


На правах рукописи



Казымлы Айгюн Вюгар кызы

Сравнительная характеристика методов оценки степени тяжести
больных с легочной гипертензией

14.01.05 – кардиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 05.05.14 Формат 60x84¹/₁₆ Цифровая Печ. л. 1.0
Тираж 100 Заказ 01/05 печать

Типография «Фалкон Принт»
(197101, г. Санкт-Петербург, ул. Большая Пушкарская, д. 54, офис 2)

Санкт-Петербург — 2014

Ali Attestasiya Komissiyasi
Daxil olma № 164-2/9
21.05.15

Работа выполнена в ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России

Научные руководители:

Моисеева Ольга Михайловна, доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Хирманов Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России, отдел сердечно-сосудистой патологии, заведующий

Новиков Владимир Игоревич, доктор медицинских наук, профессор, ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, кафедра и отделение функциональной диагностики, заведующий

Ведущая организация — Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Военно-медицинская академия им С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита диссертации состоится « » июня 2014 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.090.06 «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, дом 6/8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени акад. И.П. Павлова и на сайте www.spb-gmu.ru

Автореферат разослан « » апреля 2014 г.

**Ученый секретарь
диссертационного совета**
Доктор медицинских наук,
профессор

Матвеев Сергей Владимирович

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа заболеваний, для которых характерно повышение давления в легочной артерии, приводящее к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. С учетом патофизиологических механизмов развития выделяют прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ. Прекапиллярная ЛГ диагностируется по данным катетеризации правых камер сердца при повышении среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст., легочно-сосудистого сопротивления (ЛСС) более 3 единиц Вуда и при наличии давления заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК) < 15 мм рт. ст. К прекапиллярной легочной гипертензии относится легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) (I класс легочных гипертензий, ESC Guidelines, 2009), включающая такие заболевания, как идиопатическая ЛАГ; ЛГ, ассоциированная с другими заболеваниями, лекарственными и токсическими воздействиями, а также хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ).

К ключевым механизмам патогенеза прекапиллярной ЛГ относится вазоконстрикция, возникающая вследствие снижения продукции вазодилатирующих и увеличения продукции вазоконстрикторных субстанций эндотелием, ремоделирование легочных сосудов с формированием провоспалительных и профибротических условий [Tuder R.M., 2007; Mathew R., 2011]. Прогноз пациентов с ЛГ связан с целым рядом патофизиологических процессов, определяющих скорость развития структурных изменений в сосудах малого круга кровообращения и формирование дисфункции правого желудочка (ПЖ). К факторам неблагоприятного прогноза ЛГ в настоящее время относят тяжесть клинических проявлений заболевания, наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности [Sitbon O., 2002] и такие показатели физической работоспособности, как дистанция прохождения в тесте с шестиминутной ходьбой (Т6МХ) [Sitbon O., 2005; Raymond L., 2010] и пиковое потребление кислорода [Sitbon O., 2002; Sun X.G., 2001], а также уровень мозгового натрийуретического пептида [Fijalkowska A., 2006; Mauritz G.J., 2011], данные эхокардиографического исследования (ТАPSE — систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца) [Forfia P.R., 2006; Biette G., 2010] и гемодинамические параметры, полученные при катетеризации правых камер сердца (давление в правом предсердии (ПП) > 15 мм рт. ст.; сердечный индекс (СИ) $< 2,0$ л/мин/м²) [D'Alonzo G.E., 1991; Sitbon O., 2002].

Несмотря на то, что Т6МХ — наиболее доступный, легко воспроизводимый метод оценки функционального состояния и прогноза пациентов с легочной гипертензией, на результаты теста влияют возраст, пол, антропометрические данные, мотивация, когнитивные особенности пациента. Кроме того, наличие сопутствующей патологии — заболевания легких, костно-мышечной патологии — может снижать информативность теста [Parathanasiou J.V., 2013].

Широкая вариабельность уровня мозгового натрийуретического пептида у одного и того же пациента и отсутствие динамики на фоне терапии снижают информативность

данного показателя в оценке прогноза больных с легочной гипертензией [Andreassen A.K., 2006].

Эхокардиографический метод, используемый в оценке функции ПЖ, также имеет свои ограничения, связанные с качеством визуализации, квалификацией исследователя и возможностями аппарата.

Наиболее достоверным методом диагностики и оценки степени тяжести ЛГ по-прежнему служит катетеризация правых камер сердца, которая ввиду своей инвазивности и высокого риска развития осложнений может выполняться только в специализированных центрах, что делает ее менее доступной для мониторингирования состояния больных с легочной гипертензией.

Все это создает предпосылки для поиска новых неинвазивных маркеров степени тяжести больных с легочной гипертензией.

Степень разработанности темы исследования

Существенный вклад в изучение проблемы легочной гипертензии, а именно патогенеза, оценки степени тяжести и прогноза больных внесли работы отечественных исследователей: И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк, С.Н. Авдеева, А.В. Волкова, а также зарубежных авторов: N. Galie, M. Humbert, A. Torbicki, M.M. Hoeper, R.M. Tuder, G. Simonneau, K.M. Moser, G.E. D'Alonzo, J. Sandoval, P.R. Forfia, O. Sitbon.

В течение последних десятилетий, благодаря многочисленным исследованиям, для оценки степени тяжести и прогноза больных с легочной гипертензией определен ряд лабораторных и инструментальных показателей. Однако каждый из них в отдельности имеет ограничения в рутинной клинической практике либо в связи с техническими аспектами метода, либо вследствие анатомических особенностей или функционального состояния пациента. Существуют работы, посвященные изучению биомаркеров, параметров, оцениваемых при выполнении ЭхоКГ, МРТ сердца, исследованию физической работоспособности и гемодинамических параметров. При этом результаты комплексной оценки больных с легочной гипертензией с целью определения тяжести заболевания всеми возможными методами исследования практически отсутствуют.

Цель исследования

Провести сравнительный анализ информативности визуализирующих методов исследования, нагрузочных тестов и циркулирующих биомаркеров для характеристики степени тяжести больных с легочной гипертензией.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать клинические и гемодинамические особенности больных с легочной гипертензией в зависимости от этиологии заболевания и степени его тяжести.

2. Изучить возможности визуализирующих методов в оценке структурно-функциональных изменений правых камер сердца и легочной артерии у больных с легочной гипертензией.
3. Оценить структуру ответа кардиореспираторной системы на физическую нагрузку в зависимости от этиологии и функционального класса легочной гипертензии.
4. Изучить содержание асимметричного диметиларгинина, миелопероксидазы и остеопонтина в периферической крови больных с легочной гипертензией.
5. Оценить информативность неинвазивных методов диагностики для характеристики гемодинамических изменений у больных с легочной гипертензией различного генеза.

Основные положения, выносимые на защиту

Тяжесть больного с легочной гипертензией определяется структурно-функциональными изменениями правого желудочка, степенью снижения сердечного индекса и уровнем его физической работоспособности по данным теста с шестиминутной ходьбой и эргоспирометрии. Для оценки сократительной способности правого желудочка, наряду с магнитно-резонансной томографией, могут успешно применяться такие эхокардиографические показатели, как фракционное изменение площади правого желудочка и систолическая скорость кольца трикуспидального клапана, которая в сочетании изменением соотношения конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков наилучшим образом отражает гемодинамические показатели малого круга кровообращения.

Уровень миелопероксидазы в плазме крови отражает степень гемодинамических нарушений и ассоциирован с развитием дисфункции правого желудочка и ремоделированием сосудов малого круга кровообращения. Снижение физической работоспособности у больных с легочной гипертензией сопряжено с повышением концентрации циркулирующих остеопонтина и асимметричного диметиларгинина. Наиболее информативным показателем в оценке степени тяжести больных с легочной гипертензией по-прежнему остается мозговой натрийуретический пропептид.

Научная новизна

Благодаря комплексному обследованию больных с легочной гипертензией получены новые данные об информативности эхокардиографического метода для оценки структурно-функциональных изменений правых камер сердца. Показано, что между эхокардиографическими параметрами, отражающими систолическую функцию правого желудочка, и такими гемодинамическими параметрами, как легочно-сосудистое сопротивление, сердечный индекс, среднее давление в легочной артерии, давление в правом предсердии существует тесная корреляционная связь.

Продемонстрировано, что дистанция прохождения в тесте с шестиминутной ходьбой, характеризуя субмаксимальный уровень переносимости физической нагрузки, косвенно отражает структурно-функциональное состояние правых и левых камер сердца. Установлено, что снижение пикового потребления O_2 ассоциировано с

изменением основных гемодинамических параметров: сердечным индексом, давлением в правом предсердии, индексом легочно-сосудистого сопротивления, а также с параметрами, характеризующими структурно-функциональное состояние правых и левых камер сердца, а также сосудов малого круга кровообращения. Таким образом, эргоспирометрия может использоваться в качестве интегрального метода для оценки состояния кардиореспираторной системы у больных с легочной гипертензией.

Впервые предложена формула расчета индекса жесткости «β» легочной артерии на основании определения индекса растяжимости легочной артерии с помощью магнитно-резонансной томографии. Показано, что индекс растяжимости легочной артерии отражает ремоделирование сосудов малого круга кровообращения и может использоваться для оценки степени тяжести больных с легочной гипертензией.

Впервые продемонстрировано диагностическое значение определения уровня миелопероксидазы для оценки степени тяжести больных с легочной гипертензией. Показано, что содержание циркулирующих асимметричного диметиларгинина и остеопонтина коррелирует с показателями физической работоспособности пациентов с легочной гипертензией. Впервые продемонстрировано значение комплексного использования биомаркеров для характеристики различных звеньев патогенеза легочной гипертензии: эндотелиальной дисфункции, воспаления и оксидативного стресса. Установлено, что комбинация таких биомаркеров как миелопероксидаза и мозговой натрийуретический пропептид в наибольшей степени отражает состояние гемодинамики малого круга кровообращения и систолической функции правого желудочка.

Теоретическая и практическая значимость работы

Магнитно-резонансная томография является золотым стандартом для оценки систолической функции правого желудочка. Но такие эхокардиографические показатели, как систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца, соотношение конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков, а также фракционное изменение площади правого желудочка могут использоваться для оценки функционального состояния правого желудочка у больных с легочной гипертензией. Наибольшую информативность для характеристики гемодинамики малого круга кровообращения имеют соотношение конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков, систолическая скорость кольца трикуспидального клапана.

Показано, что снижение индекса растяжимости легочной артерии <20% ассоциировано с наличием эхокардиографических признаков систолической дисфункции правого желудочка и уменьшением пикового потребления кислорода по данным эргоспирометрии.

Продemonстрировано, что комбинация таких параметров как дистанция прохождения в тесте с шестиминутной ходьбой, пиковое потребление кислорода и величина прироста кислородного пульса на физическую нагрузку может использоваться для мониторинга состояния больных с легочной гипертензией.

Установлено, что наиболее информативными биомаркерами для динамического наблюдения за пациентами с легочной гипертензией являются миелопероксидаза и мозговой натрийуретический пропептид.

Методология и методы исследования

Объектом исследования были 72 пациента с легочной гипертензией различной этиологии, предметом исследования — неинвазивные методы оценки степени их тяжести. В работе использованы общеклинические, лабораторные и инструментальные методы исследования, соответствующие современному методическому уровню обследования больных с легочной гипертензией. Достоверность полученных данных подтверждена методами математической статистики.

Степень достоверности и апробация материалов диссертации

Степень достоверности полученных в работе результатов определяется достаточным объемом выборки, а также использованием современных методов исследования. Кроме того, достоверность подтверждена адекватными методами статистической обработки данных. Полученные результаты соответствуют поставленным задачам.

Материалы исследования представлены в виде докладов и обсуждены на IV Ежегодной научно-практической конференции молодых ученых и специалистов ФГБУ «Федеральный Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург, 2012 г.), 3-м Мировом Конгрессе по сердечной недостаточности (Стамбул, 2012 г.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Белград, 2012 г.), 22-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Лондон, 2012 г.); 5-м Мировом симпозиуме по легочной гипертензии (Ницца, 2013 г.), Европейском конгрессе по сердечной недостаточности (Лиссабон, 2013 г.), 23-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии (Милан, 2013 г.), Европейском конгрессе кардиологов (Амстердам, 2013 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов (Санкт-Петербург, 2013 г.).

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи в журналах, рекомендованных ВАК.

Внедрение результатов работы

Результаты научного исследования используются в клинической работе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России и на кафедре факультетской терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики им. Г.Ф. Ланга с клиникой ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 157 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов, результатов исследования, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. В работе содержится 25 рисунков и 26 таблиц. Список цитируемой литературы включает 211 источников, из которых 207 иностранных.

Содержание работы

Материалы и методы исследования

Исследование проводилось на базе ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» с сентября 2010 года по 28 февраля 2013 года и носило проспективный характер. Обследовано 72 пациента с легочной гипертензией. В исследуемую группу вошли 42 пациента с идиопатической ЛАГ, 9 больных с ЛАГ на фоне коррегированных врожденных пороков сердца, 8 больных с ЛАГ на фоне системной склеродермии и 13 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. Все пациенты перед включением в исследование подписывали информированное согласие, одобренное локальным этическим комитетом. На момент включения в исследование только 25 (35%) больных с ЛГ получали ЛАГ-специфическую терапию. Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 1. Все пациенты обследованы согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению легочной гипертензии. В исследование включались пациенты с легочной гипертензией без клинически значимой сопутствующей патологии со средним ДЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛК <15 мм рт.ст., ЛСС > 240 дин х сек х см⁻⁵. В исследование не включались пациенты с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца и легких, а также с ЛГ с многофакторной природой развития.

Контрольную группу для определения нормальных значений биомаркеров составили 12 практически здоровых лиц в возрасте от 24 до 65 лет (средний возраст 34 ± 14 лет, соотношение мужчин : женщин = 5 : 7). Контрольная группа и группа больных с ЛГ были сопоставимы по демографическим характеристикам.

Для верификации диагноза всем пациентам по стандартному протоколу выполнялась катетеризация правых камер сердца с помощью термодилационного баллонного катетера (7F Swan-Ganz catheter, Corodyn TD, B.Braun Medical Ltd., Германия). Измерение ЛСС производилось по формуле $LCC = [80 \times (\text{среднее давление ЛА} - \text{ДЗЛК}) / \text{СВ}]$, где ДЗЛК - давление заклинивания легочных капилляров, СВ - сердечный выброс.

ЭхоКГ исследование выполнялась на аппарате VIVID 7D, (General Electric, США) по стандартному протоколу. Правые камеры сердца оценивались согласно рекомендациям Американского общества по эхокардиографии (2010).

Таблица 1 — Клиническая характеристика больных с легочной гипертензией

Показатели	ИЛАГ n = 42	корр. ВПС n = 9	СЗСТ n = 8	ХТЭЛГ n = 13	Контроль n = 12
Возраст, лет	44 ± 15	37 ± 17	54 ± 11	37 ± 12	34 ± 14
Женский пол, n (%)	31 (74)	7 (78)	7 (88)	6 (46)	7 (58)
Индекс массы тела	26 ± 6	20 ± 3	27 ± 5	26 ± 6	24 ± 3
III-IV ФК (ВОЗ), n (%)	23 (55)	7 (78)	7 (88)	12 (92)	0
Сопутствующая патология					
Ишемическая болезнь сердца, n	3	0	1	0	0
Артериальная гипертензия, n	16	2	5	2	0
Сахарный диабет, n	5	1	0	0	0
Терапия, (n)					
Блокаторы кальциевых каналов	3	0	2	0	0
Ингибиторы ФДЭ 5-го типа	8	3	2	1	0
Антагонисты эндотелиновых рецепторов	5	3	1	2	0
Диуретики	28	3	6	10	0
Варфарин	37	6	6	13	0
Бета-адреноблокаторы	4	0	0	1	0
Антагонисты рецепторов ангиотензиногена	3	0	0	1	0

Физическая работоспособность оценивалась с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста (КПНТ) и Т6МХ, который выполнялся согласно рекомендациям Американского торакального общества (2002).

КПНТ выполнялся на эргоспирометре Oxycon Pro (CARDINAL HEALTH, Германия). Потребление кислорода и выделение углекислого газа определялись непрерывно (breath by breath метод) при выполнении физической нагрузки на велоэргометре. Использовался непрерывно-возрастающий нагрузочный протокол с инкрементом физической нагрузки 10 Вт в минуту.

МРТ сердца проводилась на MAGNETOM Trio a Tim Sistem 3.0 Тесла (Siemens, Германия) в режиме синхронизации с ЭКГ с использованием контраста Магневист в объеме 20 мл. Сопротивляемость легочной артерии (ЛА) рассчитывалась как отношение ударного объема к пульсовому давлению в ЛА = [(максимальная площадь поперечного сечения ЛА – минимальная площадь поперечного сечения ЛА)/пульсовое давление ЛА]. Индекс растяжимости ЛА = [(максимальная площадь поперечного сечения ЛА – минимальная площадь поперечного сечения ЛА)/минимальная площадь поперечного сечения ЛА]. Индекс жесткости «β» ЛА = [(log СДЛА/ДДЛА)/(максимальная поперечная

$S_{LA} - \text{минимальная поперечная } S_{LA} / \text{минимальная } S_{LA}$]). Индекс эластичности ЛА (мм рт. ст.) = $[(\text{ПДЛА} \times \text{максимальная поперечная } S_{LA} - \text{минимальная поперечная } S_{LA}) / \text{СДЛА}]$, где СДЛА — систолическое давление в ЛА, ДДЛА — диастолическое давление в ЛА, ПДЛА — пульсовое давление в ЛА, ЛА — легочная артерия, S — площадь ЛА.

Уровень миелопероксидазы (МПО) и остеопонтинина определялся в ЭДТА-стабилизированной плазме иммуноферментным методом с помощью стандартных наборов фирмы eBiosciences. Содержание миелопероксидазы и остеопонтинина в плазме крови выражали в нг/мл. Уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом с помощью стандартного набора фирмы Immundiagnostik AG. Содержание ADMA выражали в мкмоль/л. Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) определяли в сыворотке крови с помощью стандартного набора (Roche Diagnostic GmbH, Германия) электрохемилюминесцентным методом (Elcsys).

Статистический анализ данных, полученных в ходе исследования, проведен с использованием прикладных статистических программ Statistica for Windows ver. 10.0 (StatSoft Inc., Tulsa, OK, USA). Для показателей, имеющих приблизительно нормальное распределение, результаты представлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (σ) и количества признаков в группе (n), в остальных случаях — в виде медианы и квартилей. Критерий значимости устанавливался на уровне $p < 0,05$. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), для показателей с распределением, отличным от нормального, — непараметрические критерии: медианный и Краскела–Уоллиса. Для подбора наилучшего уравнения пересчета индекса растяжимости легочной артерии в индекс жесткости « β » использован метод нелинейного регрессионного анализа. Для оценки связей между биомаркерами и общими показателями был применен линейный множественный регрессионный анализ с пошаговым отбором показателей. Для выявления различий между подгруппами по одиночным показателям использовались разные варианты дисперсионного анализа: параметрические (ANOVA) и непараметрические (U-тест по методу Манна и Уитни, H-тест по Крускалу и Уоллису). Для выявления различий между группами по совокупности показателей применялся дискриминантный анализ с пошаговым отбором переменных. Канонический анализ использовался для выявления значимых корреляций между двумя наборами признаков.

Результаты исследования

В исследование включено 72 пациента в возрасте от 18 до 75 лет (средний возраст 45 ± 16 лет). Для решения вопроса о возможности объединения пациентов с различной этиологией ЛГ в одну группу был проведен дискриминантный анализ, выявивший статистически значимые различия по 6 параметрам: дистанция прохождения в Т6МХ, уровень давления в ЛА, площадь правого предсердия, толщина передней стенки ПЖ,

TASV, TAPSE. Однако индивидуальный вклад каждого параметра в дискриминантную процедуру оказался незначительным ($p = 0,02$), за исключением диастолического давления в ЛА ($p = 0,001$). Таким образом, результаты дискриминантного анализа подтверждают правильность рассмотрения различных групп пациентов вместе, поскольку даже при очень большом наборе показателей четких различий между группами пациентов с различной этиологией ЛГ нет.

Период от появления симптомов заболевания до постановки диагноза в среднем составлял 40,8 (30–60) месяца. За период наблюдения 1,7 года (0,8–2,3 года) умерли 9 пациентов (12,5%). К концу первого года наблюдения выживаемость в общей группе ЛГ составила 98%, к 3-му году — 80%. Ухудшение течения ЛГ за описываемый период отмечено у 22 пациентов (29,1%). Среднее время до ухудшения течения ЛГ составило 11,3 (5,5–27) мес. К концу первого года наблюдения 82% пациентов были свободными от ухудшения течения заболевания, к третьему году только 68% пациентов оставались в клинически стабильном состоянии.

У больных с ЛГ во всех исследуемых группах выявлена дилатация правых камер сердца и гипертрофия передней стенки ПЖ. Пациенты с ХТЭЛГ характеризовались более выраженной дилатацией правых камер сердца по сравнению с остальной группой пациентов с ЛГ (площадь ПП 36 ± 12 мм² и 27 ± 10 мм², соответственно, $p = 0,02$; базальный размер ПЖ 60 ± 8 мм и 53 ± 8 мм, соответственно; $p = 0,007$). Напротив, у больных с коррегированными ВПС в связи с наличием длительно существующей постнагрузки на ПЖ отмечена наиболее выраженная его гипертрофия. Перикардиальный выпот имели 36,1% больных. Увеличение соотношения ПЖ:ЛЖ ассоциировалось с увеличением ФК ЛГ (рисунок 1, $p_{1-4} = 0,02$; $p_{2-4} = 0,02$).

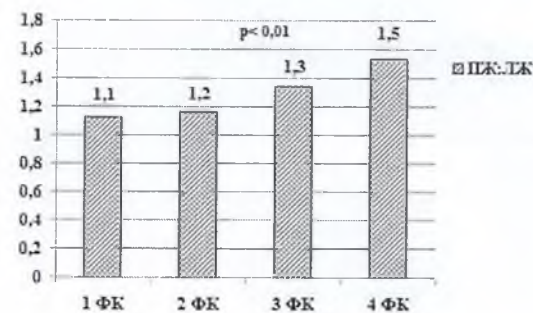


Рисунок 1 — Соотношение конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков у больных с различными функциональными классами легочной гипертензии

Независимо от этиологии ЛГ во всех исследуемых группах выявлено снижение систолической функции ПЖ, которое усугублялась с нарастанием функционального класса ЛГ (таблица 2).

Таблица 2 — Эхокардиографические показатели, характеризующие систолическую функцию правого желудочка у больных с различными функциональными классами

Показатели	I ФК, n = 6	II ФК, n = 17	III ФК, n = 41	IV ФК, n = 8	Нормы	P
	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄		
ФНП ПЖ, %	35±6	30±8	25±7	22±11	>35	0,003
TAPSE, см	2,4±0,8	2±0,4	1,6±0,4	1,6±0,5	>1,6	<0,001 p ₂₋₃ = 0,04
TASV, м/с	14±4	11±2	10±2	9±4	>10	<0,001 p ₁₋₄ = 0,04 p ₂₋₄ = 0,02
Базальный strain ПЖ	20±4	17±4	14±6	12±6	>18	<0,05
Срединный strain ПЖ	21±6	18±4	14±4	13±6	>20	<0,01 p ₂₋₃ = 0,004
Верхушечный strain ПЖ	22±9	17±5	13±4	12±6	>19	<0,05 p ₂₋₃ = 0,02
Tei index	0,6±0,2	0,7±0,3	0,8±0,3	0,9±0,4	<0,55	>0,05

При катетеризации правых камер сердца подтвержден прекапиллярный генез ЛГ. Такие гемодинамические параметры как давление в ПП, СИ, ЛСС, ударный объем, смешанная венозная сатурация (SvO₂) были ассоциированы с функциональным классом ЛГ (рисунок 2). Выявлена тесная корреляционная связь между ЭхоКГ параметрами, характеризующими систолическую функцию ПЖ, и гемодинамическими показателями. Наиболее информативным показателем, благодаря ассоциации его с такими прогностическими параметрами, как давление в ПП, СИ и ЛСС, оказалось соотношение ПЖ:ЛЖ. Для определения комбинации ЭхоКГ параметров, в большей степени характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения, был проведен канонический анализ. Была получена значимая каноническая корреляция (r=0,77; p=0,007) между интегральной ЭхоКГ характеристикой с одной стороны и интегральной гемодинамической характеристикой с другой. Вклад соотношение ПЖ:ЛЖ в ЭхоКГ характеристику составил r=0,97, TASV, соответственно, r=−0,71. Наибольший вклад в каноническую величину, определяющую гемодинамику малого круга, вносят среднее давление в ЛА (r=0,87), давление в ПП (r=0,76), индекс ЛСС (r=0,86) и СИ (r=−0,64).

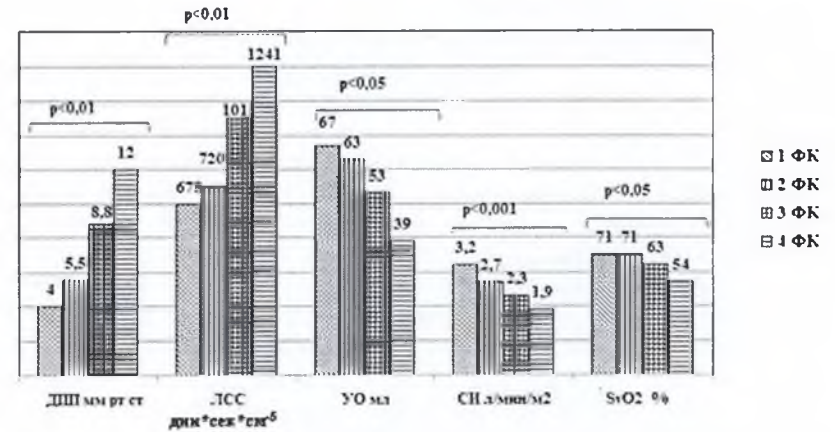


Рисунок 2 — Основные гемодинамические параметры в зависимости от функционального класса легочной гипертензии

При помощи ROC-анализа выявлено пороговое значение соотношения конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ, разделяющее больных в зависимости от степени снижения СИ. Таким значением оказалась величина 1,21 с чувствительностью 95% и специфичностью 43% (рисунок 3а). Площадь под кривой составила 0,802. ROC-анализ позволил выявить и пороговое значение соотношения конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ (1,24), разделяющее больных в зависимости от уровня давления в ПП, с чувствительностью 84% и специфичностью 56% (рисунок 3б). Площадь под кривой составила 0,764.

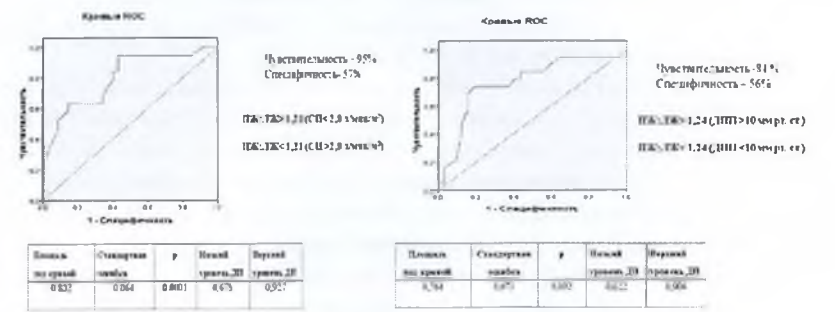


Рисунок 3 — ROC-кривые чувствительности и специфичности соотношения конечно-диастолических размеров правого и левого желудочков в выявлении больных а) с сердечным индексом >2,0 л/мин/м² и <2,0 л/мин/м², б) с давлением в правом предсердии > 10 и <10 мм рт. ст.

Для оценки геометрии и функции ПЖ «золотым стандартом» признана МРТ сердца. У больных с ЛГ выявлена дилатация правых камер сердца (повышение индекса

конечно-диастолического объема ПЖ = 108 ± 35 мл/м²) с признаками гипертрофии ПЖ (толщина свободной стенки ПЖ = $6,6 \pm 1,8$ мм) и снижение фракции выброса ПЖ ($30 \pm 11\%$). С помощью канонического анализа определена комбинация МРТ параметров, которая может быть применена для характеристики гемодинамики малого круга кровообращения. Выявлена значимая каноническая корреляция ($r=0,82$; $p=0,002$) между интегральной МРТ характеристикой, с одной стороны, и интегральной гемодинамической характеристикой, с другой. Вклад конечно-диастолического объема ЛЖ в МРТ характеристику составил $r=0,92$, ударного объема ЛЖ — $r=0,92$ и конечно-диастолического диаметра ЛЖ — $r=0,61$. Наибольший вклад в каноническую величину, определяющую гемодинамику малого круга, вносят сердечный выброс ЛЖ ($r=0,92$), индекс ЛСС ($r=-0,84$) и среднее давление в ЛА ($r=-0,87$). Выявлены значимые корреляционные связи между фракцией выброса ПЖ и ФИП ПЖ ($r=0,58$; $p<0,0001$). Получена формула пересчета фракционного изменения площади ПЖ, измеренного с помощью эхокардиографии, в величину фракции выброса ПЖ, оцененную с помощью МРТ:

$$\text{ФВ ПЖ} = 2,23 + 1,04 \times \text{ФИП ПЖ}.$$

Установлены также связи фракции выброса ПЖ с ЭхоКГ показателями систолической функции ПЖ: TAPSE ($r=0,51$; $p=0,0005$), TASV ($r=0,42$; $p=0,005$) и соотношением конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ ($r=-0,47$; $p=0,02$), что подчеркивает перспективы использования ЭхоКГ в качестве более доступного и экономичного метода для оценки сократительной способности ПЖ. При проведении множественного регрессионного анализа выявлены ЭхоКГ параметры, обладающие наибольшей предиктивной способностью в отношении фракции выброса ПЖ:

ФВ ПЖ = $0,58 \times \text{ФИП ПЖ} - 0,51 \times \text{TASV} - 0,26 \times \text{соотношение конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ} + 0,42 \times \text{TAPSE} + 26,2$.

Коэффициенты регрессии, полученные с помощью процедуры пошаговой регрессии: $p < 0,0001$; $R=0,76$; $\text{Adj } R^2=0,58$.

Помимо этого получены значимые корреляционные связи между показателями МРТ и показателями гемодинамики малого круга кровообращения (таблица 3). Установлены значимые положительные корреляционные связи между такими показателями МРТ сердца как конечно-систолический размер ЛЖ, конечно-диастолический объем ЛЖ, ударный объем и гемодинамическими параметрами, характеризующими функцию ЛЖ: сердечный выброс, ударный объем ЛЖ, а также значимые отрицательные корреляционные связи с ЛСС.

В настоящем исследовании у пациентов с ЛГ выявлено снижение индекса растяжимости ЛА 10% ($9,0-16,5$), повышение индекса жесткости « β » ЛА $6,1$ ($4,6-10,2$) и индекса эластичности ЛА 424 мм рт. ст. ($254-678$) (таблица 4). Установлена отрицательная корреляционная связь между индексом растяжимости ЛА и индексом жесткости « β » ЛА ($r=-0,90$; $p<0,0001$), а также индексом эластичности ЛА ($r=-0,90$; $p<0,0001$).

Таблица 3 — Корреляционный анализ показателей магнитно-резонансной томографии сердца и гемодинамических показателей

Показатель	КДО ПЖ	КСО ПЖ	КДР ПЖ	ФВ ПЖ	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	КДО ЛЖ	УО ЛЖ
Давление вПП	0,47†	0,52†	0,57†	—	-0,51†	—	—	—
СДЛА	—	—	—	—	-0,35*	-0,50†	-0,29*	—
ДДЛА	—	—	—	-0,30*	-0,43‡	-0,38*	-0,41‡	-0,35*
ДЛА среднее	—	—	—	-0,30*	-0,42‡	-0,51†	-0,35*	—
МОК	—	—	-0,47‡	0,33*	0,73†	0,55†	0,53†	-0,49†
СИ	—	—	-0,55†	—	0,62†	0,37*	0,36*	0,34
Ударный объем ЛЖ	—	—	-0,41‡	—	0,71†	0,45‡	0,62†	0,54†
ЛСС	—	—	—	-0,41‡	-0,66†	-0,50†	-0,63†	-0,61†
MVO ₂	—	—	-0,40*	0,53†	0,54†	—	0,41*	0,38*

Достоверность корреляций: * — $p < 0,05$, ‡ — $p < 0,01$, † — $p < 0,001$

Таблица 4 — Данные магнитно-резонансной томографии легочной артерии

Параметры	Нормы	Легочная гипертензия n = 48
Сопrotивляемость легочной артерии	5,2 (4,4–6,3)	1 (0,69–1,32)
Индекс растяжимости ЛА, %	55,2 (27,3–64,6)	10 (9,0–16,5)
Индекс жесткости β ЛА,	1,8 (4,6–10,2)	7 (5–11)
Индекс эластичности ЛА, мм рт. ст.	32,6 (23,2–51,4)	424 (254–678)

Эти данные позволяют предположить, что неинвазивный маркер, каким является индекс растяжимости ЛА, может отражать структурно-функциональные изменения в проксимальных отделах ЛА, которые ранее оценивались с помощью инвазивного метода — катетеризации правых камер сердца. Значения индекса жесткости ЛА можно рассчитать, зная значение индекса растяжимости ЛА:

$$\text{индекс жесткости «}\beta\text{» ЛА} = 102,4 / \text{индекс растяжимости ЛА}.$$

Разделив группу больных с ЛГ в зависимости от уровня индекса растяжимости ЛА, мы выявили у пациентов с индексом растяжимости ЛА $< 20\%$ более высокий уровень NT-proBNP — 1558 ($738-4341$) пг/мл по сравнению с 306 ($178-370$) пг/мл у больных с индексом растяжимости ЛА $> 20\%$ ($p < 0,05$), наличие ЭхоКГ признаков систолической дисфункции ПЖ: TASV 10 ± 2 и 12 ± 1 см/сек, соответственно ($p=0,007$) и TAPSE $1,7 \pm 0,4$ и $2 \pm 0,4$ см, соответственно ($p=0,04$), глобальная деформация

миокарда ПЖ 13 ± 4 и $21 \pm 5\%$, соответственно ($p=0,001$), ФИП ПЖ 24 ± 7 и $32 \pm 8\%$, соответственно ($p=0,02$). Наряду с этим больные с индексом растяжимости ЛА $<20\%$ имели доминирующий правый желудочек — соотношение ПЖ:ЛЖ $1,41 \pm 0,17$ по сравнению с $1,15 \pm 0,18\%$ в подгруппе с индексом $>20\%$ ($\chi^2 = 7,3$; $p < 0,01$). Снижение индекса растяжимости ЛА $<20\%$ было сопряжено с уменьшением $VO_2 \text{ peak}$ (15 ± 4 мл/мин/кг и $20 \pm 4,4$ мл/мин/кг соответственно; $p=0,04$) при КПНТ, которое также используется в качестве прогностического критерия у больных с ЛГ.

Дистанция прохождения в Т6МХ является одним из прогностических критериев у больных с ЛГ. В настоящем исследовании у пациентов с ЛГ среднее значение дистанции в Т6МХ было снижено до 357 ± 98 м. Степень выраженности одышки по шкале Борг составляла $2,5 \pm 1,5$ балла, сатурация O_2 в покое $95 \pm 3\%$ и на пике ФН $90 \pm 7\%$. Установлены отрицательные корреляционные связи между дистанцией прохождения в Т6МХ и давлением в ПП ($r=-0,32$; $p=0,007$), индексом ЛСС ($r=-0,31$; $p=0,009$), а также положительные корреляционные связи с СИ ($r=0,34$; $p=0,004$) и смешанной венозной сатурацией O_2 ($r=0,31$; $p=0,02$). Выявлена связь между дистанцией прохождения в Т6МХ и показателями, характеризующими функцию и морфологию ПЖ по ЭхоКГ данным, такими как глобальная продольная деформация ПЖ ($r=0,41$; $p=0,003$), TASV ($r=0,32$; $p=0,01$), TAPSE ($r=0,32$; $p=0,01$), соотношение ПЖ:ЛЖ ($r=-0,34$; $p=0,01$). Таким образом, дистанция прохождения в Т6МХ, характеризующая субмаксимальный уровень переносимости физической нагрузки, косвенно отражает структурно-функциональное состояние правых и левых камер сердца, что позволяет использовать его в оценке степени тяжести и мониторинге больных с ЛГ.

Снижение физической работоспособности у пациентов с ЛГ подтверждено данными КПНТ. Средние значения $VO_2 \text{ peak}$ были снижены по сравнению с должными величинами для данного пола и возраста ($15,6 \pm 4,6$ мл/мин/кг). Низкий уровень физической работоспособности у больных с ЛГ был обусловлен снижением резервных возможностей кардиореспираторной системы, что выражалось низким приростом кислородного пульса ($3,4 \pm 1,7$ мл/уд), патологически большим приростом ЧСС ($9,5 \pm 2,7$ уд/мин/мл) и уменьшением резерва ЧСС. Наклонность к тахикардии в покое (87 ± 12 уд в мин) — одна из особенностей больных с ЛГ. В процессе выполнения нагрузки анаэробный порог был достигнут у 29 больных. Потребление O_2 на анаэробном пороге составляло $14,2 \pm 4,3$ мл/мин/кг. Помимо этого больные с ЛГ имели значительное повышение Ve/CO_2 как в покое (43 ± 6), так и на пике ФН (50 ± 13), снижение $PetCO_2$ в конце выдоха в покое (27 ± 4 мм рт. ст.) и на пике (24 ± 6 мм рт. ст.), увеличение мертвого пространства, вследствие ухудшения вентилаторно-перфузионных отношений во время выполнения физической нагрузки за счет ремоделирования сосудов малого круга кровообращения. По результатам дисперсионного анализа физическая работоспособность больных с ЛГ зависела от функционального класса: снижение $VO_2 \text{ peak}$ у больных с IV ФК $9,4 \pm 1,0$ мл/мин/кг по сравнению с $23,2 \pm 2,7$ мл/мин/кг у больных с I ФК ($p=0,004$) и $17,6 \pm 4,1$ мл/мин/кг у больных со II ФК ($p=0,006$). С нарастанием степени тяжести ЛГ происходило ухудшение легочного газообмена при выполнении ФН, о чем свидетельствовало резкое повышение Ve/VCO_2 от покоя к пику и резкое снижение $PetCO_2$ от покоя к пику у больных с высоким ФК. (рисунок 4).

Снижение $VO_2 \text{ peak}$ было ассоциировано со снижением диффузионной способности легких по данным комплексного обследования функции легких ($r=0,40$; $p<0,05$). Установлены корреляционные связи между $VO_2 \text{ peak}$ и основными гемодинамическими параметрами: СИ ($r=0,47$; $p=0,002$), индексом ЛСС ($r=-0,38$; $p=0,01$), смешанной венозной сатурацией O_2 ($r=0,40$; $p=0,02$), а также параметрами, характеризующими структурно-функциональное состояние правых и левых камер сердца, а также сосудов малого круга кровообращения.

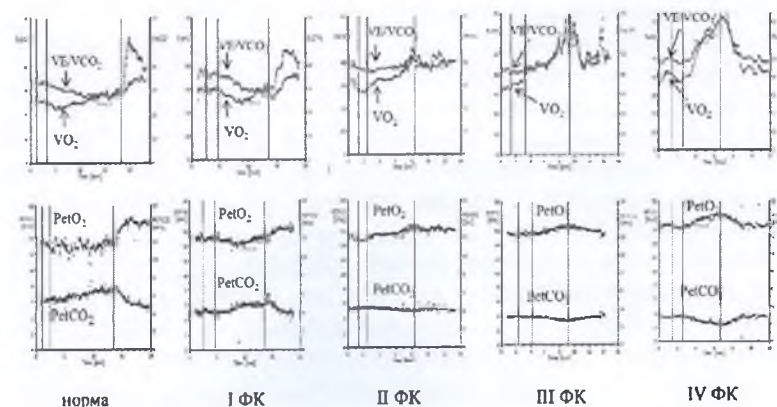


Рисунок 4 — Характер изменения вентилаторных эквивалентов и парциального давления O_2 и CO_2 в конце выдоха во время выполнения физической нагрузки у здоровых лиц и у больных с легочной гипертензией с различным функциональным классом

При проведении множественного регрессионного анализа уровень $VO_2 \text{ peak}$ определялся величиной $PetCO_2$ на пике ФН, разницей $PetCO_2$ в покое и на пике ФН, ЧСС на пике нагрузки, величиной СИ, диффузионной способностью легких, размером ПЖ, конечно-систолическим объемом ПЖ, отношением мертвого пространства к дыхательному объему на пике физической нагрузки.

$$VO_2 \text{ peak} = -2,47 \times \Delta PetCO_2 + 0,05 \times ЧСС \text{ пик} + 1,1 \times СИ + 0,03 \times ДСЛ - 0,08 \text{ диаметр ПЖ} + 0,01 \text{ КСО ПЖ} - 0,19 \times Vd/Vt + 0,4 dO_2/dW + 2,3 \times PetCO_2 - 6,34,$$

где $\Delta PetCO_2$ — изменение парциального давления CO_2 в конце выдоха в покое и на пике нагрузки, СИ — сердечный индекс, ДСЛ — диффузионная способность легких на задержке дыхания, КСО — конечно-систолический объем, Vd/Vt — отношение мертвого пространства к дыхательному объему, dO_2/dW — доставка кислорода на мощность нагрузки.

У пациентов с ЛГ выявлено повышение уровня мислопероксидазы (МПО) в плазме крови $35,3$ ($29,4-50,4$) нг/мл по сравнению с контрольной группой $19,3$ ($15,0-25,3$) нг/мл ($p=0,005$). Установлены корреляционные связи между уровнем МПО и величиной СИ ($r=-0,42$; $p=0,002$), индексом ЛСС ($r=0,40$; $p=0,03$). Вместе с тем, уровень МПО был тесно связан с величиной соотношения ПЖ:ЛЖ ($r=0,43$; $p=0,004$), индексом производительности ПЖ ($r=0,38$; $p=0,01$) и ФИП ПЖ ($r=-0,39$; $p=0,007$). Повышение

уровня МПО было ассоциировано с параметрами, отражающими ремоделирование сосудов малого круга кровообращения: индексом жесткости «β» ЛА ($r=0,58$; $p=0,0009$), податливостью ЛА ($r=-0,53$; $p=0,002$), индексом растяжимости ЛА ($r=-0,50$; $p=0,004$) и индексом эластичности ЛА ($r=-0,53$; $p=0,002$).

У больных с ЛГ выявлено повышение уровня АДМА в сыворотке крови по сравнению с контрольной группой: $0,68 \pm 0,25$ мкмоль/л против $0,35 \pm 0,12$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Изменение концентрации АДМА было связано с такими гемодинамическими показателями, как величина давления вПП ($r=0,31$; $p < 0,05$) и ударный объем ЛЖ ($r=-0,34$; $p=0,01$). Наряду с этим установлены обратные корреляционные связи между уровнем АДМА и дистанцией прохождения в Т6МХ ($r=-0,37$; $p=0,004$), а также пиковой мощностью ФН в процентах от должного по данным КПНТ ($r=-0,42$; $p=0,02$). Установлена прямая корреляционная связь между уровнем АДМА и таким прогностическим биомаркером, как NT-proBNP ($r=0,44$; $p=0,001$). По данным множественной регрессии максимальное влияние на уровень АДМА оказывали такие показатели, как NT-proBNP и пиковая мощность ФН в процентах от должного ($p=0,0001$; $R=0,32$; $Adj R^2=0,27$).

По сравнению с контрольной группой у больных с ЛГ отмечено повышение уровня остеопонтинина в плазме крови: 64 ± 14 нг/мл против 92 ± 32 нг/мл; $p=0,006$. Повышение уровня остеопонтинина было ассоциировано со снижением физической работоспособности, о чем свидетельствует уменьшение таких показателей как дистанция прохождения в Т6МХ ($r=-0,37$; $p=0,003$), VO_2 peak ($r=-0,35$; $p=0,03$) и пиковая мощность ФН в процентах от должного ($r=-0,40$; $p=0,02$). Выявлена также корреляционная связь между содержанием остеопонтинина в плазме крови и таким прогностическим биомаркером как NT-pro BNP ($r=0,32$; $p=0,03$). Максимальное влияние на уровень остеопонтинина по результатам множественной регрессии оказывали дистанция прохождения в Т6МХ и пиковая мощность ФН ($p=0,007$; $R=0,42$; $Adj R^2=0,13$).

Пациенты с ЛГ характеризовались высоким уровнем N-концевого натрийуретического пептида (NT-proBNP) — 1225 (288–2392) пг/мл. Повышение уровня NT-proBNP было ассоциировано с гемодинамическими нарушениями как в малом, так и в большом круге кровообращения, а именно с повышением среднего ДЛА ($r=0,30$; $p=0,01$), повышением давления вПП ($r=0,42$; $p=0,0006$), увеличением индекса ЛСС ($r=0,51$; $p=0,0001$), а также со снижением СИ ($r=-0,39$; $p=0,001$) и смешанной венозной сатурации ($r=-0,33$; $p=0,02$). По результатам пошаговой множественной регрессии установлено, что наибольшее влияние на уровень NT-proBNP оказывали следующие параметры: ФИП ПЖ ($p=0,008$), АДМА ($p=0,002$), кислородный пульс ($p=0,02$), индекс растяжимости ЛА ($p=0,004$), мочевиная кислота ($p=0,009$), индекс производительности ПЖ ($p=0,04$), TAPSE ($p=0,03$), сердечный выброс ($p=0,04$). Коэффициенты регрессии, полученные с помощью процедуры пошаговой регрессии для NT-proBNP ($p < 0,0001$; $R=0,84$; $Adj R^2=0,69$).

Для определения комбинации биомаркеров, в наибольшей степени характеризующих гемодинамику малого круга кровообращения, физическую работоспособность, структурно-функциональное состояние ПЖ как по данным ЭхоКГ,

так и по данным МРТ сердца, был проведен канонический анализ, который позволил выявить зависимость между разными совокупностями признаков за счет построения наиболее связанных канонических величин. При исследовании зависимости между сочетанием биомаркеров и параметрами, отражающими гемодинамику малого круга кровообращения, была выявлена значимая каноническая корреляция ($r=0,76$; $p=0,02$) между **интегральной лабораторной характеристикой** сердечной недостаточности и оксидативного стресса, выраженной в виде сочетания NT-proBNP и МПО, с одной стороны, и **интегральной гемодинамической характеристикой**, выраженной повышением ЛСС и снижением СИ. Вклад NT-pro BNP в лабораторную характеристику составил $r=0,896$, тогда как вклад МПО соответствовал $r=0,644$. Наибольший вклад в каноническую величину, определяющую гемодинамику малого круга, вносили СВ ($r=-0,91$), СИ ($r=-0,83$) и индекс ЛСС ($r=0,85$). При исследовании зависимости между комбинацией биомаркеров и ЭхоКГ признаками была получена аналогичная **интегральная лабораторная характеристика** (вклады NT-proBNP и МПО были соответственно $r=-0,88$ и $r=-0,78$), с которой ассоциирована **структурно-функциональная характеристика ПЖ** (вклад увеличения соотношения ПЖ:ЛЖ $r=-0,98$; снижения глобальной деформации ПЖ $r=-0,65$; ФИП ПЖ $r=0,63$; TASV $r=0,70$). Коэффициент канонической корреляции $r=0,53$; $p=0,005$. При исследовании зависимости между биомаркерами и физическим состоянием были получены две значимые канонические корреляции, которые показали разнонаправленное действие биомаркеров на функциональные характеристики работоспособности. Пациенты с высоким уровнем NT-pro BNP ($r=0,96$) характеризовались снижением физической работоспособности, а именно снижением VO_2 peak ($r=-0,85$), низким приростом O_2 на ФН ($r=-0,72$), повышением Ve/CO_2 ($r=0,52$) и снижением дистанции прохождения в Т6МХ ($r=-0,57$). У больных, имеющих повышенный уровень МПО ($r=-0,999$), наблюдалось снижение сатурации при выполнении КПНТ ($r=-0,91$) (коэффициент канонической корреляции $r=0,53$; $p=0,01$).

Для выявления отличий среди пациентов различного ФК также был проведен дискриминантный анализ с включением 38 параметров, характеризующих размеры, функции правых и левых камер сердца, возраст, гемодинамические параметры и биомаркеры для оценки тяжести ЛГ. Вероятность правильной классификации после первичной процедуры составляла 96%. После пошаговой процедуры количество параметров уменьшилось до 16. Среди них выявлено 8 статистически значимых параметров: СИ ($p=0,04$), дистанция прохождения в Т6МХ ($p < 0,0001$), уровень МПО в плазме крови ($p < 0,0001$), VO_2 peak ($p=0,03$), размер ($p=0,03$) и фракция выброса ПЖ ($p=0,009$), TAPSE ($p=0,01$), индекс производительности ПЖ ($p=0,04$). Вероятность правильной классификации при этом снизилась до 93%. Таким образом, дискриминантный анализ показал четкое различие в зависимости от ФК ЛГ. По результатам дискриминантного анализа наиболее важными биомаркерами для оценки тяжести больных оказались миопероксидаза и NT-proBNP.

Выводы

1. Наиболее важными характеристиками функционального класса легочной гипертензии, который отражает степень тяжести больных, служат сердечный индекс, дистанция прохождения в тесте с шестиминутной ходьбой, уровень миелопероксидазы в плазме крови, пиковое потребление O_2 , размер правого желудочка и фракция его выброса, систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца и индекс производительности ПЖ.

2. Индекс растяжимости легочной артерии, определяемый методом магнитно-резонансной томографии, отражает структурно-функциональные изменения артерий малого круга кровообращения, которые ранее оценивались с помощью инвазивного метода — катетеризации правых камер сердца.

3. Показатели эргоспирометрии, такие как пиковое потребление O_2 , кислородный пульс, вентиляторный эквивалент CO_2 , парциальное давление CO_2 в конце выдоха, и степень их изменений при физической нагрузке могут служить для характеристики степени тяжести больных с легочной гипертензией.

4. Высокий уровень миелопероксидазы в плазме крови ассоциирован с увеличением легочно-сосудистого сопротивления, снижением сердечного индекса, эхокардиографическими и МРТ параметрами, характеризующими степень дисфункции правого желудочка и ремоделирование легочной артерии.

5. Повышение концентрации асимметричного диметиларгинина и остеопонтинина в плазме крови тесно связано с уровнем физической работоспособности у больных с легочной гипертензией.

6. Уровень N-концевого натрийуретического пропептида является наиболее информативным биомаркером, отражающим тяжесть гемодинамических нарушений, степень дисфункции правого желудочка и ремоделирования легочной артерии, определяющим прогноз больных с легочной гипертензией.

7. Уровень миелопероксидазы и N-концевого натрийуретического пропептида в периферической крови — наиболее информативные биомаркеры в оценке степени тяжести и прогноза у больных с легочной гипертензией.

Практические рекомендации

Для оценки степени тяжести больного с легочной гипертензией рекомендуется помимо стандартных эхокардиографических параметров измерение соотношения конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ, фракционного изменения площади ПЖ.

Повышение соотношения конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ $>1,21$ позволяет прогнозировать снижение СИ $<2,0$ л/мин/м, а соотношение конечно-диастолических размеров ПЖ:ЛЖ $>1,24$ — повышение давления в правом предсердии более 10 мм рт. ст.

Для пересчета эхокардиографического параметра, характеризующего систолическую функцию ПЖ в фракцию выброса, оцененную с помощью МРТ сердца, рекомендуется использовать следующую формулу.

$$ФВ ПЖ = 2,23 + 1,04 \times \text{ФИП ПЖ}$$

Снижение индекса растяжимости легочной артерии менее 20% позволяет прогнозировать развитие дисфункции ПЖ

Для пересчета неинвазивного параметра индекса растяжимости легочной артерии в инвазивный индекс жесткости легочной артерии рекомендована следующая формула: индекс жесткости «β» легочной артерии = $102,4 /$ индекс растяжимости легочной артерии.

Для оценки физической работоспособности помимо Т6МХ рекомендуется выполнение КПНТ, который позволяет определить максимальную переносимость физических нагрузок, с оценкой пикового потребления O_2 , кислородного пульса, вентиляторного эквивалента CO_2 , парциального давления CO_2 в конце выдоха и степень их изменений при физической нагрузке

Для комплексной оценки состояния больного с легочной гипертензией и динамического наблюдения в процессе лечения рекомендуется определение миелопероксидазы и N-концевого натрийуретического пропептида.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гончарова Н.С. Современная терапия легочной артериальной гипертензии: анализ данных Северо-Западного регистра / Н.С. Гончарова, А.В. Казымлы, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2012. – Т. 11. № 4. – С.79-84.
2. Казымлы А.В. Клиническое значение оценки индекса растяжимости легочной артерии у пациентов с легочной артериальной гипертензией / А.В. Казымлы, А.В. Рыжков, Н.С. Гончарова, А.В. Березина, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева // Артериальная гипертензия. – 2013. – Т. 19. №2. – С. 132-138.
3. Гончарова Н.С. Анализ медикаментозной терапии у больных с легочной артериальной гипертензией по данным регистра ФЦСКЭ / Н.С. Гончарова, А.В. Казымлы, А.В. Наймушин, О.М. Моисеева // Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. – 2013. – №4. – С.77-85.
4. Гончарова Н.С. Клиническая значимость концентрации мозгового натрийуретического пептида и мочевой кислоты в сыворотке крови в комплексном обследовании пациентов с легочной артериальной гипертензией / Н.С. Гончарова, А.В. Казымлы, А.В. Наймушин, О. М. Моисеева // Бюллетень Федерального центра сердца и эндокринологии им. В.А.Алмазова. – 2011. – С.19.
5. Казымлы А.В. Прогностическое значение исследования уровня миелопероксидазы в плазме крови у больных с легочной гипертензией / А.В. Казымлы, А.В. Рыжков // Бюллетень Федерального центра сердца и эндокринологии им. В.А.Алмазова. – 2012. – С. 51.
6. Goncharova N. S. Exercise performance, hemodynamic data and heart failure biomarkers in patients with pulmonary arterial hypertension / N. S. Goncharova, A.V. Naymushin, A.V. Kazimli, O.M. Moiseeva // Cardiovasc Research. – 2012. – Vol.93, Suppl. 1. – S 85.
7. Goncharova N. Pulmonary arterial hypertension in northwest region of Russia / N. Goncharova, A. Kazimli, A. Naymushin, O. Moiseeva // Journal of Hypertension. – 2012. – Vol. 30, e-suppl.-A. – e 245.

8. Goncharova N. Conventional and specific pulmonary arterial hypertension therapy prior to the pulmonary hypertension center referral in the northern-west region of Russia / N. Goncharova, A. Kazimli, A. Naymushin, O. Moiseeva // European Journal of Heart Failure. – 2012. – Vol 11, Suppl. 1. – S. 108.

5
T_{0,5} 9. Kazimli A. Myeloperoxidase as a marker of right heart dysfunction in patients with pulmonary hypertension / A. Kazimli, N. Goncharova, A. Ryzhkov, A. Naymushin, O. Moiseeva // Cardiovascular Therapeutics. – 2012. – Vol. 30, Suppl. 1. – P. 15.

5
T_{0,3} 10. Kazimli A. Estimation of pulmonary artery distensibility index in patients with pulmonary artery hypertension / A.V. Kazimli, A.V. Ryzhkov, N. S. Goncharova, A. V. Beresina, A. V. Naymushin, O. M. Moiseeva // European Journal of Heart Failure. – 2013. – Vol. 12, Suppl. 1. – S. 156. Liss.

11. Kazimli A.V. The clinical utility of osteopontin in pulmonary hypertension / A.V. Kazimli, A.V. Ryzhkov, N.S. Goncharova, A.V. Naymushin, O.M. Moiseeva // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol.31, e-Suppl.-A. – e 545.

4
T_{0,3} 12. Kazimli A.V. Myeloperoxidase, osteopontin and asymmetrical dimethylarginine as biomarkers of pulmonary hypertension severity / A.V. Kazimli, A.V. Ryzhkov, N.S. Goncharova, A.V. Naymushin, O.M. Moiseeva // European Heart Journal. – 2013. – V.34, Suppl.1. – P. 48.

13* M⁴ 8 и, арт гипертензия S рет. 14 ml.

14 M⁵ 6 и. Кардиология. M. 14, n 12.

15 T_{0,3} 4 афина, 14,

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АДМА	—	асимметричный диметиларгинин
ВПС	—	врожденные пороки сердца
ДЗЛК	—	давление заклинивания легочных капилляров
ДЛАСр.	—	среднее давление в легочной артерии
ИЛАГ	—	идиопатическая легочная артериальная гипертензия
КПНТ	—	кардиопульмональный тест
ЛА	—	легочная артерия
ЛАГ	—	легочная артериальная гипертензия
ЛГ	—	легочная гипертензия
ЛЖ	—	левый желудочек
ЛСС	—	легочно-сосудистое сопротивление
МОК	—	минутный объем кровотока
МПО	—	миelopероксидаза
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
ПЖ	—	правый желудочек
ПЖ:ЛЖ	—	соотношение конечно-диастолических размеров правых и левых желудочков
ПП	—	правое предсердие
РСДЛА	—	расчетное систолическое давление в легочной артерии
СВ	—	сердечный выброс
СДЛА	—	систолическое давление в легочной артерии
СЗСТ	—	системные заболевания соединительной ткани
СИ	—	сердечный индекс
Т6МХ	—	тест с шестиминутной ходьбой
УО	—	ударный объем
ФДЭ	—	фосфодиэстераза
ФНИ ПЖ	—	фракционное изменение площади правого желудочка
ФК	—	функциональный класс
ФН	—	физическая нагрузка
ХТЭЛГ	—	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЧСС	—	частота сердечных сокращений
ЭхоКГ	—	эхокардиография
NT-proBNP	—	N-терминальный натрийуретический пропептид
PetCO ₂	—	парциальное давление CO ₂ в конце выдоха
TAPSE	—	систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца
TASV	—	систолическая скорость кольца трикуспидального клапана
Ve/VCO ₂	—	вентиляторный эквивалент CO ₂
VO ₂ peak	—	пиковое потребление кислорода