

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РАДИОНУКЛИДНАЯ ОЦЕНКА СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА У ПАЦИЕНТОВ СО СТЕНОЗОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНАЗавадовский К. В.^{1,2}, Евтушенко А. В.¹, Саушкин В. В.¹, Лишманов Ю. Б.^{1,2}

Цель. При помощи радионуклидной равновесной томоэнцефалографии (РТВГ) оценить состояние правых отделов сердца у пациентов со стенозом митрального клапана (МК) ревматической этиологии.

Материал и методы. Обследовано 20 пациентов (средний возраст — 54,2±8,22 года) с ревматическим поражением МК, 13 пациентов были обследованы до и после коррекции митрального порока. Все пациенты, до и после коррекции порока, были обследованы методом РТВГ.

Результаты. У всех пациентов с пороками МК сердца, фиксировали снижение региональной сократимости стенок ПЖ. Больные с пороками МК, по отношению к пациентам группы сравнения, имели статистически значимо меньшие значения ФВ, МСИ и ССН/З, УО, и большие значения КСО ПЖ. Коррекция порока реализовалась статистически значимым уменьшением КСО, увеличением МСИ и ФВ ПЖ. Размеры правого предсердия, измеренные по данным РТВГ, достоверно превышали таковые в группе сравнения, а после коррекции порока достоверно уменьшались.

Заключение. Метод РТВГ может быть использован для неинвазивной оценки функционального состояния правых отделов сердца у пациентов со стенозом МК ревматической этиологии.

Российский кардиологический журнал 2015, 7 (123): 89–93

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-89-93>

Ключевые слова: правый желудочек, порок митрального клапана, радионуклидная равновесная вентрикулография.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт кардиологии, Томск; ²ФГБОУ ВПО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск, Россия.

Завадовский К. В.* — д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Евтушенко А. В. — д.м.н., в.н.с. кардиохирургического отделения, Саушкин В. В. — к.м.н., м.н.с. лаборатории радионуклидных методов исследования, Лишманов Ю. Б. — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, э.д.н. РФ, руководитель лаборатории радионуклидных методов исследования.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
konstz@cardio-tomsk.ru

М — среднее арифметическое, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация кардиологов, р — уровень статистической значимости, r — коэффициент корреляции, RR — интервал между двумя пиками R на электрокардиограмме; SD — стандартное отклонение, АСМ — асинхронное сокращение миокарда, ВМН — время максимального наполнения, КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, МБк — Мегабеккерель, мЗв — Миллизиверт, МК — митральный клапан, МРТ — магнитно-резонансная томография, мс — миллисекунда, МСИ — максимальная скорость изгнания, МСН — максимальная скорость наполнения, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, РТВГ — радионуклидная томоэнцефалография, СВН/З — средняя скорость наполнения за 1/3 диастолы, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 26.12.2014

Рецензия получена 29.12.2014

Принята к публикации 12.01.2015

RADIONUCLIDE EVALUATION OF CONTRACTILITY OF THE RIGHT HEART IN MITRAL VALVE STENOSISZavadovsky K. V.^{1,2}, Evtushenko A. V.¹, Saushkin V. V.¹, Lishmanov Yu. B.^{1,2}

Aim. With the use of radionuclide weight-adjusted tomoventriculography (RTVG), to assess the condition of the right heart chambers in mitral valve stenosis (MV) of rheumatic origin.

Material and methods. Totally, 20 patients studied (mean age — 54,2±8,22 y.) with rheumatic mitral valve lesion, of those 13 were investigated before and after correction of the defect. All patients, before and after correction of the defect were examined with the RTVG.

Results. In all patients with the MV defect, we found a decrease of regional contractility of the RV. Patients with MV defects, related to the comparison group, had significantly more statistically decreased EF, MCI and SSN/Z, EF and higher values of EDV of the RV. Valve defect correction led to statistically more significant decrease of ESV, increase of MCI and EF RV. The sizes of the right atrium, measured with RTVG, were significantly higher comparing to the controls, and after correction of the defect, they reduced.

Conclusion. The RTVG method could be applied for non-invasive assessment of the right heart chambers function in patients with MV stenosis of rheumatic origin.

Russ J Cardiol 2015, 7 (123): 89–93

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-07-89-93>

Key words: right ventricle, mitral valve defect, radionuclide weight-adjusted ventriculography.

¹FSBSU Scientific-Research Institute of Cardiology, Tomsk; ²FSBEI HPE National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk, Russia.

Важным звеном патогенеза гемодинамических нарушений при стенозе митрального клапана (МК) является легочная гипертензия, которая приводит к дисфункции и недостаточности правого желудочка (ПЖ) [1]. В исследованиях de Groote P [2] было показано, что именно сократительная функция ПЖ является наиболее значимым независимым предиктором клинического исхода при клапанной патологии.

Важно отметить, что сложная геометрия и особенности анатомии ПЖ (малая толщина и загрудинная локализация свободной стенки, выраженная трабекулярность внутренней поверхности и др.) накладывают ряд ограничений на точную количественную оценку его функции [3].

Наиболее распространенным методом оценки гемодинамики сердца при пороках МК является трансэхокардиографический метод.

ная эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая оценить геометрию камер сердца, состояние клапанного аппарата, наличие и степень патологической регургитации крови. В то же время, данный метод не позволяет адекватно оценить объемы ПЖ, что связано, во-первых, с определенными математическими допущениями при использовании модели Симпсона [3] и, во-вторых, с затрудненным расположением свободной стенки ПЖ, что зачастую определяет сложности ее ультразвуковой визуализации [4].

Методом выбора оценки функции ПЖ, по мнению ряда авторов, является высокопольная магнитно-резонансная томография (МРТ) [5]. Однако выполнение МРТ противопоказано пациентам с имплантированными электрокардиостимуляторами, которые часто устанавливают после коррекции пороков МК, осложненных фибрилляцией предсердий. Кроме того, среди исследователей до сих пор нет единства мнений относительно используемых для визуализации сердца импульсных последовательностей — SSFP либо gradient ECHO [6].

Планарная радионуклидная равновесная вентрикулография не нашла широкого применения у пациентов с приобретенными пороками сердца в связи с недостаточной точностью вычислений параметров сократимости ПЖ (что обусловлено проекционным наложением на последний других камер сердца).

Альтернативным подходом к оценке внутрисердечной гемодинамики и диссинхронии может быть использование радионуклидной томовентрикулографии (РТВГ) — неинвазивного, томографического метода, позволяющего оценить функциональное состояние сердца на основе анализа относительно большого массива (обычно более 2500) сердечных циклов [7]. Однако в мировой и отечественной литературе практически не встречается работ, посвященных оценке сердечной гемодинамики методом РТВГ у пациентов с митральным стенозом.

Цель исследования — определить возможности радионуклидной томовентрикулографии в оценке сократительной дисфункции правых отделов сердца у пациентов со стенозом МК ревматической этиологии.

Материал и методы

В ходе работы были обследованы 20 пациентов (средний возраст — $54,2 \pm 8,22$ года, $M \pm SD$), находившихся на госпитализации в кардиохирургическом отделении НИИ кардиологии. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом НИИ кардиологии.

У всех 20 пациентов был диагностирован порок МК ревматической этиологии (“чистый” стеноз или его преобладание) с индексом площади левого атриовентрикулярного клапана менее $0,7$ кв.см/м².

Среднее давление в легочной артерии, по данным ЭхоКГ, составило $50,66 \pm 10,76$ мм рт.ст.). Во всех случаях пациенты имели сердечную недостаточность III и выше функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), на ЭКГ регистрировалась фибрилляция предсердий. Все пациенты были обследованы до и после коррекции митрального порока. Протезирование МК выполняли механическим двустворчатым протезом “Мединж-2” с частичным сохранением задней створки и подклапанных структур. Критериями исключения из исследования явились: ортопноэ в состоянии функционального покоя, наличие воспалительных процессов в легких, хронические обструктивные болезни легких, дилатационная кардиомиопатия, врожденные пороки сердца. В качестве группы сравнения были обследованы 16 больных ишемической болезнью сердца (средний возраст — $56,3 \pm 8,3$ лет, НК I-II ФК по NYHA).

Всем пациентам наряду со стандартным физикальным обследованием были выполнены рутинные инструментальные исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, лабораторные тесты). Всем мужчинам старше 40 лет и женщинам старше 45 лет выполняли коронаровентрикулографию и зондирование правых отделов сердца. Кроме того, за 2-3 суток до, и через 3-4 недели после хирургической коррекции митрального порока все пациенты были обследованы методом ЭКГ-синхронизированной РТВГ на томографической двудетекторной гамма-камере “Philips-Forte”, оснащенной параллельными высокоразрешающими коллиматорами (Rembrandt™) и настройкой окна дифференциального дискриминатора на энергетический пик $140 \pm 10\%$ КэВ. В качестве радиофармпрепарата использовали эритроциты, меченные *in vivo* технецием-99m. Детекторы гамма-камеры устанавливали в положение 90° по отношению друг к другу, при этом угол вращения составил 180° . Поворот детекторов происходил в автоматическом пошаговом режиме с углом смещения $2,8^\circ$ по нециркулярной орбите — с максимальным приближением детекторов к поверхности тела пациента. Запись информации была выполнена в матрицу 64×64 пиксела в 64 проекциях с экспозицией 45 секунд на кадр. Синхронизацию записи сокращений сердца с ЭКГ осуществляли с учетом коррекции аритмии в фиксированном режиме (средняя продолжительность RR интервала составила $858 \pm 201,3$ мс). Представительный сердечный цикл был разделен на 16 кадров. Лучевая нагрузка на все тело составила $0,0021$ мЗв/МБк, что не превышало предельно-допустимого уровня для данной категории пациентов. Конечно-систолический, конечно-диастолический, ударный объемы сердца (соответственно, КСО, КДО и УО) и фракцию выброса (ФВ) желудочков вычисляли, используя специализированную программу Quantitative Blood Pool SPECT 2.0 (Cedars-Sinai Medical Center) [7]. Кроме того, для обоих желудочков были построены кривые изгнания, по которым были рассчитаны: максимальная скорость изгнания (МСИ,

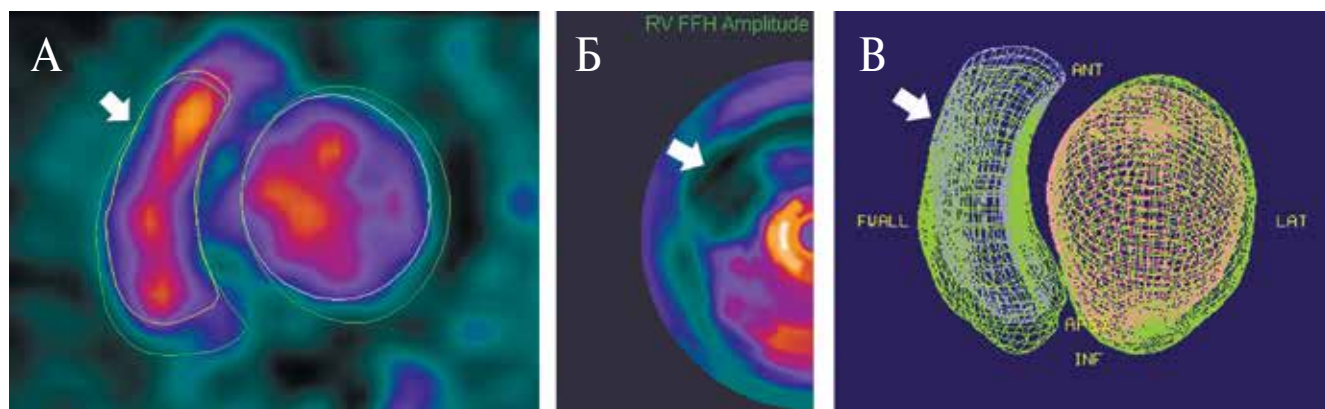


Рис. 1. **А** — срез кровяного пула камер сердца по короткой оси, конечно-систолический кадр (зеленая линия — конечно-диастолический контур, белая линия — конечно-систолический контур), **Б** — полярная карта сократимости правого желудочка, **В** — трехмерная модель камер сердца. Локальный гипокинез передне-боковой стенки правого желудочка (указан стрелкой).

КДО/с) и наполнения (МСН, КДО/с), среднее время наполнения за 1/3 диастолы (СВН/3, КДО/с), время максимума наполнения (ВМН, мс). Фазовую неоднородность сердечного цикла оценивали визуально по наличию одной или нескольких зон асинхронного сокращения миокарда (АСМ), в которых изменение фазы движения сердечной стенки на протяжении сердечного цикла происходит раньше или позже, по сравнению с основной массой кардиомиоцитов. Внутрижелудочковую диссинхронию характеризовали количественно по круговой гистограмме времени сокращения левого и ПЖ [8]. Для измерения размеров предсердий мы использовали поперечные, сагитальные и фронтальные томосцинтиграммы кровяного пула сердца, полученные без ЭКГ-синхронизации. В эти же сроки методом трансторакальной ЭхоКГ всем пациентам определяли передне-задний и поперечный размеры ПЖ.

Статистическую обработку результатов выполняли при помощи программы Statistica 10 (StatSoft, Inc.). Данные представлены в виде среднего арифметического \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Полученные данные не подчинялись закону нормального распределения (по критерию Колмагорова-Смирнова), в связи с чем достоверность межгрупповых различий оценивали по непараметрическому критерию Wilcoxon и Mann-Whitney, взаимосвязь — по критерию Pearson.

Результаты и обсуждение

При визуальном анализе сокращения миокарда (на срезах по короткой оси, полярных картах и трехмерной модели) у всех пациентов с пороками МК сердца, мы фиксировали в различной степени выраженное снижение региональной сократимости стенок ПЖ сердца (рис. 1).

Переднезадний размер ПЖ, определенный по данным ЭхоКГ, положительно коррелировал с КСО ($r=0,74$ $p=0,008$) и отрицательно — с ФВ ПЖ ($r=-0,73$ $p=0,01$), измеренными скинтиграфическим методом. В то же

время, указанный сонографический показатель не был статистически значимо взаимосвязан ни с КДО, ни с УО ПЖ (коэффициенты корреляции составили $r=0,54$ $p=0,08$ и $r=-0,53$ $p=0,09$, соответственно). Приведенные данные свидетельствуют, на наш взгляд, в пользу того, что для оценки объемных показателей ПЖ предпочтение следует отдавать трехмерным, т.е. томографическим методам, к числу которых относится и радионуклидная томовентрикулография.

Как следует из таблицы 1, больные с пороками МК, по отношению к пациентам группы сравнения, имели достоверно более низкие значения фракции выброса и ударного объема, максимальной и средней скоростей изгнания, но более высокие показатели конечно-систолического объема ПЖ.

Ударный объем, ФВ и МСИ ПЖ являются показателями, характеризующими функцию изгнания, и уменьшенные их значения в группе пациентов с пороками МК объясняются возросшей постнагрузкой на ПЖ за счет гипертензии в малом круге кровообращения. Меньшая ССН/3 ПЖ также связана, на наш взгляд, с легочной гипертензией, которая приводит к повышению конечно-систолического давления в ПЖ. В пользу этого предположения говорят и повышенное систолическое давление в ПЖ ($50,66 \pm 10,76$ мм), и более высокие значения КСО ПЖ (табл. 1), а также тесная корреляция между значениями КСО ПЖ и ССН/3 ПЖ ($r=-0,74$, $p=0,001$).

Коррекция порока реализовалась статистически значимым уменьшением конечно-систолического объема, увеличением максимальной скорости изгнания и фракции выброса ПЖ. Улучшение КСО, МСИ и ФВ ПЖ объясняется устранением первого (суженное митральное отверстие) и второго (обусловленный рефлексом Китаева спазм легочных артериол) барьеров и уменьшением, тем самым, постнагрузки на ПЖ. Устранение “второго барьера” подтверждается достоверным снижением давления в ПЖ (с исходных $50,66 \pm 10,76$ мм рт.ст. до $36,8 \pm 12,26$ мм рт.ст. после коррекции порока; $p=0,002$).

Таблица 1

Показатели функции ПЖ и размеров ПП у пациентов группы сравнения и больных со стенозом МК до и после коррекции порока (по данным радионуклидной равновесной томовентрикулографии) (M±SD)

Показатели	Группы сравнения	Пациенты со стенозом МК (до лечения)	Mann-Whitney U test (1 vs 2)	Пациенты со стенозом МК (после лечения)	Wilcoxon test (2 vs 3)
	1	2		3	
КДО, мл	168,54±23,52	156,93±34,66	0,07	153,08±31,16	0,64
КСО, мл	76,18±20,52	99,66±36,46	0,046	87,58±28,51	0,04
УО, мл	93,38±15,66	57,26±16,06	0,00003	65,33±15,99	0,17
ФВ, %	53,84±8,63	37,66±11,94	0,001	43,5±11,12	0,005
МСИ, КДО/с	-2,78±0,79	-1,72±0,63	0,001	-2,20±0,62	0,01
МСН, КДО/с	2,02±0,74	1,69±0,71	0,23	1,88±0,47	0,64
ССН/3, КДО/с	1,41±0,52	0,97±0,4	0,008	1,09±0,28	0,38
ВМН, мсек	153,9±43,10	189,4±136,36	0,73	149,83±32,53	0,28
ВЖД, мсек	45,21±20,52	56,47±19,36	0,44	54,8±21,19	0,50
МЖД, мсек	19,83±9,32	46,58±34,94	0,001	33,83±28,43	0,01
ПП (trans.), мм	31,25±6,34	43,5±14,7	0,005	34,14±8,12	0,047
ПП (sag.), мм	45,12±7,52	67,37±19,9	0,005	56,42±18,15	0,011
ПП (front), мм	45,62±10,13	63,5±16,03	0,002	49,48±13,91	0,004

Сокращения: КДО — конечно-диастолический объем, КСО — конечно-систолический объем, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, МСИ — максимальная скорость изгнания, СМН — максимальная скорость наполнения, ССН/3 — скорость наполнения за 1/3 диастолы, ВМН — время максимума наполнения правого желудочка, ВЖД — внутривентрикулярная диссинхрония, МЖД — межжелудочковая диссинхрония, ПП (trans) — поперечный размер правого предсердия, ПП (sag) — сагиттальный размер правого предсердия, ПП (front) — фронтальный размер правого предсердия.

Помимо изменения объемных и скоростных показателей, у пациентов с пороками МК была выявлена межжелудочковая диссинхрония. Важно отметить, что значения данного скинтиграфического показателя (46,58±34,94 мс), с одной стороны, лишь немного превысили его нормальные лимиты (40 см) [9], с другой — достоверно превышали аналогичные значения в группе сравнения (табл. 1). Причиной межжелудочковой диссинхронии является общая контрактильная дисфункция ПЖ в ответ на повышение легочного сосудистого сопротивления [10]. После оперативной коррекции митрального порока данный показатель достоверно нормализовался по причине устранения постнагрузки на ПЖ.

Показатели внутривентрикулярной диссинхронии обоих желудочков сердца в группе сравнения и основной группе как до, так и после коррекции порока достоверно не различались. Кроме того, нами не было выявлено корреляционной зависимости между выраженностью межжелудочковой диссинхронии и показателями сократимости желудочков сердца.

В отечественной и зарубежной литературе встречается весьма ограниченное число публикаций по скинтиграфической оценке внутри- и межжелудочковой диссинхронии. Имеющиеся работы касаются, в основном, анализа пациентов, подвергшихся сердечной ресинхронизирующей терапии [11]. По нашему мнению, исследования, направленные на разработку радионуклидной семиотики нарушений синхронности

движения желудочков сердца требуют своего дальнейшего развития.

Кроме оценки функциональных показателей ПЖ, метод РТВГ позволяет оценить размеры правого предсердия (рис. 2). В нашем исследовании поперечный, сагиттальный и фронтальный размеры правого предсердия (ПП) достоверно превышали таковые в группе сравнения (табл. 1). Дилатация ПП является следствием легочной гипертензии, длительное течение которой способствует структурным изменениям в миокарде правых отделов сердца [12]. После коррекции порока мы отметили статистически значимое уменьшение всех размеров ПП, что является, скорее всего, результатом снижения внутривентрикулярного давления.

У 25% пациентов из числа больных основной группы размеры ПП после коррекции порока заметно не уменьшались. Кроме того, после коррекции порока у них отмечалось весьма умеренное улучшение функциональных показателей ПЖ. Следует отметить, что в дооперационном периоде эти больные отличались высокой степенью легочной гипертензии, выраженным снижением систоло-диастолической функции и дилатацией полости ПЖ.

В литературе имеются данные о применении ЭхоКГ для изучения структурных и функциональных показателей ПП у пациентов с легочной гипертензией. Так, в исследовании Raymond R.J. et al. [12] было показано, что расширение ПП является одним из независимых предикторов неблагоприятного клинического исхода

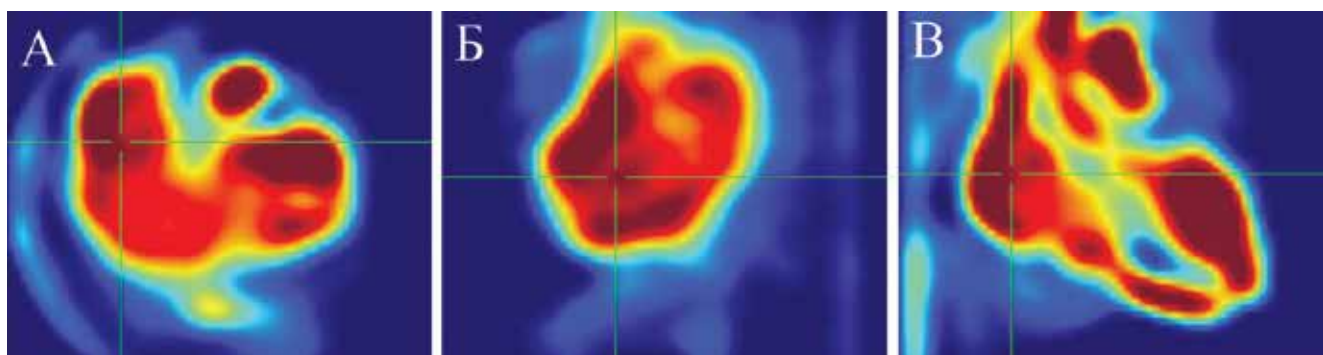


Рис. 2. На рисунках **А, Б и В** визуализируется кровяной пул камер сердца, соответственно в поперечной, сагиттальной и фронтальной проекциях. Изображения центрированы на области дилатированного правого предсердия.

у пациентов с первичной легочной гипертензией. Более того, научной группой Giovanni Gioffi et al. [13] было установлено, что у пациентов с заболеваниями органов дыхания в сочетании с легочной гипертензией расширение ПП происходит задолго до дисфункции и дилатации ПЖ.

Заключение

1) Использование РТВГ позволяет визуально оценить нарушение региональной сократимости желудочков сердца, при этом качество изображения и точность вычисления параметров гемодинамики не зависят от особенностей геометрии желудочков и “экранирующих” их структур (грудины, ребра, легкие, послеоперационные изменения мягких тканей и т.д.).

2) Обусловленные стенозом МК изменения гемодинамики ПЖ в наибольшей степени проявляются: снижением ударного объема, фракции выброса, максимальной

скорости изгнания и средней скорости наполнения, а также увеличением конечно-систолического объема. После коррекции порока в наибольшей степени нормализуются конечно-систолический объем, фракция выброса и максимальная скорость изгнания ПЖ.

3) Метод радионуклидной томоэнтрикулографии можно использовать для оценки выраженности межжелудочковой диссинхронии и изменений размеров предсердий у пациентов со стенозом МК и легочной гипертензией.

Благодаря указанным особенностям, метод радионуклидной томоэнтрикулографии, наряду с другими визуализирующими методиками, может быть использован для неинвазивной оценки функционального состояния правых отделов сердца у пациентов со стенозом МК ревматической этиологии (включая больных с имплантированными электрокардиостимуляторами).

Литература

- Burakovsky VI, et al. Cardiovascular surgery: manual/ Ed. Burakovsky V.I., Bockeria L.A. M.: Medicine, 1989: 752p. Russian (Бураковский В.И. и др. Сердечно-сосудистая хирургия: руководство. Под ред. акад. Бураковского В.И., Бокерия Л.А. М.: Медицина, 1989: 752 с).
- Groote de P, Millaire A, Foucher-Hossien C, et al. Right ventricular ejection fraction is an independent predictor of survival in patients with moderate heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 948-54.
- Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117(11): 1436-48.
- Tugcu A, Yildirimtürk O, Tayyareci Y, et al. Evaluation of subclinical right ventricular dysfunction in obstructive sleep apnea patients using velocity vector imaging. *Circ J*. 2010; 74(2): 312-9.
- Miller S, Reissen R, Claussen C, et al. Cardiac Imaging ISBN 160406014X, 9781604060140 Thieme, 2007.
- Alfakih K, Plein S, Thiele H, et al. 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: 323-29.
- Daou D, Van Kriekinghe SD, Coaguila C, et al. Automatic quantification of right ventricular function with gated blood pool SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2004; 11(3): 242-4.
- Fauchier L, Marie O, Casset-Senon D, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40(11): 2022-30.
- Ghio S, Constantini C, Klersy C, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration. *Eur Heart J*. 2004; 25(7): 571-8.
- Schwartz DJ, Kop WJ, Park MH, et al. Evidence for early right ventricular and septal mechanical activation (interventricular dyssynchrony) in pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 2008; 102(9): 1273-7.
- Chen J, Boogers MM, Bax JJ, et al. The use of nuclear imaging for cardiac resynchronization therapy. *Curr Cardiol Rep*. 2010; 12(2): 185-91.
- Raymond RJ, Hinderliter AL, Willis PW, et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39(7): 1214-9.
- Cioffi G, de Simone G, Mureddu G, et al. C. Right atrial size and function in patients with pulmonary hypertension associated with disorders of respiratory system or hypoxemia. *Eur J Echocardiogr*. 2007 Oct; 8(5): 322-31.