, 12, 738–740.
157. Lopez L., Colan S.D., Frommelt P.C., Ensing G.J., Kendall K., Younoszai A.K., Lai W.W., Geva T.: Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* 2010, 23, 5, 465–495; quiz 576–577.
158. Lo R.N., Lau K.C., Leung M.P.: Complete heart block after balloon dilatation for congenital pulmonary stenosis. *Br Heart J.* 1988, 59, 3, 384–386.
159. Marantz P.M., Huhta J.C., Mullins C.E., Murphy D.J., Nihill M.R., Ludomirsky A., Yoon G.Y.: Results of balloon valvuloplasty in typical and dysplastic pulmonary valve stenosis: Doppler echocardiographic follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1988, 12, 2, 476–479.
160. Marino B., Digilio M.C., Toscano A., Giannotti A., Dallapiccola B.: Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr.* 1999, 135, 6, 703–706.
161. Marwah A., Shah S., Suresh P.V., Maheshwari S.: Arterial tortuosity syndrome: A rare entity. *Ann Pediatr Cardiol.* 2008, 1, 1, 62–64.
162. Massin M.M.: The role of exercise testing in pediatric cardiology. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014, 107, 5, 319–327.
163. Mastroiacovo P., Mazzone T., Addis A., Elephant E., Carlier P., Vial T., Garbis H., Robert E., Bonati M., Ornoy A., Finardi A., Schaffer C., Caramelli L., Rodríguez-Pinilla E., Clementi M.: High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology.* 1999, 59, 1, 7–11.
164. Matsukubo H., Matsuura T., Endo N., Asayama J., Watanabe T.: Echocardiographic measurement of right ventricular wall thickness. A new application of subxiphoid echocardiography. *Circulation.* 1977, 56, 2, 278–284.
165. McCrindle B.W.: Independent predictors of long-term results after balloon pulmonary valvuloplasty. *Valvuloplasty and Angioplasty of Congenital Anomalies*

- (VACA) Registry Investigators. *Circulation*. 1994, 89, 4, 1751–1759.
166. Mcgoon D.C., Kirklin J.W.: Pulmonic Stenosis with Intact Ventricular Septum Treatment Utilizing Extracorporeal. *Circulation*. 1958, 17, 2, 180–186.
167. Medina A., De Lezo J.S., Delgado A., Caballero E., Segura J., Romero M.: Combined percutaneous atrial septal defect occlusion and pulmonary balloon valvuloplasty in adult patients. *Tex Heart Inst J*. 2000, 27, 2, 216.
168. Menon G., Poskitt E.M.: Why does congenital heart disease cause failure to thrive? *Arch Dis Child*. 1985, 60, 12, 1134–1139.
169. Mercer-Rosa L., Ingall E., Zhang X., McBride M., Kawut S., Fogel M., Paridon S., Goldmuntz E.: The Impact of Pulmonary Insufficiency on the Right Ventricle: A Comparison of Isolated Valvar Pulmonary Stenosis and Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol*. 2014, 1–6.
170. Merino-Ingelmo R., Santos-De Soto J., Coserria-Sánchez F., Descalzo-Señoran A., Valverde-Pérez I.: Long-term results of percutaneous balloon valvuloplasty in pulmonary valve stenosis in the pediatric population. *Rev Esp Cardiol*. 2014, 67, 5, 374–379.
171. Mertens L.: Timing of pulmonary valve replacement in post-operative tetralogy of Fallot patients in asymptomatic patients: Based on RV volumes only? *Prog Pediatr Cardiol*. 2012, 34, 1, 35–37.
172. Mertens L., Broberg C.: Should z-scores be used in adults with congenital heart disease? *Prog Pediatr Cardiol*. 2012, 34, 1, 39–41.
173. Mitchell B.M., Strasburger J.F., Hubbard J.E., Wessel H.U.: Serial Exercise Performance in Children with Surgically Corrected Congenital Aortic Stenosis. *Pediatr Cardiol*. 2003, 24, 319–324.
174. Monte I., Tropea L., Tamburino C., Deste W., Lavanco V., Mangiafico S.: Long-term results after percutaneous closure of atrial septal defect: Cardiac remodeling and quality of life. *J Cardiovasc Echography*. 2013, 23, 2, 53.
175. Morris C.K., Myers J., Froelicher V.F., Kawaguchi T., Ueshima K., Hideg A.: Nomogram based on metabolic equivalents and age for assessing aerobic exercise capacity in men. *J Am Coll Cardiol*. 1993, 22, 1, 175–182.
176. Moura C., Carriço A., Baptista M.J., Vieira A., Silva J.C., Moreira J., Areias J.C.: Balloon pulmonary valvotomy performed in the first year of life. *Rev Port Cardiol Orgão Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2004, 23, 1, 55–63.
177. Mukaka M.: A guide to appropriate use of Correlation coefficient in medical

- research. *Malawi Med J J Med Assoc Malawi*. 2012, 24, 3, 69–71.
178. Mullins C.E.: Larger balloons/annulus ratio: Probably not the major problem. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999, 48, 1, 66–66.
179. Nanda S., Rajpal M., Reddy B.S.N.: Cardio-facio-cutaneous syndrome: report of a case with a review of the literature. *Int J Dermatol*. 2004, 43, 6, 447–450.
180. Niezen R.A., Helbing W.A., van der Wall E.E., van der Geest R.J., Rebergen S.A., de Roos A.: Biventricular systolic function and mass studied with MR imaging in children with pulmonary regurgitation after repair for tetralogy of Fallot. *Radiology*. 1996, 201, 1, 135–140.
181. Nikparvar M., Parsaee M., Maleki M., Alizadehasl A., Azarfarin R.: Silent Pulmonary Artery Dissection in a patient with old Pulmonary Balloon Valvuloplasty. *Iran J Med Sci*. 2014, 39, 5, 484–486.
182. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O., Carabello B.A., Erwin J.P., Guyton R.A., O’Gara P.T., Ruiz C.E., Skubas N.J., Sorajja P., Sundt T.M., Thomas J.D.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014, 63, 22, e57–e185.
183. Noonan J.A.: Hypertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. *Am J Dis Child* 1960. 1968, 116, 4, 373–380.
184. Noonan J.A.: Noonan syndrome revisited. *J Pediatr*. 1999, 135, 6, 667–668.
185. Norozi K., Gravenhorst V., Hobbiebrunken E., Wessel A.: Normality of cardiopulmonary capacity in children operated on to correct congenital heart defects. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005, 159, 11, 1063–1068.
186. Nugent A.W., Menahem S., Goh T.H., Butt W.: Device Closure of an Atrial Septal Defect Following Successful Balloon Valvuloplasty in a Neonate with Critical Pulmonary Valve Stenosis and Persistent Cyanosis. *Pediatr Cardiol*. 2000, 21, 2, 170–171.
187. Nugent E.W., Freedom R.M., Nora J.J., Ellison R.C., Rowe R.D., Nadas A.S.: Clinical course in pulmonary stenosis. *Circulation*. 1977, 56, 1 Suppl, I38–I47.
188. O’Connor B.K., Beekman R.H., Lindauer A., Rocchini A.: Intermediate-term outcome after pulmonary balloon valvuloplasty: Comparison with a matched surgical control group. *J Am Coll Cardiol*. 1992, 20, 1, 169–173.
189. Palczewska I., Niedzwiedzka Z.: [Somatic development indices in children and youth of Warsaw]. *Med Wieku Rozwoj*. 2001, 5, 2 Suppl 1, 18–118.

190. Paridon S.M., Alpert B.S., Boas S.R., Cabrera M.E., Caldarera L.L., Daniels S.R., Kimball T.R., Knilans T.K., Nixon P.A., Rhodes J., Yetman A.T.: Clinical Stress Testing in the Pediatric Age Group: A Statement From the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young, Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth. *Circulation*. 2006, 113, 15, 1905–1920.
191. Patel K.B., Patel R.: Cutis laxa with pulmonary artery stenosis. *Indian Dermatol Online J*. 2012, 3, 1, 70–71.
192. Pelech A.N.: The physiology of cardiac auscultation. *Pediatr Clin North Am*. 2004, 51, 6, 1515–1535, vii – viii.
193. Peng L.F., Perry S.: Pulmonic stenosis (PS) in neonates, infants, and children. 2014.
194. Peterson C., Schilthuis J.J., Dodge-Khatami A., Hitchcock J.F., Meijboom E.J., Bennink G.B.W.E.: Comparative Long-Term results of surgery versus balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis in infants and children. *Ann Thorac Surg*. 2003, 76, 4, 1078–1083.
195. Pattersen M.D., Du W., Skeens M.E., Humes R.A.: Regression equations for calculation of z scores of cardiac structures in a large cohort of healthy infants, children, and adolescents: an echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2008, 21, 8, 922–934.
196. Poskitt E.M.: Failure to thrive in congenital heart disease. *Arch Dis Child*. 1993, 68, 2, 158–160.
197. Radtke W., Keane J.F., Fellows K.E., Lang P., Lock J.E.: Percutaneous balloon valvotomy of congenital pulmonary stenosis using oversized balloons. *J Am Coll Cardiol*. 1986, 8, 4, 909–915.
198. Ramegowda S., Ramachandra N.B., others: An understanding the genetic basis of congenital heart disease. *Indian J Hum Genet*. 2005, 11, 1, 14.
199. Rao P.S.: Influence of Balloon Size on Short-Term and Long-Term Results of Balloon Pulmonary Valvuloplasty. *Tex Heart Inst J*. 1987, 14, 1, 57–61.
200. Rao P.S.: How big a balloon and how many balloons for pulmonary valvuloplasty? *Am Heart J*. 1988, 116, 2, Part 1, 577–580.
201. Rao P.S.: Indications for balloon pulmonary valvuloplasty. *Am Heart J*. 1988, 116, 6, Part 1, 1661–1662.
202. Rao P.S.: Further observations on the effect of balloon size on the short term and intermediate term results of balloon dilatation of the pulmonary valve. *Br Heart J*.

1988, 60, 6, 507–511.

203. Rao P.S.: Balloon pulmonary valvuloplasty: a review. *Clin Cardiol.* 1989, 12, 2, 55–74.

204. Rao P.S.: Long-term follow-up results after balloon dilatation of pulmonic stenosis, aortic stenosis, and coarctation of the aorta: a review. *Prog Cardiovasc Dis.* 1999, 42, 1, 59–74.

205. Rao P.S.: Percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: state of the art. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 2007, 69, 5, 747–763.

206. Rao P.S., Galal O., Patnana M., Buck S.H., Wilson A.D.: Results of three to 10 year follow up of balloon dilatation of the pulmonary valve. *Heart Br Card Soc.* 1998, 80, 6, 591–595.

207. Rebergen S.A., Chin J.G., Ottenkamp J., Wall E.E. van der, Roos A. de: Pulmonary regurgitation in the late postoperative follow-up of tetralogy of Fallot. Volumetric quantitation by nuclear magnetic resonance velocity mapping. *Circulation.* 1993, 88, 5, 2257–2266.

208. Redington A.N., Van Arsdell G.S., Anderson R.H.: *Congenital Diseases in the Right Heart.* London: Springer London, 2009. ISBN: 978-1-84800-377-4.

209. Rigby M.L.: Severe aortic or pulmonary valve stenosis in premature infants. *Early Hum Dev.* 2012, 88, 5, 291–294.

210. Ring J.C., Bass J.L., Marvin W., Fuhrman B.P., Kulik T.J., Foker J.E., Lock J.E.: Management of congenital stenosis of a branch pulmonary artery with balloon dilation angioplasty. Report of 52 procedures. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1985, 90, 1, 35–44.

211. Rocchini A.P., Beekman R.H.: Balloon Angioplasty in the Treatment of Pulmonary Valve Stenosis and Coarctation of the Aorta. *Tex Heart Inst J.* 1986, 13, 4, 377–385.

212. Rocchini A.P., Kveselis D.A., Crowley D., Dick M., Rosenthal A.: Percutaneous balloon valvuloplasty for treatment of congenital pulmonary valvular stenosis in children. *J Am Coll Cardiol.* 1984, 3, 4, 1005–1012.

213. Rodbard S., Ikeda K., Montes M., Rodbard S.: An Analysis of Mechanisms of Post Stenotic Dilatation. *Angiology.* 1967, 18, 6, 349–369.

214. Roos-Hesselink J.W., Meijboom F.J., Spitaels S.E.C., vanDomburg R.T., vanRijen E.H.M., Utens E.M.W.J., Bogers A.J.J.C., Simoons M.L.: Long-term outcome after surgery for pulmonary stenosis (a longitudinal study of 22-33 years). *Eur*

Heart J. 2006, 27, 4, 482–488.

215. Rosa R.F.M., Rosa R.C.M., Lorenzen M.B., de Oliveira C.A.V., Graziadio C., Zen P.R.G., Paskulin G.A.: Trisomy 18: Frequency, types, and prognosis of congenital heart defects in a Brazilian cohort. *Am J Med Genet A*. 2012, 158A, 9, 2358–2361.

216. Rowland D.G., Hammill W.W., Allen H.D., Gutgesell H.P.: Natural course of isolated pulmonary valve stenosis in infants and children utilizing Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 1997, 79, 3, 344–349.

217. Rubio-Alvarez V., Limon R., Soni J.: [Intracardiac valvulotomy by means of a catheter]. *Arch Inst Cardiol México*. 1953, 23, 2, 183–192.

218. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B.: Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010, 23, 7, 685–713.

219. Saad M.H., Roushdy A.M., Elsayed M.H.: Immediate- and medium-term effects of balloon pulmonary valvuloplasty in infants with critical pulmonary stenoses during the first year of life: A prospective single center study. *J Saudi Heart Assoc*. 2010, 22, 4, 195–201.

220. Sabiniewicz R., Meyer-Szary J.: Komentarz odnośnie tętniaków tętnicy płucnej. *Kardiologia Pol*. 2014, 72, 2, 210–211.

221. Santoro G., Pascotto M., Caputo S., Cerrato F., Bigazzi M.C., Palladino M.T., Iacono C., Carrozza M., Russo M.G., Calabrò R.: Similar cardiac remodelling after transcatheter atrial septal defect closure in children and young adults. *Heart*. 2006, 92, 7, 958–962.

222. Schamberger M.S., Lababidi Z.A.: Successful balloon angioplasty of a coarctation in an infant <500 g. *Pediatr Cardiol*. 1998, 19, 5, 418–419.

223. Scheiber D., Fekete G., Urban Z., Tarjan I., Balaton G., Kosa L., Nagy K., Vajo Z.: Echocardiographic findings in patients with Williams-Beuren syndrome. *Wien Klin Wochenschr*. 2006, 118, 17-18, 538–542.

224. Seguchi M., Wada H., Sakakura K., Kubo N., Ikeda N., Sugawara Y., Yamaguchi A., Ako J., Momomura S.: Idiopathic Pulmonary Artery Aneurysm. *Circulation*. 2011, 124, 14, e369–e370.

225. Sellors T.H.: Surgery of pulmonary stenosis; a case in which the pulmonary valve was successfully divided. *Lancet*. 1948, 1, 6513, 988.

226. Senbaklavaci O., Kaneko Y., Bartunek A., Brunner C., Kurkciyan E.,

Wunderbaldinger P., Klepetko W., Wolner E., Mohl W.: Rupture and dissection in pulmonary artery aneurysms: incidence, cause, and treatment--review and case report. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001, 121, 5, 1006–1008.

227. Shaw-Smith C., De Franco E., Lango Allen H., Batlle M., Flanagan S.E., Borowiec M., Taplin C.E., van Alfen-van der Velden J., Cruz-Rojo J., Perez de Nanclares G., Miedzybrodzka Z., Deja G., Wlodarska I., Mlynarski W., Ferrer J., Hattersley A.T., Ellard S.: GATA4 Mutations Are a Cause of Neonatal and Childhood-Onset Diabetes. *Diabetes.* 2014, 63, 8, 2888–2894.

228. Shea M.J.: *Cardiac Catheterization.* 2012.

229. Silversides C.K., Veldtman G.R., Crossin J., Merchant N., Webb G.D., McCrindle B.W., Siu S.C., Therrien J.: Pressure half-time predicts hemodynamically significant pulmonary regurgitation in adult patients with repaired tetralogy of fallot. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003, 16, 10, 1057–1062.

230. Silvilairat S., Cabalka A.K., Cetta F., Hagler D.J., O’Leary P.W.: Echocardiographic Assessment of Isolated Pulmonary Valve Stenosis: Which Outpatient Doppler Gradient Has the Most Clinical Validity? *J Am Soc Echocardiogr.* 2005, 18, 11, 1137–1142.

231. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B., Meyer R.A., Roman M.J., de Divitiis O., Alderman M.H.: Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol.* 1992, 20, 5, 1251–1260.

232. Simpson J., Chubb H.: The use of Z-scores in paediatric cardiology. *Ann Pediatr Cardiol.* 2012, 5, 2, 179.

233. Sluysmans T., Colan S.D.: Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2005, 99, 2, 445–457.

234. Srivastava D.: Building a heart: Implications for congenital heart disease. *J Nucl Cardiol.* 2003, 10, 1, 63–70.

235. Srivastava D.: Making or Breaking the Heart: From Lineage Determination to Morphogenesis. *Cell.* 2006, 126, 6, 1037–1048.

236. Srivastava D., Olson E.N.: A genetic blueprint for cardiac development. *Nature.* 2000, 407, 6801, 221–226.

237. Stanger P., Cassidy S.C., Girod D.A., Kan J.S., Lababidi Z., Shapiro S.R.: Balloon pulmonary valvuloplasty: Results of the Valvuloplasty and Angioplasty of

- Congenital Anomalies Registry. *Am J Cardiol.* 1990, 65, 11, 775–783.
238. Steinberg C., Levin A.R., Engle M.A.: Transient complete heart block following percutaneous balloon pulmonary valvuloplasty: Treatment with systemic corticosteroids. *Pediatr Cardiol.* 1992, 13, 3, 181–183.
239. Steinberger J., Moller J.H.: Exercise testing in children with pulmonary valvar stenosis. *Pediatr Cardiol.* 1999, 20, 1, 27–31.
240. Stephens J., Paridon S.M.: Exercise testing in pediatrics. *Pediatr Clin North Am.* 2004, 51, 6, 1569–1587.
241. Subbarao K.S., Sankarakumar R., Singh M.P., Valiathan M.S.: The role of beta blocker in the post operative low output state following adequate valvotomy in cases of pure valvar pulmonary stenosis (clinical experience). *Indian Heart J.* 1989, 41, 2, 137–138.
242. Sugayama S.M.M., Moisés R.L., Wagēnfur J., Ikari N.M., Abe K.T., Leone C., Silva C.A.A. da, Chauffaille M. de L.L.F., Chong A.K.: Williams-Beuren syndrome: cardiovascular abnormalities in 20 patients diagnosed with fluorescence in situ hybridization. *Arq Bras Cardiol.* 2003, 81, 5, 468–473.
243. Sullivan I.D., Robinson P.J., Macartney F.J., Taylor J.F., Rees P.G., Bull C., Deanfield J.E.: Percutaneous balloon valvuloplasty for pulmonary valve stenosis in infants and children. *Br Heart J.* 1985, 54, 4, 435–441.
244. Sung H.W., Philpot E.F., Nanda N.C., Yoganathan A.P.: Axial flow velocity patterns in a pulmonary artery model with varying degrees of valvular pulmonic stenosis: pulsatile in vitro studies. *J Biomech.* 1990, 23, 6, 563–578.
245. Sutton T.M., Carlson R., Bayron H., Griese G.G.: Balloon pulmonary valvuloplasty for treatment of congenital pulmonary stenosis. *Wis Med J.* 1986, 85, 4, 30–32.
246. Syamasundar Rao P.: Late pulmonary insufficiency after balloon dilatation of the pulmonary valve. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2000, 49, 1, 118–119.
247. Syed M.A., Mohiaddin R.H.: *Magnetic Resonance Imaging of Congenital Heart Disease.* London: Springer London, 2012. ISBN: 978-1-4471-4266-9.
248. Sznajer Y., Keren B., Baumann C., Pereira S., Alberti C., Elion J., Cavé H., Verloes A.: The Spectrum of Cardiac Anomalies in Noonan Syndrome as a Result of Mutations in the PTPN11 Gene. *Pediatrics.* 2007, 119, 6, e1325–e1331.
249. Tabatabaei H., Boutin C., Nykanen D.G., Freedom R.M., Benson L.N.: Morphologic and hemodynamic consequences after percutaneous balloon valvotomy



- for neonatal pulmonary stenosis: medium-term follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1996, 27, 2, 473–478.
250. Taggart N.W., Cetta F., Cabalka A.K., Hagler D.J.: Outcomes for balloon pulmonary valvuloplasty in adults: Comparison with a concurrent pediatric cohort. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013, 82, 5, 811–815.
251. Takken T., Blank A.C., Hulzebos E.H., van Brussel M., Groen W.G., Helders P.J.: Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: equipment and test protocols. *Neth Heart J.* 2009, 17, 9, 339–344.
252. Tefera E., Bermudez-Cañete R., Rubio L.: Discrete subpulmonic membrane in association with isolated severe pulmonary valvar stenosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2013, 13, 43.
253. Ten Harkel A.D., Takken T.: Normal values for cardiopulmonary exercise testing in children. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil Off J Eur Soc Cardiol Work Groups Epidemiol Prev Card Rehabil Exerc Physiol.* 2011, 18, 4, 676–677.
254. Thapar M.K., Rao P.S.: Significance of infundibular obstruction following balloon valvuloplasty for valvar pulmonic stenosis. *Am Heart J.* 1989, 118, 1, 99–103.
255. Thapar M.K., Rao P.S.: Use of propranolol for severe dynamic infundibular obstruction prior to balloon pulmonary valvuloplasty (a brief communication). *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1990, 19, 4, 240–241.
256. Tinker J., Howitt G., Markman P., Wade E.G.: The natural history of isolated pulmonary stenosis. *Br Heart J.* 1965, 27, 2, 151–160.
257. Trojnarska O., Gwizdała A., Katarzyński S., Katarzyńska A., Szyszka A., Lanocha M., Grajek S., Kramer L.: Evaluation of exercise capacity with cardiopulmonary exercise test and B-type natriuretic peptide in adults with congenital heart disease. *Cardiol J.* 2009, 16, 2, 133–141.
258. Tsai-Goodman B., Martin R.P., Pope F.M., Stuart A.G.: Pulmonary valvuloplasty in a case of vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2002, 57, 1, 92–94.
259. Tulzer G., Arzt W., Franklin R.C., Loughna P.V., Mair R., Gardiner H.M.: Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *The Lancet.* 2002, 360, 9345, 1567–1568.
260. Tulzer G., Gardiner H.: Cardiac interventions in the fetus: Potential for right-sided lesions. *Fetal interventions in right heart disease. Prog Pediatr Cardiol.* 2006, 22, 1, 79–83.

261. Turnpenny P.D., Ellard S.: Alagille syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2012, 20, 3, 251–257.
262. Tynan M., Jones O., Joseph M.C., Deverall P.B., Yates A.K.: Relief of pulmonary valve stenosis in first week of life by percutaneous balloon valvuloplasty. *The Lancet*. 1984, 323, 8371, 273.
263. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F., Antunes M.J., Baron-Esquivias G., Baumgartner H., Borger M.A., Carrel T.P., De Bonis M., Evangelista A., Falk V., Iung B., Lancellotti P., Pierard L., Price S., Schafers H.-J., Schuler G., Stepinska J., Swedberg K., Takkenberg J., Von Oppell U.O., Windecker S., Zamorano J.L., Zembala M., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Bax J.J., Baumgartner H., Ceconi C., Dean V., Deaton C., Fagard R., Funck-Brentano C., Hasdai D., Hoes A., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., McDonagh T., Moulin C., Popescu B.A., Reiner Z., Sechtem U., Sirnes P.A., Tendera M., Torbicki A., Vahanian A., Windecker S., Document Reviewers:, Popescu B.A., Von Segesser L., Badano L.P., Bunc M., Claeys M.J., Drinkovic N., Filippatos G., Habib G., Kappetein A.P., Kassab R., Lip G.Y.H., Moat N., Nickenig G., Otto C.M., Pepper J., Piazza N., Pieper P.G., Rosenhek R., Shuka N., Schwammenthal E., Schwitler J., Mas P.T., Trindade P.T., Walther T.: Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2012, 33, 19, 2451–2496.
264. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J., Butchart E., Dion R., Filippatos G., Flachskampf F., Hall R., Iung B., Kasprzak J., Nataf P., Tornos P., Torracca L., Wenink A.: Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007, 28, 2, 230–268.
265. Valmir F., Fontes C.A.E.: Regression of infundibular hypertrophy after pulmonary valvuloplasty for pulmonic stenosis. *Am J Cardiol*. 1988, 62, 13, 977–979.
266. Van Buchem F.S.P.: Dilatation of the pulmonary artery in pulmonary stenosis. *Circulation*. 1956, 13, 5, 719.
267. Van Camp G., De Mey J., Daenen W., Budts W., Schoors D.: Pulmonary stenosis caused by extrinsic compression of an aortic pseudoaneurysm of a composite aortic graft. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 1999, 12, 11, 997–1000.

268. Vistarini N., Aubert S., Gandjbakhch I., Pavie A.: Surgical treatment of a pulmonary artery aneurysm. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007, 31, 6, 1139–1141.
269. Waller B.F., Howard J., Fess S.: Pathology of pulmonic valve stenosis and pure regurgitation. *Clin Cardiol.* 1995, 18, 1, 45–50.
270. Wat M.J., Shchelochkov O.A., Holder A.M., Breman A.M., Dagli A., Bacino C., Scaglia F., Zori R.T., Cheung S.W., Scott D.A., Kang S.-H.L.: Chromosome 8p23.1 deletions as a cause of complex congenital heart defects and diaphragmatic hernia. *Am J Med Genet A.* 2009, 149A, 8, 1661–1677.
271. Weryński P., Rudziński A., Król-Jawień W., Kuźma J.: Percutaneous balloon valvuloplasty for the treatment of pulmonary valve stenosis in children - a single centre experience. *Kardiol Pol.* 2009, 67, 4, 369–375.
272. Wessel H.U., Strasburger J.F., Mitchell B.M.: New standards for the Bruce treadmill protocol in children and adolescents. *Pediatr Exerc Sci.* 2001, 13, 4, 392–401.
273. Wessels M.W., Graaf B.M.D., Cohen-Overbeek T.E., Spitaels S.E., Laat L.E. de G., Cate F.J.T., Frohn-Mulder I.F.M., Krijger R. de, Bartelings M.M., Essed N., Wladimiroff J.W., Niermeijer M.F., Heutink P., Oostra B.A., Dooijes D., Bertoli-Avella A.M., Willems P.J.: A new syndrome with noncompaction cardiomyopathy, bradycardia, pulmonary stenosis, atrial septal defect and heterotaxy with suggestive linkage to chromosome 6p. *Hum Genet.* 2008, 122, 6, 595–603.
274. Weyman A.E., Dillon J.C., Feigenbaum H., Chang S.: Echocardiographic differentiation of infundibular from valvular pulmonary stenosis. *Am J Cardiol.* 1975, 36, 1, 21–26.
275. Weyman A.E., Hurwitz R.A., Girod D.A., Dillon J.C., Feigenbaum H., Green D.: Cross-sectional echocardiographic visualization of the stenotic pulmonary valve. *Circulation.* 1977, 56, 5, 769–774.
276. Whaley M.H., Brubaker P.H., Otto R.M., Armstrong L.E.: ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. ISBN: 0-7817-4506-3.
277. Wieling W., Ganzeboom K.S., Saul J.P.: Reflex syncope in children and adolescents. *Heart.* 2004, 90, 9, 1094–1100.
278. Wilson N.: Pulmonary arterial angioplasty: heed the message -- why bother? *Cardiol Young.* 2005, 15, 6, 578–579.
279. Yuan S.-M.: In Vitro Flow Visualization of the Pulmonary Circulation. *KUWAIT Med J.* 2013, 45, 3, 192–198.

280. Zeevi B., Keane J.F., Fellows K.E., Lock J.E.: Balloon dilation of critical pulmonary stenosis in the first week of life. *J Am Coll Cardiol.* 1988, 11, 4, 821–824.
281. Zoghbi W.A., Enriquez-Sarano M., Foster E., Grayburn P.A., Kraft C.D., Levine R.A., Nihoyannopoulos P., Otto C.M., Quinones M.A., Rakowski H., Stewart W.J., Waggoner A., Weissman N.J.: Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003, 16, 7, 777–802.

## 15. Aneks

Pacjenci obciążeni wielowadziem.

- Pacjent Lp. 10 – mózgowie porażenie dziecięce, ciężkie opóźnienie rozwoju psychofizycznego, deformacje kośćca: klatka szewska, skolioza, deformacja kości długich i stawów kończyn dolnych, drżenie zamiarowe, lekki zez, niesamodzielny.
- Pacjentka Lp. 26 – zespół Noonan, mózgowie porażenie dziecięce, opóźnienie psychoruchowe, zez, otyłość, pacjenta na wózku inwalidzkim. W badaniu ECHO poza PS - kardiomiopatia przerostowa (HCM).
- Pacjentka Lp. 27 – zespół Noonan, mózgowie porażenie dziecięce pod postacią niedowładu spastycznego czterokończynowego (po dwóch operacjach ortopedycznych), znaczne opóźnienie psychoruchowe, zez i jaskra po leczeniu operacyjnym, hipotyreoza w przebiegu limfocytarnego zapalenie tarczycy. W badaniu ECHO kardiomiopatia przerostowa (HCM). Pacjentki 26 i 27 są bliźniaczkami jednojajowymi.
- Pacjentka Lp. 32 – zespół poróżyczkowy, zaćma wrodzona po leczeniu operacyjnym w 2 r.ż., opóźnienie psychoruchowe, niedosłuch, wady rozwojowe kośćca – deformacja klatki piersiowej, skolioza, płaskostopie, chodzi tylko z pomocą drugiej osoby.
- Pacjentka Lp. 34 – zespół Noonan, opóźnienie rozwoju psychoruchowego; niedobór wzrostu, wrodzony obustronny niedosłuch – ucho lewe: całkowity, ucho prawe: >100dB, niedoczynność tarczycy w eutyreozie; zaburzenia krzepliwości - przedłużające się krwawienie; znacznego stopnia skolioza - stan po operacji wszczepienia stabilizatora kręgosłupa.
- Pacjent Lp. 40 – upośledzenie psychoruchowe, epilepsja, wady rozwojowe kośćca (m.in. obustronna dysplazja stawów biodrowych), obustronna dysplazja nerek i refluks pęcherzowo-moczowodowy powikłane przewlekłą niewydolnością nerek (stan po przeszczepie nerki), nadciśnienie tętnicze.
- Pacjentka Lp. 48 – ciężkie upośledzenie rozwoju psychomotorycznego, rozległy rozszczep podniebienia, wady kończyn, mikrognacja, kręcz szyi, znaczna skolioza kręgosłupa piersiowego, zniekształcona klatka piersiowa, pacjenta na wózku inwalidzkim. Na podstawie kariotypowania rozpoznano pierścieniowy chromosom 18.

- Pacjentka Lp. 80 – upośledzenie psychoruchowe, mnogie wady rozwojowe: agenezja ciała modzelowatego, epilepsja, refluks pęcherzowo-moczowodowy, poszerzenie układu kielichowo-moczowodowego, hipoplazja tarczycy z hipotyreozą, refluks żołądkowo-przełykowy, wady rozwojowe kośćca, (porusza się na wózku inwalidzkim). W badaniu ECHO poza PS oraz kardiomiopatia przerostowa (HCM). Nie stwierdzono genetycznego podłoża wad rozwojowych.

Lp.	Wiek	Obciążenia	Przyczyna odstąpienia
86	6,4	infekcja górnych dróg oddechowych	infekcja
80	7,8	upośledzenie	upośledzenie
48	13,2	upośledzenie	upośledzenie
34	17,6	otyłość, upośledzenie	ortopedyczne
32	17,9	upośledzenie	upośledzenie
40	17,9	upośledzenie	upośledzenie
26	19,6	upośledzenie	upośledzenie
4	25,7	otyłość, stan po urazie kolana	ortopedyczna
79	52,0	otyłość olbrzymia, niewydolność krążenia, NYHA II/III, choroba wieńcowa, CCS II, nadciśnienie tętnicze, zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa i stawów kolanowych	kardiologiczna
77	68,5	otyłość, nadciśnienie tętnicze	kardiologiczna
72	69,3	nadwaga, stan po dwóch incydentach niedokrwiennych serca, niewydolność krążenia, NYHA II, nadciśnienie tętnicze, utrwalone migotanie przedsionków	kardiologiczna

Tabela A1. Zestawienie pacjentów z obciążeniami będącymi przeciwwskazaniem do próby wysiłkowej.

Lp.	Wiek	Obciążenia	Wydolność	Przyczyna wykluczenia
56	11,9	otyłość, astma oskrzelowa nasilana wysiłkiem - zwolniony z ćwiczeń	obniżona	obciążenia
74	19,2	otyłość; nikotynizm	obniżona	obciążenia
10	19,5	upośledzenie	normalna	słaba koordynacja ruchowa
27	19,6	upośledzenie	obniżona	słaba koordynacja ruchowa
16	27,0	nadwaga, nadciśnienie, nikotynizm, nadużywanie alkoholu	obniżona	obciążenia
25	42,2	otyłość, nadciśnienie tętnicze	obniżona	obciążenia

Tabela A2. Zestawienie pacjentów z obciążeniami mogącymi mieć wpływ na wydolność fizyczną lub wynik próby wysiłkowej, u których próbę wykonano, ale nie uwzględniono w ostatecznej ocenie wydolności fizycznej grupy badanej.