

**НИИ КАРДИОЛОГИИ ИМ. А.Л. МЯСНИКОВА
ФГБУ «РК НПК» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИИ**

на правах рукописи

КОНОСОВА ИРИНА ДИМИТРИЕВНА

**ВЛИЯНИЕ ИНГАЛЯЦИОННОГО ОКСИДА АЗОТА И НЕБИВОЛОЛА НА
КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЙ СТАТУС
БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.05 – кардиология

03.01.04 – биохимия

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва 2015

Работа выполнена в отделе гипертонии и в отделе нейрогуморальных и иммунологических исследований НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ Министерства Здравоохранения России «Российский кардиологический научно-производственный комплекс».

Научные руководители:

Член-корр. РАН

доктор медицинских наук, профессор

Чазова Ирина Евгеньевна

доктор медицинских наук, профессор

Масенко Валерий Павлович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Остроумова Ольга Дмитриевна

профессор кафедры факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО «Московского Государственного Медико-Стоматологического Университета им. А.И. Евдокимова» Министерства Здравоохранения России

доктор медицинских наук, профессор

Ивков Николай Николаевич

профессор кафедры биохимии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российского Национального Исследовательского Медицинского Университета им. Н.И. Пирогова» Министерства Здравоохранения России

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства Здравоохранения России

Защита диссертации состоится «1» октября 2015 г. в 13-30 на заседании диссертационного совета Д 208.073.04 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ России (Москва, 121552, 3-я Черепковская ул., д.15а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБУ «РКНПК» МЗ России.

Автореферат разослан « » июля 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук

Полевая Т.Ю.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

eNOS – эндотеоинальная NOS
iNO – ингаляционный NO
iNOS – индуцибельная NOS
MetHb – метгемоглобин
L-NAME – N-нитро-L-аргинин метилэстра
L-NMMA – N-монометил-L-аргинина
nNOS – нейрональная NOS
NO – оксид азота
NOS – NO-синтаза
NYHA – Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
SaO₂ – насыщение артериальной крови кислородом
SvO₂ – насыщение венозной крови кислородом
АГ – артериальная гипертензия
АД – артериальное давление
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения
ВПС – врожденные пороки сердца
ГМФ – гуанилатциклаза
ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
ДЛАСр. – среднее давление в легочной артерии
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки
ДПП – давление в полости ПП
ЗСЛЖ – задняя стенка ЛЖ
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
КДО – конечно-диастолический объем
КДР – конечно-диастолический размер
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КСО – конечно-систолический объем
КСР – конечно-систолический размер
КТИ – кардиоторакальный индекс
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия при врожденных пороках сердца
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
НПВ – нижняя полая вена
ОЛСС – общее легочное сосудистое сопротивление
ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ОФП – острая фармакологическая проба
ПЖ – правый желудочек
ПЗР – передне-задний размер
ПП – правое предсердие
СВ – сердечный выброс
СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
СИ – сердечный индекс

СНС – симпатическая нервная система
Т6МХ – тест 6-ти минутной ходьбы
ТЛГД – транслегочный градиент давления
ТМ ПЖ – толщина миокарда ПЖ
ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки
УЗИ – ультразвуковое исследование
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЦЭК – циркулирующие эндотелиальные клетки
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
ЭТ-1 – эндотелин-1
ЭхоКГ – эхокардиография

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы: Легочная гипертензия - это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт. ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

Легочная гипертензия (ЛГ) является прогрессирующим и часто фатальным заболеванием. Как при идиопатической (первичной ЛГ – ПЛГ), так и при ЛГ вследствие целого ряда других заболеваний (вторичной ЛГ – ВЛГ) различные иницирующие факторы болезни приводят к постепенному увеличению легочного сосудистого сопротивления и развитию правожелудочковой недостаточности. Известно, что повышенный вазомоторный тонус легочных сосудов возникает вследствие дисбаланса между продуцируемыми эндотелием вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами. Среди последних особое место занимает нарушение продукции оксида азота (NO). В связи с этим актуальным представляется изучение эффективности высокоселективного β -1 блокатора небиволола, который обладает способностью индуцировать продукцию NO после ингаляции NO у больных с ЛГ различной этиологии.

Цель исследования: Изучить влияние ингаляционного оксида азота и небиволола на клинико-гемодинамический и нейрогуморальный статус у больных с легочной гипертензией различной этиологии.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние 2-х недельной ингаляции оксида азота на толерантность к физической нагрузке, систолическое давление в легочной артерии, структурно-функциональные параметры сердца, уровень метаболитов оксида азота и вязкость крови у больных с легочной гипертензией различной этиологии.
2. Изучить влияние 2-х недельной ингаляции оксида азота на концентрацию вазоактивных медиаторов (эндотелин-1, тромбоксан В2 и 6-кето-простагландин) у больных с легочной гипертензией различной этиологии.
3. Изучить влияние небиволола в суточной дозе 5 мг/сутки в течение 6 месяцев на толерантность к физической нагрузке, систолическое давление в легочной артерии, структурно-функциональные параметры сердца, уровень вазоактивных медиаторов, вязкость крови и метаболиты оксида азота у больных с идиопатической легочной гипертензией.
4. Изучить влияние небиволола в суточной дозе 5 мг/сутки в течение 6 месяцев на толерантность к физической нагрузке, систолическое давление в легочной артерии, структурно-функциональные параметры сердца, уровень вазоактивных медиаторов, вязкость крови и метаболиты оксида азота у больных с легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца.
5. Оценить переносимость приема небиволола в суточной дозе 5 мг/сутки в течение 6 месяцев у больных с легочной гипертензией различной этиологии.

Научная новизна: В настоящей работе впервые показано, что позитивные изменения клинико-гемодинамического и нейрогуморального статуса больных с ЛГ различной этиологии, достигнутые в результате ингаляционной терапии оксидом азота можно поддерживать и усилить при назначении β -адреноблокатора небиволола.

Продемонстрировано, что применение небиволола в дозе 5 мг/сут в течение 6 месяцев у больных с ЛАГ различной этиологии приводит к существенному увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению СДЛА и улучшению реологических свойств крови.

Практическая значимость: результаты исследования позволяют определить место ингаляционного оксида азота и небиволола в лечении больных с ЛГ. Целесообразно

назначение небиволола в суточной дозе 5 мг/сут больным с ЛАГ различной этиологии после 2-х недельной ингаляции оксида азота в дозе 20 ppm в течение 4 часов в сутки.

Внедрение. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела артериальной гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ.

Апробация работы. Материалы доложены на межотделенческой конференции НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова «РКНПК» МЗ РФ по апробации кандидатских диссертаций 20.06.2014 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 печатных работы.

Материалы диссертации были представлены на: 14th ERS Annual Congress, Glasgow, UK, September 4 – 8, 2004; 16th ERS Annual Congress, Munich, September 2 – 6, 2006.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 111 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций и списка использованных источников, включающего 223 публикаций отечественных и иностранных авторов. Работа содержит 22 таблицы и 16 рисунков.

Материалы и методы

Исследование проводилось в Отделе Системных гипертензий ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ. Включались больные с ЛАГ в возрасте от 18 до 55 лет. Все больные были разделены на три группы: основную группу составили 12 больных с ИЛГ, группу сравнения - 15 больных с ЛАГ ассоциированных состояний - врожденных пороков сердца (дефект межпредсердной перегородки) и контрольную группу - 10 здоровых добровольцев, СДЛА которых по данным ЭхоКГ не выше 25 мм рт. ст. в возрасте старше 18 лет.

Критерии включения:

- Больные с верифицированным диагнозом ИЛГ и ЛАГ вследствие дефекта межпредсердной перегородки с хирургической коррекцией порока, проведенной более 12 месяцев назад;
- Возраст – старше 18 лет;
- Стабильная стандартная терапия ЛАГ в течение 3х месяцев (до момента включения в исследование);
- «Ответчики» по результатам острой фармакологической пробы с ингаляционным оксидом азота.

Критерии исключения:

- Невозможность выполнения теста 6-ти минутной ходьбы;
- ЧСС менее 60 ударов в минуту;
- Наличие атриовентрикулярной блокады;
- Нарушения ритма, требующие назначения антиаритмических препаратов;
- ЛГ другой установленной этиологии;
- Хроническая обструктивная болезнь легких;
- Бронхиальная астма;
- Непереносимость NO и небиволола;
- ЛАГ IV ФК (ВОЗ);
- Гипотония.

Алгоритм обследования больных с легочной гипертензией.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению больных с ЛГ от 2007 г. диагностический алгоритм был разделен на 4 этапа: (1) На 1 этапе в связи с наличием жалоб на одышку, боли в области сердца неопределенного характера, снижение толерантности к физическим нагрузкам и т.д., данных физикального осмотра - цианоз губ, расширение границ сердца вправо при перкуссии, акцент II тона на легочной артерии при аускультации и т.д. осуществлялось клинико-инструментальное и лабораторное обследование, направленное на установление тяжести гемодинамических и

функциональных нарушений. (2) На 2-м этапе диагностического поиска всем больным проводились следующие методы инструментального обследования: рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ), трансторакальная ЭхоКГ и при необходимости Чреспищеводная ЭхоКГ. (3) На 3-м этапе диагностики для установления клинического класса ЛГ проводились: исследование функции внешнего дыхания, перфузионная сцинтиграфия легких с ^{99m}Tc , магнитно-резонансная томография сердца и крупных сосудов, МСКТ легких с ангиопульмонографией. (4) Для оценки ЛАГ на 4-м этапе осуществлялся комплекс лабораторных исследований и УЗИ внутренних органов, оценивался ФК и проводился Т6МХ с определением индекса одышки по Боргу.

Для характеристики тяжести ЛГ использовалась функциональная классификация (ВОЗ) - модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для больных с недостаточностью кровообращения:

Класс I - больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс II - больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс III - больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабость, боль в грудной клетке, головокружение.

Класс IV - больные с ЛГ неспособны выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, а ощущение дискомфорта возрастает при минимальной нагрузке.

Клинико-инструментальные методы обследования

Сбор жалоб, анамнестических сведений и физикальный осмотр осуществлялся по общепринятой схеме. Всем больным с ЛАГ было проведено тщательное общеклиническое обследование, включавшее расспрос и осмотр.

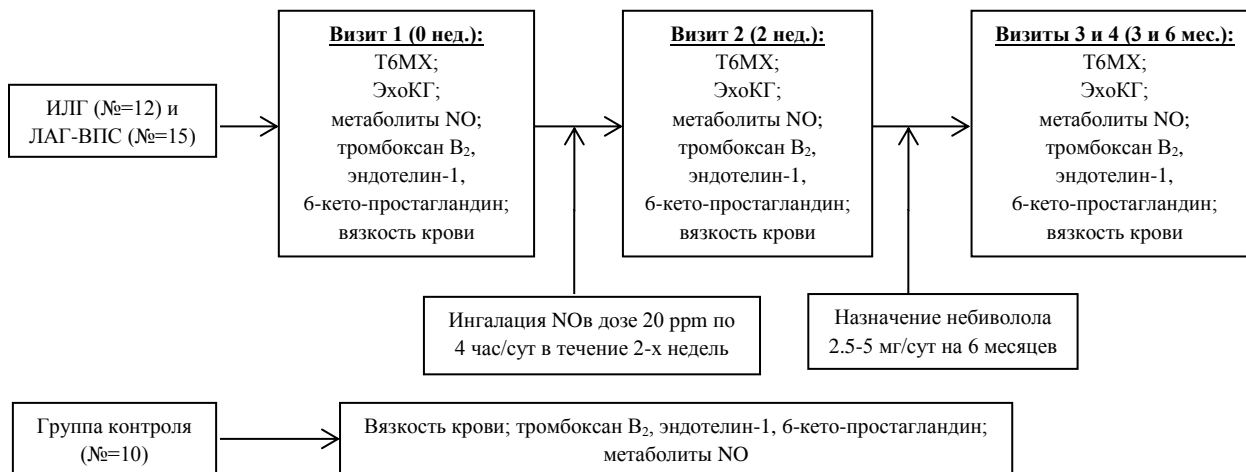
Инструментальные методы исследования включали ЭКГ покоя в 12 отведениях; рентгенографию органов грудной клетки в двух стандартных проекциях на аппарате PhilipsMedio 65 CP-H; трансторакальную ЭхоКГ выполняли по стандартной методике [Шиллер Н., Осипов М.А., 2009] на ультразвуковой системе экспертного класса Vivid 7 (GEMedicalSystems, США), оснащенной специальным пакетом программ для записи и обработки изображений в режиме цветового тканевого миокардиального доплера (Echopac, GE); Тест 6-минутной ходьбы(Т6МХ); оценку степени выраженности одышки по шкале Борга [BorgG., 1982].

Лабораторные методы исследования: общий клинический анализ крови с развернутой формулой выполняли на гематологическом анализаторе Cell DYE-3700 (Abbott, США). Биохимические показатели определяли на анализаторах Architect C-800 (Abbott, США) и ИЛК 650 (Instrumentallaboratory, США). Показатели функционального состояния эндотелия, определение продуктов метаболизма оксида азота (NO) проводилось методом ВЭЖХ на хроматографе фирмы Shimadzu, Япония. Показатели функционального состояния эндотелия: определение продуктов метаболизма NO, определение уровней тромбксанаВ2 и 6-кетопростациклина (стабильных метаболитов тробоксанаА2 и I2) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов компании AssayDesigns (США), уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в сыворотке крови определяли методом твердофазного ИФА на тест-системах компании Biomedica (Германия). Всем участникам исследования определялись такие параметры свертываемости как вязкость артериальной и венозной крови, концентрация фибриногена, вязкость плазмы и агрегация тромбоцитов.

Дизайн исследования

Изучение эффективности 2-х недельной ингаляции NO и назначение небиволола проводилось в два этапа (см. рисунок №1): на первом этапе работы пациентам с ЛГ назначалась 2-х недельная ингаляция NO (не менее 4 часов в сутки), на втором этапе – всем пациентам на 6 месяцев назначался β -блокатор небиволол в дозировке 5 мг/сутки (однократно).

Рисунок №1. Дизайн исследования



Всем пациентам на протяжении 2-х недель проводилась ежедневная ингаляция NO в дозе 20 ppm в течение 4 часов в сутки. Контроль токсичности и подбор дозы NO осуществлялись на приборе PrinterNOx (Англия). Больные на протяжении всего периода наблюдения продолжали принимать стандартную терапию (антагонисты кальциевых каналов, антикоагулянты и т.д.), при этом стандартная терапия на протяжении 2-х недель не менялась. Исходно и через 2 недели ингаляции NO всем пациентам проводились Т6МХ, ЭхоКГ, определение уровня NO и концентрации тромбосана В₂, эндотелина-1, 6-кето-простагландина в плазме крови.

II этап. Применение небиволола

Больные на протяжении всего периода наблюдения продолжали принимать стандартную терапию (антагонисты кальциевых каналов, антикоагулянты и т.д.), при этом стандартная терапия на протяжении 24-х недель не менялась. Всем пациентам в течение 7 – 10 дней в условиях стационара проводилось титрование дозы небиволола, начиная с 2,5 мг 1 раз в сутки под контролем АД, ЧСС и общего состояния. В случае хорошей переносимости, отсутствии клинически значимого снижения ЧСС и АД, доза небиволола увеличивалась до 5 мг/сутки, эта дозировка оставалась неизменной на протяжении 24 недель. Исходно, через 12 и 24 недели всем пациентам проводился контроль общего состояния, АД, ЧСС, Т6МХ, определение уровня NO, тромбосана В₂, эндотелина, 6-кето-простагландина и ЭхоКГ.

Статистическая обработка

Статистическая обработка результатов проводилась на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа данных Statistica 6.1 for Windows (StatSoft Inc., USA). Информация, содержащаяся в протоколах, вводилась в компьютер вручную, после чего проведена программная и визуальная проверка данных на полноту, допустимые диапазоны, логические и медицинские взаимосвязи. Все ошибки, обнаруженные в ходе процесса контроля качества, были исправлены. Количественные переменные описывались следующими статистиками: числом больных, средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), 25-ым и 75-ым процентильями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами

(процентами). Различия считались статистически значимыми при уровне ошибки $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение. Для проверки распределения использовался тест Холмогорова-Смирнова. Если выборки из переменных не подчинялись нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-тест по методу Манна и Уитни, H-тест по Крускалу и Уоллису. Для определения различий между двумя группами использовался парный t-критерий (параметрические данные) и парный тест Уилкоксона (непараметрические данные), для определения различий между 3 и более группами использовался параметрический и непараметрический тест ANOVA. Для изучения взаимосвязи показателей использовался корреляционный анализ. Для выявления взаимосвязи между отдельными показателями вычислялся ранговый коэффициент корреляции Спирмана. Различия считались достоверными (нулевая гипотеза отвергалась) при уровне $p < 0,05$. Статистический пакет – SPSS.

Результаты собственных исследований

Сравнительный анализ клинико-функционального статуса, эхокардиографических и лабораторных данных у больных с ЛАГ различной этиологии

Всего в исследование было включено 12 больных с ИЛГ, 15 больных с ЛАГ-ВПС и 10 человек в группу контроля. Распределение больных по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ) представлено в таблице №1.

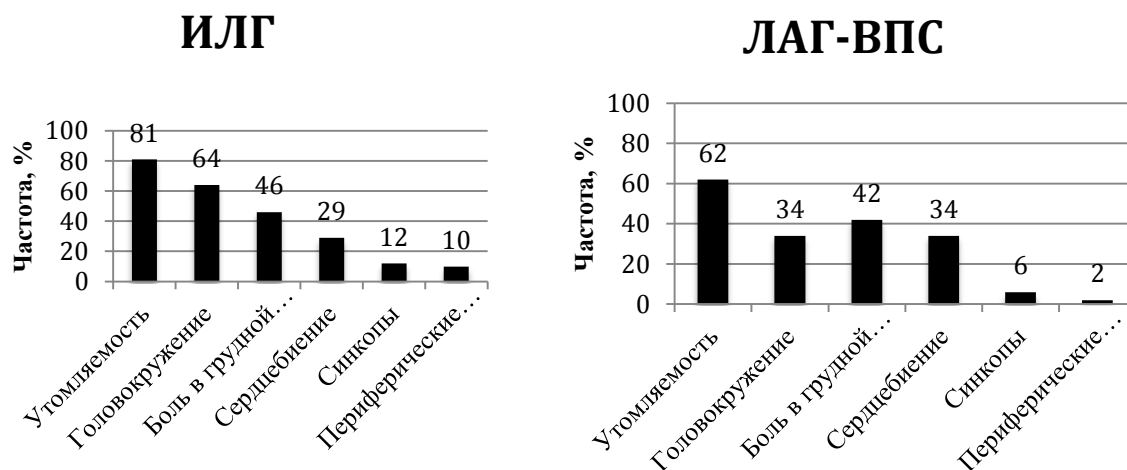
Таблица №1. Исходная характеристика больных с ЛАГ и группы контроля.

Показатель	ЛАГ-ВПС (n=15)	ИЛГ (n=12)	Группа контроля (n=10)
<i>Демографические и анамнестические данные</i>			
Возраст, лет	44,1 \pm 7,8	37,3 \pm 9,2	27,7 \pm 4,1
Пол: мужчины (n,%)	6(40)	5(21)	4(40)
ИМТ, кг/м ²	24,7 \pm 3,9	23,9 \pm 4,7	24,4 \pm 4,5

Как видно из таблицы №3, средний возраст больных составил 44 года в группе ЛАГ-ВПС, 37 лет в группе ИЛГ и 35 лет в группе контроля. Больше половины во всех группах составляли женщины.

На момент включения в исследование все больные с ЛАГ отмечали одышку при выполнении физической нагрузки. Клиническая характеристика жалоб представлена на рисунке №2. Больные с ИЛГ предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (81%), боли в грудной клетке, не связанные с нагрузкой (46%), сердцебиение (29%), головокружение (64%), синкопальные состояния (12%), отеки голеней и стоп (10%). Больные с ЛАГ-ВПС предъявляли жалобы на повышенную утомляемость (62%), боли в грудной клетке, не связанные с нагрузкой (42%), сердцебиение (34%), головокружение (34%), синкопальные состояния (6%), отеки голеней и стоп (2%).

Рисунок №2. Жалобы больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС на момент включения в исследование.



Средний функциональный класс сердечной недостаточности у больных с ИЛГ составил $2,4 \pm 0,8$ и $2,3 \pm 0,9$ у больных ЛАГ-ВПС. Более 80% больных имели II – III ФК (см. рисунок №3). Средняя дистанция по данным Т6МХ (см. таблицу №2) составила 457 метров в группе ИЛГ и 421 метром в группе ЛАГ-ВПС. Индекс одышки по Боргу был равен $1,98 \pm 0,99$ балла и $2,12 \pm 0,79$ балла, соответственно.

Рисунок №3. Функциональный класс по классификации ВОЗ

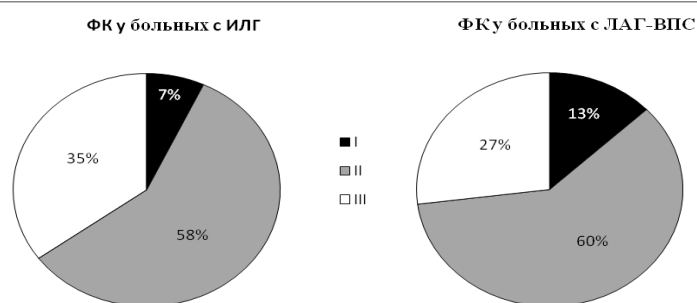


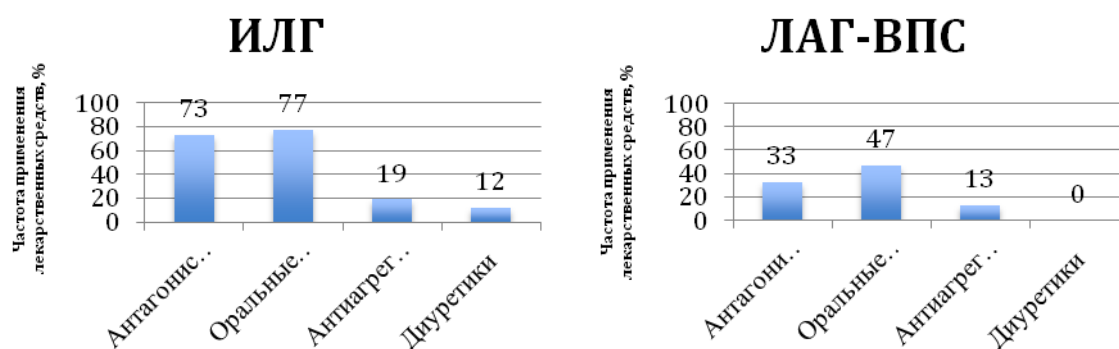
Таблица №2. Функциональный статус больных с ЛАГ в исследовании.

Показатель	ИЛГ (n=12)	ЛАГ-ВПС (n=15)
ФК (ВОЗ):		
I	2 (7%)	2 (13%)
II	15 (58%)	9 (60%)
III	9 (35%)	4 (27%)
IV	0 (0%)	0 (0%)
Т6МХ, метры	457 ± 55	421 ± 56
Индекс одышки по Боргу, баллы	$1,98 \pm 0,99$	$2,12 \pm 0,79$

Т6МХ – тест 6-ти минутной ходьбы

Больные как с ИЛГ, так и с ЛАГ-ВПС принимали антагонисты кальция (в среднем, дозировка амлодипина составила 7,5 мг/сутки и дилтиазема 180 мг/сутки), антикоагулянты (варфарин 3,25 мг/сутки), антиагреганты (аспирин 100 мг/сутки) и петлевые диуретики (фуросемид 60 мг/сутки и торасемид 5 мг/сутки). Терапия представлена на рисунке №4.

Рисунок №4. Медикаментозная терапия больных с ЛГ



Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки (см. таблицу №3) больных в группах ИЛГ и ЛАГ-ВПС: кардио-торакальный индекс ($49,7 \pm 4,3\%$ и $48,5 \pm 7,6\%$, соответственно), индекс Люпи ($39,1 \pm 4,9\%$ и $38,3 \pm 3,4\%$, соответственно) и индекс Мура ($37,4 \pm 4,9\%$ и $36,1 \pm 3,1\%$, соответственно).

Таблица №3. Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

Показатель	ИЛГ (n=12)	ЛАГ-ВПС (n=15)
КТИ, %	$49,67 \pm 4,26$	$48,47 \pm 7,57$
Индекс Люпи, %	$39,11 \pm 4,89$	$38,27 \pm 3,43$
Индекс Мура, %	$37,43 \pm 4,89$	$36,07 \pm 3,06$

В таблице №4 представлены исходные показатели ЭхоКГ исследования. У больных с ИЛГ СДЛА у больных с ИЛГ составило 99 мм рт. ст., а у больных с ЛАГ-ВПС 76 мм рт. ст. В обеих группах отмечалось расширение легочных артерий и увеличение размеров правого желудочка. У больных с ЛАГ-ВПС также было выявлено увеличение размеров левого предсердия.

Таблица №4. Данные ЭхоКГ больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

Параметр	ИЛГ (n = 12)	ЛАГ-ВПС (n = 15)
ЛП, см	3,46±0,9	4,19±1,3
КДР, см	4,37±0,57	4,18±0,44
КСР, см	2,43±0,76	2,88±0,5
Аорта, см	3,22±0,44	3,4±0,55
ТМЖП, см	0,84±0,12	0,8±0,1
ЗСЛЖ, см	0,84±0,11	0,81±0,1
СДЛА, ммрт. ст.	98,5±29,6	76,1±31,0
ЛА, см	3,34±0,86	2,84±0,34
ТМ ПЖ, см	0,84±0,34	0,74±0,13
ПЗР ПЖ, см	4,1±1,27	4,27±1,59

Показатели вязкости крови, вазоактивных медиаторов и метаболитов NO в трех группах представлены в таблице №5.

Таблица №5. Показатели вязкости крови, вазоактивные медиаторы и метаболиты NO больных с ЛАГ по сравнению с группой контроля

Показатель	ИЛГ (n=12)	ЛАГ-ВПС (n=15)	Группа контроля (n=10)
Гематокрит, %	51,8±5,6*	50,8±4,1	45,1±2,2
Вязкость артериальной крови, сПз	5,8±1,1	5,3±0,4	4,7±0,4
Вязкость венозной крови, сПз	30,5±7,9	28,7±5,5	18,1±3,5
Вязкость плазмы, сПз	1,58±0,08	1,52±0,1	1,4±0,1
Агрегация эритроцитов, сПз	5,22±0,9	5,34±0,79	4,1±0,4
<i>Метаболиты NO</i>			
Нитраты/нитриты, мкмоль/мл	38,0±18,6	41,1±24,9	25,8±7,6

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой здоровых добровольцев, ИМТ – индекс массы тела, ЛГ – легочная гипертензия, ФК – функциональный класс

У больных с ИЛГ уровень гематокрита был достоверно выше, чем в группе контроля (51,8±5,6% и 45,1±2,2%, $p < 0,05$). Такие показатели реологии крови в группе контроля, ЛАГ-ВПС и ИЛГ как вязкость артериальной крови (4,7±0,4сПз, 5,3±0,4сПз и 5,8±1,1сПз, соответственно), вязкость венозной крови (18,1±3,5сПз, 28,7±5,5сПз и 30,5±7,9сПз, соответственно), вязкость плазмы крови (1,4±0,1сПз, 1,58±0,08сПз и 1,52±0,1сПз, соответственно) и агрегация эритроцитов (4,1±0,4сПз, 5,22±0,9сПз и 5,34±0,79сПз, соответственно) в обеих группах были выше, но данная разница статистически недостоверна.

Нами не было выявлено статистически значимых различий между исходным содержанием метаболитов NO в крови здоровых добровольцев и больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС (25,8±7,6 мкмоль/мл, 41,1±24,9 мкмоль/мл и 38,0±18,6 мкмоль/мл, соответственно), хотя уровень метаболитов NO в обеих группах был выше (таблица №5).

Исходный уровень вазоактивных медиаторов в группе контроля, ИЛГ и ЛАГ-ВПС представлен в таблице №6.

Таблица №6. Исходный уровень вазоактивных медиаторов

Показатель	ИЛГ (n=12)	ЛАГ-ВПС (n=15)	Группа контроля (n=10)
Эндотелин-1, пг/мл	2,89±1,41*	2,34±1,4*	1,1±0,3
Тромбоксан В2, пг/мл	267,2±86,1*	232,6±68,5*	148,5±52,8
6-кето-простагландин, пг/мл	158,2±73,0*	317,7±98,9*	657,5±171,6

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля

По сравнению с группой контроля ($1,1 \pm 0,3$ пг/мл) уровень эндотелина-1 в группе ИЛГ почти в 3 раза ($2,89 \pm 1,41$ пг/мл, $p < 0,01$), а в группе ЛАГ-ВПС - почти в 2,5 раза ($2,34 \pm 1,4$ пг/мл, $p < 0,05$) превышал нормальные значения. Уровень тромбксана В2 также был достоверно выше в группах ИЛГ и ЛАГ-ВПС ($267,2 \pm 86,1$ пг/мл и $232,6 \pm 68,5$ пг/мл, соответственно, $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($148,5 \pm 52,8$ пг/мл), тогда как уровень 6-кето-простагландина был существенно ниже в группах ИЛГ и ЛАГ-ВПС ($158,2 \pm 73,0$ пг/мл и $317,7 \pm 98,9$ пг/мл соответственно, $p < 0,01$) по сравнению с группой контроля ($657,5 \pm 171,6$ пг/мл).

При сравнении исходного уровня вазоактивных медиаторов между группами здоровых добровольцев, ИЛГ и ЛАГ-ВПС был подтвержден факт, что уровень таких вазоконстрикторов как эндотелин-1 и тромбксан В₂ при ЛАГ-ВПС повышен, тогда как уровень вазодилатора 6-кето-простагландина снижен. Также в работе было показано, что степень этих изменений напрямую зависит от тяжести ЛАГ (минимальный при ЛАГ-ВПС и максимальный при ИЛГ). Полученные данные хорошо согласуются с данными других авторов. В работе Christman V.W. и соавт. показано увеличение уровня стабильного метаболита тромбксана А2 (11-дегидро-тромбксана В2) у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС по сравнению со здоровыми добровольцами (3224 ± 482 , 5392 ± 1640 и 1145 ± 221 пг/мл соответственно, $p < 0,05$). При этом концентрация 2,3 – динор-6-кето-простагландина F1 (стабильный метаболит простаглицина) в суточной моче была снижена (369 ± 106 , 304 ± 76 и 644 ± 124 пг/мл, соответственно, $p < 0,05$). Авторы отметили отсутствие достоверной динамики вазоактивных медиаторов у пациентов с ХОБЛ и без ЛАГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Похожие данные были получены и в других работах, показавших увеличение не только циркулирующего [Stewart D.J., 1991] эндотелина-1, но и экспрессированного в легких пациентов с ИЛГ [Gaiad A., 1993].

2-х недельная терапия ингаляционным NO у больных с легочной гипертензией различной этиологии

Влияние 2-х недельной ингаляции NO на клинико-функциональный статус больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

2-х недельная ингаляция NO по ранее описанной схеме (см. Материалы и методы) проводилась у 12 больных с ИЛГ и 15 больных с ЛАГ-ВПС. По окончании 14-дневной ингаляции NO у больных наблюдалось значительное улучшение переносимости физических нагрузок, которое субъективно отметили 7 (54%) больных с ИЛГ и 9 (60%) больных с ЛАГ-ВПС (таблица №14). Число больных с исходным III ФК в группе ИЛГ снизилось с 5 (38%) до 3 (23%), а в группе ЛАГ-ВПС – с 4 (27%) до 2 (13%). Число больных с I-II ФК увеличилось с 8 (62%) до 10 (77%) в группе ИЛГ и с 11 (73%) до 13 (87%) в группе ЛАГ-ВПС. В Т6МХ больные и с ИЛГ, и с ЛАГ-ВПС прошли достоверно большую дистанцию (512 ± 42 и 452 ± 55 метра, соответственно). По сравнению с исходной дистанцией увеличение метров при Т6МХ в обеих группах были статистически значимыми. Похожая динамика отмечалась и при определении степени выраженности одышки по индексу Борга. Так в группе ИЛГ индекс Борга статистически значимо снизился с $1,98 \pm 0,99$ до $1,1 \pm 0,8$ ($p < 0,05$), в группе ЛАГ-ВПС с $2,12 \pm 0,79$ до $1,3 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Таблица №7. Функциональный статус больных с легочной гипертензией после 2-х недельной ингаляции NO

Показатель	ИЛГ (n=12)		ЛАГ-ВПС (n=15)	
	Исходно	После iNO	Исходно	После iNO
ФК (ВОЗ)	$2,4 \pm 0,8$	$2,1 \pm 0,6^*$	$2,3 \pm 0,9$	$2,0 \pm 0,7^*$
Т6МХ, метры	457 ± 55	$512 \pm 42^*$	421 ± 56	$452 \pm 55^*$
Индекс одышки по Боргу, баллы	$1,98 \pm 0,99$	$1,1 \pm 0,8^*$	$2,12 \pm 0,79$	$1,3 \pm 0,8^*$

* - $p < 0,05$

В связи с ограниченным числом работ по изучению влияния 2-х недельной ингаляции NO на толерантность к физической нагрузке, мы сравнили полученные нами данные с результатами исследования Parsons S. и соавт. В этой работе при изучении

дистанции, проходимой больными с ЛГ за 6 минут при дыхании обычным воздухом и NO не было получено статистически значимых различий в Т6МХ (543 ± 83 против $540 \pm 79,6$ метров, $p > 0,05$). Результаты наших исследований можно сравнивать лишь условно, т.к. мы изучали эффект 2-х недельной ингаляции NO, в то время как Parsons S. и соавт. – короткого курса, чем, скорее всего, и можно объяснить различия в полученных результатах.

Влияние 2-х недельной ингаляции NO на уровень СДЛА и структурно-функциональные показатели сердца

Ингаляция NO в течение 2-х недель проводилась у 12 и 15 больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС соответственно (таблицы №8 и №9). У больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС через 2 недели ингаляции NO отмечалось достоверное снижение СДЛА. Размеры ЛП в среднем по группе больных с ИЛГ достоверно снизились на $0,26 \pm 0,3$ см ($p = 0,03$), при этом размеры левого желудочка, аорты, МЖП и ЗСЛЖ, толщина миокарда правого желудочка, размеры правого желудочка и легочной артерии существенно не изменились (см. таблицу №15).

Таблица №8. Структурно-функциональные параметры сердца у больных с ИЛГ исходно и после 14-дневной курсовой ингаляции NO

Параметр	Исходно	После iNO	Δ , Hg	p
ЛП, см	$3,46 \pm 0,9$	$3,43 \pm 0,95$	$0,26 \pm 0,3$	0,03
КДР, см	$4,37 \pm 0,57$	$3,96 \pm 0,78$	$0,4 \pm 0,89$	НД
КСР, см	$2,43 \pm 0,76$	$2,5 \pm 0,82$	$0,05 \pm 0,12$	НД
Аорта, см	$3,22 \pm 0,44$	$3,24 \pm 0,33$	$-0,025 \pm 0,17$	НД
ТМЖП, см	$0,84 \pm 0,12$	$0,77 \pm 0,08$	$0,04 \pm 0,1$	НД
ЗСЛЖ, см	$0,84 \pm 0,11$	$0,81 \pm 0,06$	$0,025 \pm 0,1$	НД
СДЛА, мм рт. ст.	$98,5 \pm 29,6$	$83,1 \pm 31,5$	$6,5 \pm 10,4$	0,042
ЛА, см	$3,34 \pm 0,86$	$3,21 \pm 0,6$	$-0,3 \pm 0,74$	НД
ТМ ПЖ, см	$0,84 \pm 0,34$	$0,84 \pm 0,37$	$0,06 \pm 0,13$	НД
ПЗР ПЖ, см	$4,1 \pm 1,27$	$4,27 \pm 0,97$	$0,06 \pm 0,85$	НД

У больных с ЛАГ-ВПС 2-х недельная ингаляция NO приводила к статистически значимым изменениям морфологических параметров как правого, так и левого желудочков. Как видно из таблицы №16 через 2 недели статистически значимо уменьшились размеры левого предсердия, КСР ЛЖ, толщина МЖП и задней стенки ЛЖ (левые камеры сердца), размер легочной артерии, толщина миокарда ПЖ и передне-задний размер ПЖ.

Таблица №9. Структурно-функциональные показатели сердца у больных с ЛАГ-ВПС исходно и после 14-дневной ингаляции NO

Параметр	Исходно	После iNO	Δ , Hg	p
ЛП, см	$4,19 \pm 1,3$	$4,02 \pm 1,29$	$0,11 \pm 0,24$	0,0098
КДР, см	$4,18 \pm 0,44$	$4,12 \pm 0,34$	$0,06 \pm 0,25$	НД
КСР, см	$2,88 \pm 0,5$	$2,79 \pm 0,45$	$0,09 \pm 0,1$	0,0059
Аорта, см	$3,4 \pm 0,55$	$3,38 \pm 0,55$	$0,01 \pm 0,13$	НД
ТМЖП, см	$0,8 \pm 0,1$	$0,73 \pm 0,08$	$0,08 \pm 0,05$	0,0039
ЗСЛЖ, см	$0,81 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,1$	$0,06 \pm 0,05$	0,0078
СДЛА, мм рт. ст.	$76,1 \pm 31,0$	$57,6 \pm 25,0$	$18,5 \pm 9,4$	$< 0,0001$
ЛА, см	$2,84 \pm 0,34$	$2,76 \pm 0,31$	$0,08 \pm 0,12$	0,0313
ТМ ПЖ, см	$0,74 \pm 0,13$	$0,66 \pm 0,11$	$0,09 \pm 0,07$	0,0039
ПЗР ПЖ, см	$4,27 \pm 1,59$	$3,97 \pm 1,38$	$0,3 \pm 0,45$	0,0039

В ряде работ было показано снижение легочного сосудистого сопротивления и ДЛА при ингаляции оксида азота у больных с ЛАГ [Sitbon O., 1998]. Механизм такого действия объясняется быстрым проникновением NO сразу после вдыхания через альвеолярные в гладкомышечные клетки легочных сосудов и активацией гуанилатциклазы с последующей вазодилатацией [Studel W., 1999]. Как и в работе других авторов в нашем исследовании было зарегистрировано статистически значимое снижение СДЛА при ингаляции NO, при этом процент больных с сохраненной реактивностью

легочных артериол в нашей работе (23%) был сопоставим с данными Sitbon O. и соавт., где у 30% больных отмечалось значимое снижение ДЛА.

В литературе нам удалось найти лишь единичные данные на небольшой выборке больных по влиянию 2-х недельной ингаляции NO на показатели легочной гемодинамики и функциональный статус у больных с ИЛГ, тогда как данных о влиянии 2-х недельной ингаляции NO у взрослых больных с ЛАГ-ВПС нам обнаружить не удалось. Так в работе Channick R.N. и соавт. при изучении системы для ингаляции NO у 8 больных с ИЛГ только у 2 больных ингаляция продолжалась более 15 минут: у одного – 24 часа, у второго – 9 месяцев. В нашем исследовании через 2 недели ингаляции NO систолическое давление в легочной артерии снизилось на 7,3% у больных с ИЛГ и на 24,3% у больных с ЛАГ-ВПС. Полученные нами данные согласуются с результатами работы Perez-Penate G. и соавт., которые изучали эффективность и безопасность 12 месячной ингаляции NO у одной пациентки с ИЛГ. Авторы показали, что ингаляция NO в течение 12 месяцев была безопасна и эффективна: среднее ДЛА снизилось на 9%, при этом не было отмечено значимых побочных эффектов и проявлений токсичности NO. Большая степень снижения СДЛА у больных с ЛАГ по сравнению с группой ИЛГ через 14 дней ингаляции NO (24,3% и 7,3%, соответственно), скорее всего, объясняется большим процентом больных в группе вторичной легочной гипертензии с сохраненным резервом вазодилатации (67% и 23% больных с ЛАГ-ВПС и ИЛГ, соответственно).

В литературе не удалось найти данных по влиянию 2-х недельной ингаляции NO на параметры ЭхоКГ у больных с легочной гипертензией. По нашим данным в группе ИЛГ статистически значимо уменьшился лишь размер левого предсердия ($3,46 \pm 0,9$ и $3,43 \pm 0,95$ см, $p=0,03$), тогда как размеры остальных камер сердца, толщина миокарда и размеры полости ПЖ достоверно не изменились за время наблюдения. Скорее всего, это связано с относительно коротким периодом применения NO и далеко зашедшими, часто необратимыми, патологическими изменениями со стороны легочных сосудов у этой категории больных. Так как для структурного ремоделирования сердца необходимо длительное время (месяцы), вероятно, 2-х недельный курс ингаляции NO был недостаточно длительным. В группе ЛАГ-ВПС были зарегистрированы значительно более выраженные положительные структурно-функциональные изменения со стороны правых и левых отделов сердца. У больных со вторичной ЛГ через 2 недели ингаляции NO статистически значимо уменьшился размер левого предсердия ($4,19 \pm 1,3$ и $4,02 \pm 1,29$ см, $p<0,01$), КСР ЛЖ ($2,88 \pm 0,5$ и $2,79 \pm 0,45$ см, $p<0,01$), ТМЖП и ЗСЛЖ, размеры легочной артерии ($2,84 \pm 0,34$ и $2,76 \pm 0,31$ см, $p=0,03$), толщина миокарда ПЖ ($0,74 \pm 0,13$ и $0,66 \pm 0,11$ см, $p=0,004$) и передне-задний размер ПЖ ($4,27 \pm 1,59$ и $3,97 \pm 1,38$ см, $p=0,004$). Положительная динамика со стороны морфологических показателей сердца на фоне 2-х недельной ингаляции NO в группе ЛАГ-ВПС, скорее всего, объясняется более низким исходным уровнем СДЛА и большим процентом больных с сохраненным резервом вазодилатации.

Влияние курсовой ингаляции NO на уровень эндотелина-1, тромбксана и простаглицлина у больных с легочной гипертензией различной этиологии

2-х недельная ингаляция NO у больных как с ИЛГ, так и с ЛАГ-ВПС (таблица № 10) не привела к статистически значимым изменениям со стороны эндотелина-1. В группе ИЛГ уровень 6-кето-простаглицлина через 2-е недели ингаляции NO достоверно увеличился ($158,2 \pm 73,0$ пг/мл исходно и $251,4 \pm 51,8$ пг/мл после NO, $p<0,05$) при недостоверном снижении тромбксана ($267,2 \pm 86,1$ пг/мл и $198,6 \pm 75,9$ пг/мл соответственно, $p>0,05$). В группе ЛАГ-ВПС достоверно снизился уровень тромбксана ($232,6 \pm 68,5$ пг/мл исходно и $107,2 \pm 41,5$ пг/мл после ингаляции NO, $p<0,05$) при недостоверном увеличении простаглицлина ($317,7 \pm 98,9$ пг/мл исходно и $367,8 \pm 103,4$ пг/мл после NO, $p>0,05$).

Таблица №10. Динамика вазоактивных медиаторов после 2-х недельной ингаляции NO у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

ИЛГ		
	Исходно	После iNO
Эндотелин, пг/мл	2,89±1,41	2,76±1,98
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	267,2±86,1	198,6±75,9
6-кето- простагландин, пг/мл	158,2±73,0	251,4±51,8*
ЛАГ-ВПС		
	Исходно	После iNO
Эндотелин, пг/мл	2,34±1,4	2,28±0,92
Тромбоксан В ₂ , пг/мл	232,6±68,45	107,2±41,5*
6-кето-проstagландин, пг/мл	317,7±98,9	367,8±103,4

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Литературные данные по влиянию 2-х недельной ингаляции NO на уровень вазоактивных медиаторов противоречивы. При изучении влияния ингаляции NO на уровень эндотелина-1 и интерлейкина-8 на животной модели (свиньи) Trachsel S. и соавт. отметили статистически значимое снижение уровня эндотелина-1 (0,1 [0,1 to 2,1] pg/ml против 3,0 [2,5 to 7,5] pg/ml, $p < 0,05$) и интерлейкина-8 (1,5 [0 to 3,25] ng/ml против 27 [16 to 28] ng/ml, $p < 0,05$) у животных с сохраненным резервом вазодилатации по сравнению с животными без этого резерва, при этом уровень тромбоксана В₂ и 6-кето-проstagландина значимо не отличался между группами. В исследование динамики эндотелина-1 у новорожденных с персистирующей легочной гипертензией (ПЛГН) Christou H. и соавт. включили 46 больных с ПЛГН и 15 здоровых новорожденных. Больные с ПЛГН были разделены на две подгруппы: в первой подгруппе проводилась ингаляция NO, во второй – традиционная терапия. Авторы показали, что исходный уровень эндотелина-1 при ПЛГН был существенно выше, а концентрация циклического гуанизин-монофосфата (цГМФ) была достоверно ниже, чем в контрольной группе (средний уровень эндотелина-1 составил 28 против 11 pmol/L, $p = 0,0001$; цГМФ - 35 против 61 pmol/ml; $p = 0,0001$ соответственно). Уровень эндотелина-1 увеличивался в обеих подгруппах больных с 1 по 24 час с последующим снижением перед выздоровлением, при этом наиболее выраженное снижение наблюдалось в группе, получающей NO. Уровень цГМФ достоверно увеличивался только в подгруппе, получавшей NO (максимум повышения отмечался через 1 час ингаляции NO - 61 pmol/ml), и по мере снижения концентрации NO уровень цГМФ также снижался. В группе традиционного лечения концентрация цГМФ достоверно не отличалась от исходной, существенно снижаясь лишь после выздоровления.

Влияние 2-х недельной ингаляции NO на уровень нитратов и нитритов крови

После 2-х недельной ингаляции NO уровень нитратов/нитритов (таблица №11) у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС статистически значимо увеличивался по сравнению с исходными уровнями (на 14,97±22,1 и 13,6±19,6 мкмоль/л, соответственно).

Таблица №11. Уровень нитратов/нитритов исходно и после 2-х недельной ингаляции NO у больных с ЛГ различной этиологии

	Исходно	После iNO
ИЛГ (n=12)	38,0±18,6	48,9±26,6*
ЛАГ-ВПС (n=15)	41,1±24,9	51,5±24,4*

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

При изучении влияния ингаляционного NO на уровни его метаболитов было выявлено достоверное увеличение концентрации метаболитов NO на 22,6±21,9 мкмоль/мл и 23,6±17,9 мкмоль/мл в группе ИЛГ и ЛАГ-ВПС соответственно ($p < 0,001$), скорее всего, объясняется непосредственным метаболизмом ингалируемого (экзогенного) NO.

В исследовании Posencheg M.A. и соавт. при ингаляции NO у новорожденных с бронхолегочной дисплазией по схеме 20 ppm×3 дня, 10 ppm×7 дней, 5 ppm×7 дней и 2 ppm×7 дней (минимум 24 дня) показали статистически значимое увеличение метаболитов NO по сравнению с контрольной группой при ингаляции NO 20 ppm (95,9 против 42,1

мкмоль/мл, $p < 0,001$), 10 ppm (80,9 против 35,5 мкмоль/мл, $p < 0,001$) и 5 ppm (55,0 против 34,6 мкмоль/мл, $p = 0,0016$), при этом ингаляция NO в концентрации 2 ppm не приводила к значимому повышению уровня метаболитов NO (44,0 против 38,7 мкмоль/мл, $p = 0,37$). Авторы объясняют прямую корреляцию между концентрацией ингаляционного NO и метаболитов NO хорошим проникновением ингалируемого NO из дыхательных путей в кровь. На модели бронхолегочной дисплазии у новорожденных бабуинов при ингаляции NO в концентрации эквивалентной 5 – 10 ppm уровень метаболитов NO в плазме крови увеличивался почти вдвое на протяжении всего периода наблюдения [Munson D.A., 2005].

Влияние 14-дневной ингаляции NO на вязкость крови

Влияние 2-х недельной ингаляции NO на показатели вязкости крови у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС представлено в таблице №12.

Таблица №12. Динамика показателей вязкости крови при 2-х недельной ингаляции NO у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС по сравнению с контрольной группой

ЛАГ-ВПС			
Показатель	Исходно	После iNO	Группа контроля
Гематокрит, % (Ht)	50,8±4,1	50,2±3,0	45,1±2,2
Вязкость артериальной крови, сПз (η_1)	5,3±0,4	5,2±0,4	4,7±0,4
Вязкость венозной крови, сПз (η_2)	28,7±5,5	25,8±3,3*	18,1±3,5
Вязкость плазмы, сПз (η_2/η_1)	1,52±0,1	1,45±0,096*	1,4±0,1
Агрегация эритроцитов, сПз (η_2)	5,34±0,79	4,84±0,67*	4,1±0,4
ИЛГ			
Показатель	Исходно	После iNO	Группа контроля
Гематокрит, % (Ht)	51,8±5,6	50,7±6,1*	45,1±2,2
Вязкость артериальной крови, сПз (η_1)	5,8±1,1	5,3±0,8*	4,7±0,4
Вязкость венозной крови, сПз (η_2)	30,5±7,9	27,8±6,5	18,1±3,5
Вязкость плазмы, сПз (η_1/η_2)	1,58±0,08	1,52±0,12*	1,4±0,1
Агрегация эритроцитов, сПз (η_2)	5,22±0,9	5,45±0,72*	4,1±0,4

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

При 2-х недельной ингаляции NO у больных с ЛАГ-ВПС вязкость артериальной крови и гематокрит достоверно не изменялись, тогда как вязкость венозной крови и плазмы, агрегация эритроцитов статистически значимо ($p < 0,05$) снижались.

У больных с ИЛГ после 14-дневной ингаляции NO уровень гематокрита, вязкость артериальной крови и плазмы статистически значимо уменьшились, но не достигали контрольных значений, тогда как агрегация эритроцитов значимо увеличилась, а вязкость венозной крови хоть и недостоверно, но снизилась.

Причина увеличения вязкости плазмы крови до конца не понятна. Нам не удалось найти литературные данные о влиянии 2-х недельной ингаляции NO на показатели вязкости крови у больных с легочной гипертензией.

Антитромбоцитарное действие NO обусловлено активацией растворимой гуанилатциклазы с цитозоле тромбоцитов [Radomski M.W., 1987]. Основные клинические эффекты ингаляционного NO на функцию тромбоцитов заключаются в увеличении времени кровотечения, отмеченного при изучении лабораторных показателей как у здоровых добровольцев [Albert J., 1996], так и у новорожденных с легочной гипертензией [George T.N., 1998]. Исследования *in vitro* показали дозо-зависимый эффект ингибирования активации тромбоцитов экспрессии P-селектина и связи фибриноген-гликопротеин IIb/IIIa [Gries A., 1998]. Литературные данные о влиянии ингаляции NO на показатели вязкости крови при ЛАГ ограничены. Так в работе Högman M. и соавт. при изучении влияния ингаляции NO у кроликов обнаружили тенденцию к снижению свертываемости крови. Так время кровотечения достоверно увеличивалось с 51±5 до 72±7 сек, ($p < 0,001$) через 15 минут ингаляции NO в дозе 30 ppm, при этом гематокрит, вязкость цельной крови и плазмы, агрегация эритроцитов существенно не менялись. В нашей работе в группе ЛАГ-ВПС вязкость венозной крови и плазмы, агрегация эритроцитов значимо уменьшались с 28,71±5,5, 1,52±0,1 и 5,34±0,79 до 25,8±3,3, 1,45±0,096 и

4,84±0,67, соответственно ($p<0,05$). В группе ИЛГ ингаляция NO приводила к таким изменениям вязкости крови: гематокрит, вязкость артериальной крови и плазмы в группе ИЛГ уменьшились 51,8±5,6, 5,77±1,11 и 5,21±0,9 до 50,7±6,1, 5,3±0,8 и 1,52±0,12, соответственно ($p<0,05$).

Безопасность курсовой ингаляционной терапии NO

В целом все больные хорошо переносили длительную ингаляцию NO. У части больных (6,3%) в первые дни ингаляционной терапии NO возникала головная боль средней интенсивности, проходящая самостоятельно и не требующая прекращения лечения. Ни у кого из больных после прекращения ингаляции NO не отмечалось эффекта отмены - ухудшения состояния, усиления одышки. Переносимость терапии к 14 дню лечения больные субъективно характеризовали как «отличную» ($n=7$, 25%), «очень хорошую» ($n=14$, 50%) и «хорошую» ($n=7$, 25%). При оценке динамики системного АД обращало на себя внимание снижение САД: в среднем по группе с 106,5±13,1 до 105±12,7 мм рт. ст. ($p<0,05$), ДАД с 73,8±6,1 до 71,2±6,1 мм рт. ст. ($p<0,001$), что не сопровождалось клинически значимыми побочными явлениями. Средняя ЧСС уменьшилась к 14 дню терапии NO с 80,5±7,2 до 79±7,2 уд./мин ($p<0,001$). Ключевые биохимические показатели крови, характеризующие состояние функции печени и почек, находились в диапазоне нормальных значений.

Таким образом, курсовая ингаляция NO в течение 14 дней у больных с легочной гипертензией различной этиологии приводила к субъективному улучшению самочувствия, увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению СДЛА по данным ЭхоКГ, уменьшению размеров как левых, так и правых камер сердца в группе ЛАГ-ВПС, сопровождалась повышением уровня метаболитов NO и в целом снижением вязкости крови.

Применение небиволола у больных с легочной артериальной гипертензией

По данным литературы опыт применения бета-блокаторов (β -АБ) при легочной гипертензии ограничен. В основном изучение влияния бета-блокаторов проводилось в экспериментальных работах на животных. Предпосылкой для таких работ стали данные о повышении активности симпато-адреналовой системы у больных с легочной гипертензией. Так Velez-Roa S. и соавт. показали значимое повышение активности симпатической нервной системы (СНС) у больных с ЛГ, при этом уровень активации СНС прямо коррелировал с функциональным классом сердечной недостаточности по классификации NYHA. В работе Usui S. и соавт. было выявлено увеличение концентрации норадреналина и ангиотензина II в плазме крови крыс примонокроталин-вызванной ЛГ. Эти данные подвели теоретическую базу под назначение β -АБ у больных с ЛГ, хотя необходимо учитывать и тот факт, что β -АБ обладают отрицательным влиянием на сократительную способность миокарда как левого, так и правого желудочков сердца, поэтому необходимо тщательное изучение пользы и риска от их назначения у больных с ЛГ. Так в работе Provencher S. и соавт. было показано увеличение толерантности к физической нагрузке при отмене бета-блокаторов у 10 больных с ЛГ вследствие портальной гипертензии. Влияние β -АБ на легочную вазоконстрикцию до конца не понятно. Несмотря на снижение активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензиновой систем у больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью [Henkens I.R., 2009, McGowan C.L., 2009], было показано, что агонисты β_2 -адренорецепторов вызывали увеличение эндотелий-зависимой дилатации легочных артериол в экспериментах на животных [Pourageaud F., 2005, Leblais V., 2008]. В то же время, в нескольких экспериментальных исследованиях был отмечен положительный эффект β -АБ у больных с ЛГ. Fujio H. и соавт. показали, что карведилол *in vitro* блокирует избыточную пролиферацию гладкомышечных клеток у больных с ИЛГ посредством блокады β -рецепторов и кальциевых каналов. Inoue M. и соавт. показали, что α -блокатор буназозин снижает систолическое давление в правом желудочке крыс примонокроталин-вызванной ЛГ. Usui S. и соавт. отметили увеличение выживаемости у крыс с вызванной

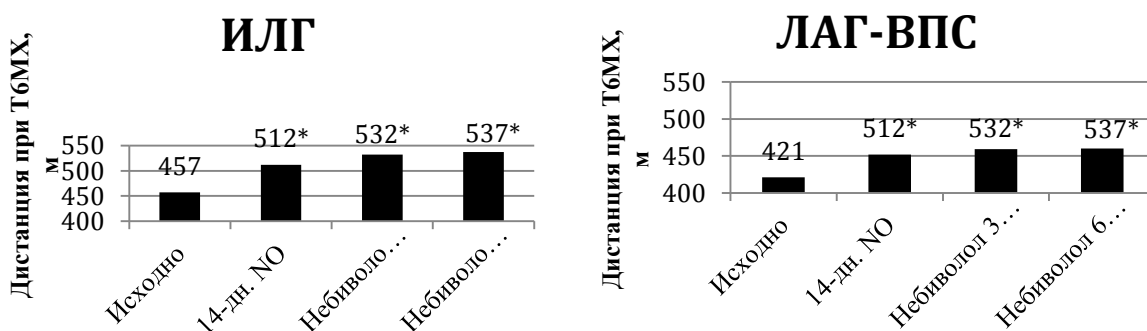
ЛГ при лечении карведилолом. В недавно опубликованной работе Vogaard H.J. и соавт. показали, что карведилол вызывал улучшение функции ПЖ и обратное ремоделирование ПЖ у крыс при экспериментальной ЛГ.

Влияние небиволола на клинично-функциональный статус больных с ЛАГ

12 пациентам с ИЛГ и 15 пациентам с ЛАГ-ВПС назначался небиволол в дозе 2,5-5 мг/сутки. Прием небиволола в течение 6 месяцев в группе ИЛГ и ЛАГ-ВПС приводил к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке уже к 3 месяцу терапии, причем этот эффект удерживался в течение последующих 3 месяцев (таблица №13 и рисунок №5).

Таблица № 13. Динамика Т6МХ при приеме небиволола у больных с легочной гипертензией различной этиологии

	ИЛГ		ЛАГ-ВПС	
	Δ, ср.	p	Δ, ср.	p
Исходно и 3 мес	59,5	<0,05	37,9	<0,001
Исходно и 6 мес	64,5	<0,05	39,4	<0,001
3 мес и 6 мес	5,0	НД	1,5	НД



* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Рисунок № 5. Динамика Т6МХ при приеме небиволола у больных с легочной гипертензией различной этиологии

Больше половины (62,5%) больных в группе ИЛГ и почти 2/3 (73%) больных отметили субъективное улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, увеличения толерантности к физической нагрузке. Число больных с исходным III ФК в группе ИЛГ снизилось с 5 (38%) до 3 (23%), а в группе ЛАГ-ВПС – с 4 (27%) до 3 (20%). Число больных с I-II ФК увеличилось с 8 (62%) до 10 (77%) в группе ИЛГ и с 11 (73%) до 12 (80%) в группе ЛАГ-ВПС.

Работы по изучению влияния β-АБ на функцию ПЖ, СДЛА, толерантность к физической нагрузке у больных с ИЛГ немногочисленны. Чазова И.Е. и соавт. показали, что 6 месячное применение карведилола у больных с ИЛГ приводит к достоверному увеличению толерантности к физической нагрузке и тенденции к увеличению выживаемости у больных с III-IV функциональным классом сердечной недостаточности по классификации NYHA. Эти данные согласуются с полученными нами результатами о положительном влиянии небиволола на толерантность к физической нагрузке. Больше половины (62,5%) больных в группе ИЛГ и почти 73% больных в группе ЛАГ-ВПС отметили субъективное улучшение самочувствия в виде уменьшения одышки, увеличения толерантности к физической нагрузке. Дистанция, проходимая за 6 минут в Т6МХ, на фоне 24-месячного приема небиволола достоверно увеличилась в группе ИЛГ через 3 и 6 месяцев на 59,5 м и 64,5 м, в группе ЛАГ-ВПС на 37,9 м и 39,4 метра, соответственно ($p < 0,05$).

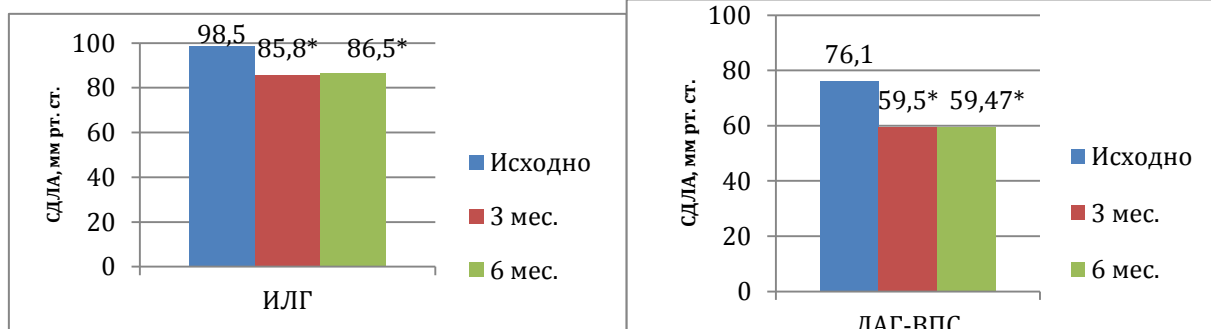
Влияние небиволола на уровень СДЛА и размеры камер сердца

Применение небиволола в течение 6 месяцев приводило к умеренному, но статистически значимому снижению СДЛА у больных как с ИЛГ, так и ЛАГ-ВПС через 3

мес, при этом уровень давления в легочной артерии удерживался на достигнутом уровне и через 6 месяцев приема небиволола (см. таблицу № 14 и рисунок №6).

Таблица № 14. Динамика СДЛА при приеме небиволола у больных с легочной гипертензией различной этиологии

	ИЛГ		ЛАГ-ВПС	
	Δ , ср.	p	Δ , ср.	p
Исходно и 3 мес	-8,25	<0,05	-23	<0,001
Исходно и 6 мес	-7,5	<0,05	-22	<0,001
3 мес и 6 мес	-0,75	НД	-1,0	НД



* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Рисунок № 6. Динамика СДЛА при приеме небиволола у больных с легочной гипертензией различной этиологии

При этом изменения левых, правых камер, аорты и легочной артерии изменялись незначительно при применении небиволола (таблица №15).

Таблица №15. Динамика размеров камер сердца через 3 и 6 мес назначения небиволола у больных с ИЛГ

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	p
ЛП, см	3,46±0,9	3,1±0,49	3,2±0,5	НД
КДР, см	4,37±0,57	3,95±0,83	4,2±0,56	НД
КСР, см	2,34±0,76	2,42±0,26	2,58±0,3	НД
Аорта, см	3,22±0,44	3,1±0,39	3,1±0,27	НД
ТМЖП, см	0,84±0,12	0,74±0,12	0,77±0,15	НД
ЗСЛЖ, см	0,84±0,11	0,79±0,11	0,83±0,16	НД
ЛА, см	3,34±0,86	3,4±0,7	3,38±0,72	НД
ТМ ПЖ, см	0,84±0,34	0,82±0,38	0,83±0,4	НД
ПЗР ПЖ, см	4,1±1,27	3,9±1,2	3,9±1,2	НД

Прием небиволола у больных с ИЛГ не приводил к статистически значимым изменениям как стороны левых, так и правых отделов сердца (таблица №15).

Таблица №16. Динамика размеров камер сердца через 3 и 6 мес назначения небиволола у больных с ЛАГ-ВПС

Параметр	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ЛП, см	4,19±1,3	4,03±1,29	4,0±1,3*
КДР, см	4,18±0,44	4,07±0,31	4,05±0,3*
КСР, см	2,88±0,5	2,77±0,46*	2,74±0,46*
Аорта, см	3,34±0,55	3,32±0,52	3,31±0,5*
ТМЖП, см	0,8±0,1	0,71±0,13*	0,69±0,1*
ЗСЛЖ, см	0,81±0,1	0,75±0,1*	0,71±0,13*
ЛА, см	2,84±0,34	2,73±0,26	2,73±0,26
ТМ ПЖ, см	0,74±0,13	0,65±0,14	0,62±0,11*
ПЗР ПЖ, см	4,27±1,59	3,97±1,37*	4,02±1,37*

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Размеры левого предсердия исходно и через 3 мес достоверно не отличались (4,19±1,3 см и 4,03±1,29 см, соответственно, p =НД), а через 6 мес статистически значимо

уменьшились по сравнению с исходным значением ($4,19 \pm 1,3$ см и $4,0 \pm 1,3$ см, соответственно, $p < 0,05$). КДР ЛЖ через 6 месяцев также значительно уменьшился ($4,18 \pm 0,44$ см и $4,05 \pm 0,3$ см, соответственно, $p < 0,05$); КСР ЛЖ значительно уменьшался уже через 3 месяца с последующим снижением через 6 месяцев ($2,88 \pm 0,5$ см исходно, $2,77 \pm 0,46$ см через 3 мес и $2,74 \pm 0,46$ см через 6 мес, $p < 0,05$); размеры аорты через 6 месяцев достоверно уменьшились с $3,4 \pm 0,55$ см до $3,32 \pm 0,52$ см. ТМЖП и ЗСЛЖ ЛЖ через 3 и 6 месяцев статистически значимо уменьшились ($0,8 \pm 0,1$ см и $0,81 \pm 0,1$ см исходно, $0,71 \pm 0,13$ см и $0,75 \pm 0,1$ см через 3 мес и $0,69 \pm 0,1$ см и $0,71 \pm 0,13$ см через 6 мес, соответственно, $p < 0,05$); размеры легочной артерии имели тенденцию к уменьшению, но различия не достигали статистически значимых значений ($2,84 \pm 0,34$ см, $2,73 \pm 0,26$ см и $2,73 \pm 0,26$ см, соответственно, $p > 0,05$); толщина миокарда ПЖ через 6 месяцев статистически значимо уменьшилась с $0,74 \pm 0,13$ см до $0,62 \pm 0,11$ см, соответственно, $p < 0,05$); передне-задний размер ПЖ уже через 3 мес достоверно снизился с $4,27 \pm 1,59$ см до $3,97 \pm 1,37$ см ($p < 0,05$), через 6 месяцев размеры ПЖ несколько увеличились по сравнению с 3 месяцами, но по сравнению с исходными данными различия оставались статистически значимыми ($4,27 \pm 1,59$ см исходно и $4,02 \pm 1,37$ см через 6 мес, $p < 0,05$).

В 2012 году So P. и соавт. опубликовали результаты самого крупного проспективного наблюдения по применению β -АБ у больных с легочной гипертензией. В исследование по типу случай-контроль было включено 94 пациента с ЛГ, медиана наблюдения составила 20 месяцев, 54% больных в группе 1 (без β -АБ) и 61% больных в группе 2 (бета-блокаторы) составили больные с ИЛГ, 46% и 48% больных с II и III ФК в первой группе и 43% и 54% - во второй. Исходно дистанция в Т6МХ было достоверно больше в первой группе (322 ± 131 метров) по сравнению со второй группой (239 ± 127 метров), при последующем наблюдении дистанция в Т6МХ увеличилась в обеих группах примерно на одинаковое количество метров (на 28 ± 75 метров в группе без β -АБ и на 26 ± 100 метров в группе β -АБ). Исходные показатели морфологических параметров левых и правых камер сердца не отличались между двумя группами, за время наблюдения показатели ремоделирования правого желудочка имели тенденцию к улучшению, но различия между группами не достигали достоверных значений. Исходно и по завершению исследования 80% и 39% больных проводилась катетеризация правых отделов сердца. За время наблюдения в обеих группах было зарегистрировано некоторое снижение уровня среднего ДЛА и легочного сосудистого сопротивления, при этом сердечный индекс увеличился больше в группе β -АБ (абсолютное увеличение на $0,9 \pm 0,4$ л/мин/м² и на $0,4 \pm 0,6$ л/мин/м² соответственно, $p = 0,027$). Такие показатели как общая смертность (19% и 23%), госпитализация из-за легочной гипертензии (29% и 34%) и правожелудочковая недостаточность (63% и 67%) в группе 1 и 2, соответственно, статистически значимо не отличались. Пропорция больных, принимавших диуретики, в конце исследования между группами не отличалась (58% и 54%, соответственно). В нашей работе уровень СДЛА по данным ЭхоКГ в обеих группах достоверно снижался уже через 3 месяца применения небиволола, однако более выражено это снижение отмечалось в группе ЛАГ-ВПС: так, через 3 и 6 месяцев СДЛА снизилось в группе ИЛГ в среднем на 12,7 и 12 мм рт. ст. ($p < 0,05$), в группе ЛАГ-ВПС – на 16,6 и 16,3 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно. Различия по СДЛА в обеих группах между 3 и 6 месяцами приема небиволола были статистически не значимы. Скорее всего, эти изменения вместе со снижением СДЛА обусловлены большим числом больных с обратимой легочной вазоконстрикцией в группе ЛАГ-ВПС, что еще раз подчеркивает значение небиволола как уникального β -АБ с дополнительными свойствами NO-обусловленной вазодилатации. Более выраженное влияние небиволола на показатели легочной гемодинамики как в группе ИЛГ, так в группе ЛАГ-ВПС в нашей работе по сравнению с исследованием So P. и соавт. может быть обусловлено как особенностями небиволола индуцировать продукцию NO, так и отличиями в структуре причин ЛГ. В отличие от работы So P и соавт. в нашем исследовании отсутствовали больные с ЛАГ на фоне ВИЧ (4%), болезнями соединительной ткани (8%), портальной

гипертензией (12%), в то время как больных с врожденными пороками сердца было существенно больше (63,4% против 11% в работе So P. и соавт.). Скорее всего, ЛАГ при ВИЧ и портальной гипертензии протекает более тяжело, поэтому в работе So P и соавт. в отличие от наших данных не было получено такого значительного улучшения морфологических изменений со стороны сердца и снижения СДЛА, особенно в группе ЛАГ.

DeMan F. и соавт. при изучении влияния β -АБ бисопролола на ремоделирование правого желудочка у крыс с монокроталин-индуцированной ЛГ показали замедление прогрессирования правожелудочковой недостаточности и частичное восстановление систолической и диастолической функции правого желудочка. Структурно-функциональные изменения сердца в группе ИЛГ в нашей работе были минимальными и не достигали статистически значимых изменений через 6 месяцев лечения небивололом. Вероятно, отсутствие достоверной динамики со стороны правых отделов сердца обусловлено коротким сроком применения небиволола. По аналогии с левожелудочковой сердечной недостаточностью, где эффективность применения β -АБ растет по мере утяжеления заболевания, при ИЛГ β -АБ через блокаду гиперактивации симпатoadреналовой системы могли бы увеличивать выживаемость этой тяжелой категории больных. В группе ЛАГ-ВПС прием небиволола оказывал более значимое положительное влияние на структурно-функциональные параметры как левых, так и правых отделов сердца.

Влияние небиволола на уровень вазоактивных медиаторов

У больных с ИЛГ прием небиволола не вызвал статистически значимых изменений вазоактивных медиаторов, отмечалась лишь тенденция к снижению уровня эндотелина-1 и тромбксана, увеличению уровня простаглицлина. В группе ЛАГ-ВПС (таблица №17) применение небиволола привело к статистически значимому снижению уровня тромбксана (232,6±68,45 пг/мл исходно, 144±54,1 пг/мл через 3 мес и 110,2±47,2 пг/мл через 6 мес, $p<0,05$) и увеличению уровня 6-кето-простаглицлина (317,7±98,85 пг/мл исходно, 864,4±82,6 пг/мл через 3 мес и 591,4±67,9 пг/мл через 6 мес, $p<0,05$).

Таблица №17. Динамика вазоактивных медиаторов через 3 и 6 мес приема небиволола у больных с легочной артериальной гипертензией

<i>ИЛГ</i>				
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Группа контроля
Эндотелин, пг/мл	2,89±1,41	2,44±0,97	2,52±1,17	1,11±0,32
Тромбксан В2, пг/мл	267,2±86,12	189,9±83,9	169,3±94	148,5±52,77
6-кето-простаглицлин, пг/мл	158,2±73,0	171,1±91,5	162,1±87,5	657,5±171,6
<i>ЛАГ-ВПС</i>				
Эндотелин, пг/мл	2,34±1,4	1,26±3,1	1,23±3,1	1,11±0,32
Тромбксан В2, пг/мл	232,6±68,5	144±54,1	110,2±47,2*	148,5±52,77
6-кето-простаглицлин, пг/мл	317,7±98,9	864,4±82,6	591,4±67,9*§	657,5±171,6

* - $p<0,05$ по сравнению с исходными данными; § - $p<0,05$ между 3 и 6 мес приема небиволола

Работ по влиянию β -АБ у больных с ЛГ на уровень эндотелина, тромбксана и простаглицлина нам найти не удалось. При изучении влияния карведилола [Saijonmaa O., 1997], пропранолола, метопролола и целипролола [Garlichs C.D., 1999] на эндотелиальной культуре клеток было выявлено снижение продукции эндотелина-1 (ЭТ-1), при этом подавление продукции ЭТ-1 не восстанавливалось ни после введения нитро-L-аргининметилэстеразы, ни после назначения индометацина, что указывает на NO и простаглицлин-независимые механизмы снижения концентрации ЭТ-1. В нашей работе у больных с ИЛГ прием небиволола не вызвал статистически значимых изменений вазоактивных медиаторов, отмечалась лишь тенденция к снижению уровня эндотелина и тромбксана, недостоверное увеличение уровня простаглицлина. Тогда как в группе ЛАГ-ВПС применение небиволола привело к статистически значимому снижению уровня

тромбоксана В2 и увеличению уровня 6-кето-простогландина. Отсутствие динамики вазоактивных медиаторов у больных с ИЛГ на фоне приема небиволола скорее всего связаны с высоким уровнем давления в легочной артерии и с необратимыми процессами ремоделирования сосудистой стенки.

Влияние небиволола на уровень нитратов и нитритов крови

Как видно из таблицы №18, на фоне приема небиволола в группе ИЛГ отмечалась тенденция к увеличению уровня метаболитов NO ($38,0 \pm 18,6$ мкмоль/мл исходно, $42,71 \pm 32,4$ мкмоль/мл через 3 мес и $38,0 \pm 24,3$ мкмоль/мл через 6 мес, соответственно), но различия не достигали достоверных значений ($p > 0,05$). В группе ЛАГ-ВПС через 3 месяца отмечалось статистически значимое повышение уровня метаболитов NO с последующим некоторым их снижением ($41,1 \pm 24,9$ мкмоль/мл исходно, $58,5 \pm 32,2$ мкмоль/мл через 3 мес и $49,6 \pm 31,2$ мкмоль/л через 6 мес, соответственно, $p < 0,05$).

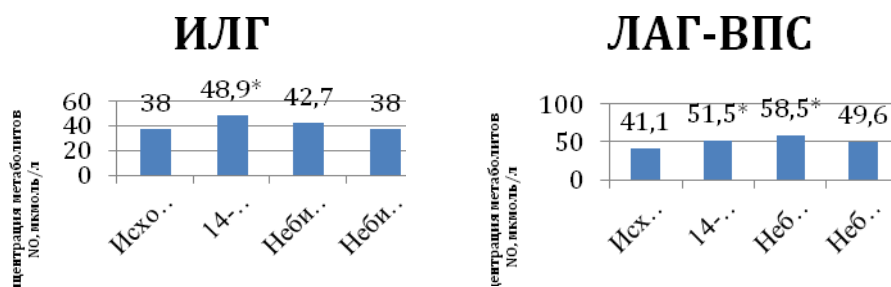
Таблица №18. Динамика нитратов/нитритов при приеме небиволола у больных с ЛГ различной этиологии

Нитраты/нитриты	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ИЛГ (n=12), мкмоль/мл	$38,0 \pm 18,6$	$42,71 \pm 32,4$	$38,0 \pm 24,3$
ЛАГ-ВПС (n=15), мкмоль/мл	$41,1 \pm 24,9$	$58,5 \pm 32,2^*$	$49,6 \pm 31,2$
Группа контроля (n=10)	$25,8 \pm 7,6$	-	-

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными

На рисунке №7 представлена динамика метаболитов NO (нитраты/нитриты) у больных с ЛГ различной этиологии.

Рисунок №7. Динамика метаболитов NO



* - $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем

Как видно из рисунка №7 после длительной ингаляции NO уровень нитратов и нитритов у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС достоверно повышался (до $48,9 \pm 26,6$ и $51,5 \pm 24,4$ мкмоль/л, $p < 0,05$). Уровень метаболитов NO у больных с ИЛГ вернулся к исходному уровню через 3 и 6 мес приема небиволола ($42,71 \pm 32,4$ и $38,0 \pm 24,3$ мкмоль/л, соответственно). Через 3 месяца приема небиволола уровень нитратов/нитритов у больных с ЛАГ-ВПС был даже выше, чем после длительной ингаляции NO и оставался достоверно выше исходного уровня ($58,5 \pm 32,2$ мкмоль/л), тогда как через 6 месяцев приема небиволола концентрация метаболитов NO в плазме крови практически вернулась к исходному уровню ($49,6 \pm 31,2$ мкмоль/л). Скорее всего, это связано с более выраженной и часто необратимой эндотелиальной дисфункцией у больных с ИЛГ и небольшой длительностью приема небиволола.

Влияние небиволола на показатели свертываемости крови

Небиволол оказывал положительное влияние на некоторые параметры вязкости крови как у больных с ИЛГ, так и у больных с ЛАГ-ВПС. Как видно из таблицы №19, у больных с ЛАГ-ВПС статистически значимо не менялся только гематокрит, тогда как показатели вязкости артериальной и венозной крови снижались, в то же время агрегация эритроцитов значимо увеличивалась.

Таблица №19. Динамика показателей вязкости крови при назначении небиволола у больных с ЛАГ-ВПС

	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Гематокрит, %	50,8±4,1	50,3±4,6	51,6±4,1
Вязкость артериальной крови, сПз	5,3±0,4	4,88±0,43*	4,85±0,6*
Вязкость венозной крови, сПз	28,7±5,5	24,5±4,9*	26,9±4,9
Агрегация эритроцитов, сПз	5,34±0,8	5,4±1,02	5,85±0,97*
Вязкость плазмы, сПз	1,52±0,11	1,52±0,11	1,7±0,14*§

* - $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; § - $p < 0,05$ между 3 и 6 мес приема небиволола

У больных в группе ИЛГ гематокрит, вязкость артериальной и венозной крови, плазмы статистически значимо снижались (таблица №20).

Таблица №20. Динамика показателей вязкости крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ

	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
Гематокрит, %	51,8±5,6	49,3±5,6*	47,96±6,3*
Вязкость артериальной крови, сПз	5,77±1,11	4,84±0,69*	4,16±0,92*§
Вязкость венозной крови, сПз	30,5±7,9	26,5±6,5*	27,4±6,9*
Агрегация эритроцитов, сПз	5,21±0,9	5,02±0,86	4,38±0,97*§
Вязкость плазмы, сПз	1,58±0,08	1,44±0,12*	1,38±0,15*

*- $p < 0,05$ по сравнению с исходными данными; § - $p < 0,05$ между 3 и 6 мес приема небиволола

На рисунках 8 – 12 показана динамика показателей вязкости крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС.

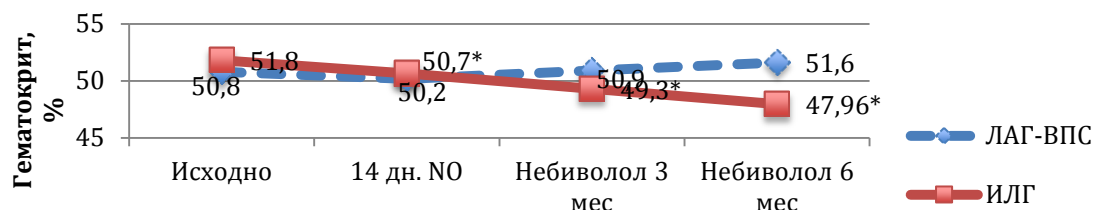


Рисунок № 8. Динамика гематокрита крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

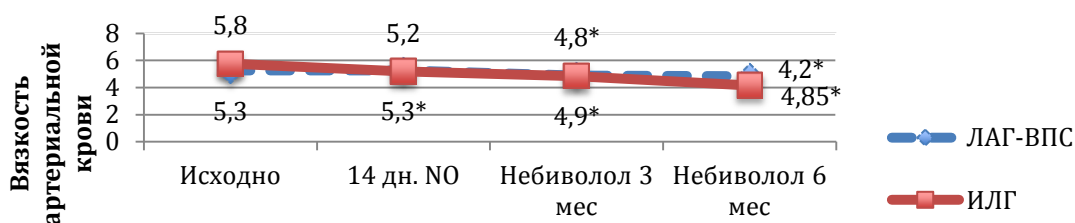


Рисунок № 9. Динамика вязкости артериальной крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

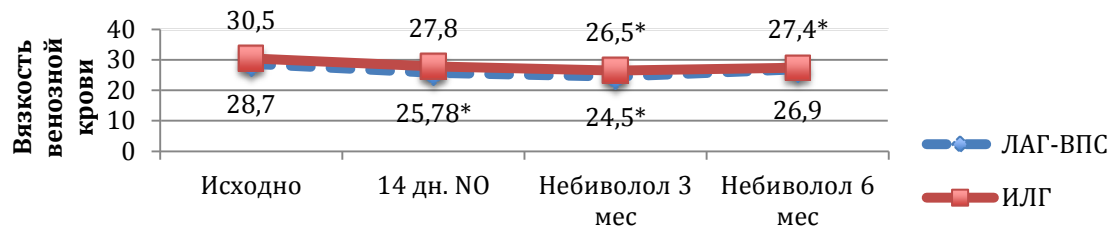


Рисунок № 10. Динамика вязкости венозной крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

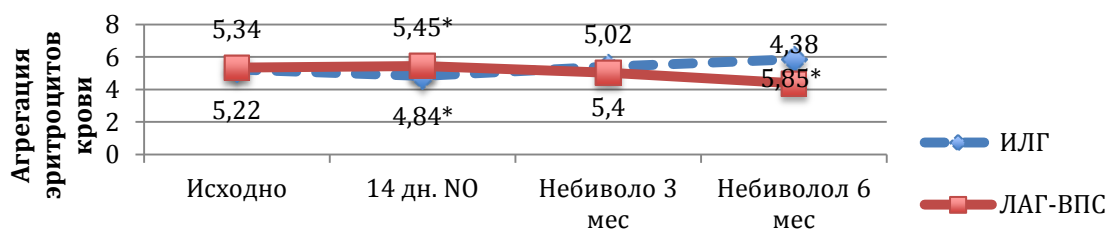


Рисунок № 11. Динамика агрегации эритроцитов крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

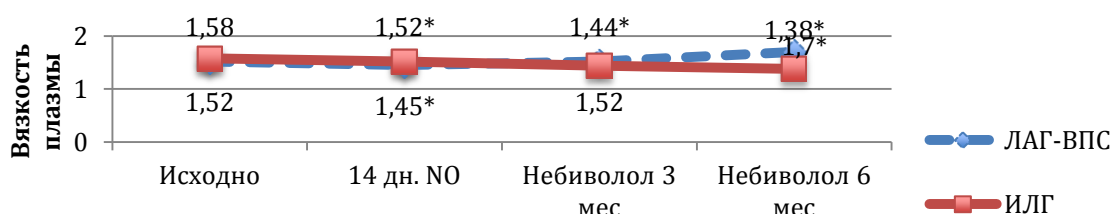


Рисунок № 12. Динамика вязкости плазмы крови при назначении небиволола у больных с ИЛГ и ЛАГ-ВПС

Нам не удалось найти работ, в которых бы изучалось влияние бета-блокаторов на вязкость крови у больных с ЛГ. В работе Задюченко В.С. и соавт. было показано достоверное снижение спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов у больных с артериальной гипертензией при применении небиволола, при этом вязкость крови значимо не изменялась. В исследованиях *in vitro* было показано, что небиволол, пропранолол и карведилол ингибируют как АДФ-, так и коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, хотя эффект небиволола был существенно больше выражен и исчезал после ингибирования eNOS [Falciani M., 2001]. Более того, небиволол вызывал достоверное снижение среднего объема тромбоцитов и уровня sP-селектина плазмы, приводил к положительной модификации гемостатического и фибринолитического статуса [Celik T., 2009, Tarighi S., 2007], включая снижение уровня фибриногена плазмы, активатора ингибитора-1, гомоцистеина и эндотелина-1 [Vyssoulis G.P., 2004]. В нашей работе при назначении небиволола в группе ИЛГ статистически значимо не менялся только гематокрит, тогда как показатели вязкости артериальной и венозной крови снижались, а агрегация эритроцитов значимо увеличивалась. В группе ЛАГ-ВПС гематокрит, вязкость артериальной и венозной крови, агрегация эритроцитов статистически значимо снижались.

Безопасность применения небиволола у больных с легочной гипертензией различной этиологии

За время наблюдения не было отмечено клинически значимых побочных эффектов как в группе ИЛГ, так и в группе ЛАГ-ВПС; случаев досрочного прекращения приема или отмены небиволола зарегистрировано не было. Все больные хорошо переносили прием препарата.

Таким образом, 24-недельный прием небиволола в суточной дозе 5 мг/сутки у больных с легочной гипертензией различной этиологии приводил к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке и снижению СДЛА, изменениям вязкости крови; у больных с ЛАГ-ВПС на фоне лечения небивололом достоверно улучшались структурно-функциональные параметры правых и левых отделов сердца, снижался уровень тромбоксана и простагландина, увеличивался уровень метаболитов NO.

Таким образом, в нашей работе было выявлено, что 2-х недельный курс ингаляционного NO в дозе 20 ppm в течение 4 часов в сутки приводит к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению давления в легочной артерии, уменьшению размеров полостей сердца, увеличению содержания NO в

выдыхаемом воздухе и улучшению реологических свойств крови, увеличению уровня 6-кето-простагландина в группе ЛАГ-ВПС и снижению уровня тромбксана В2 в группе ЛАГ-ВПС; последующий 24-недельный прием небиволола в суточной дозе 5 мг/сутки у больных с легочной гипертензией различной этиологии приводил к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке и снижению СДЛА, изменениям вязкости крови; у больных с ЛАГ-ВПС на фоне лечения небивололом достоверно улучшались структурно-функциональные параметры правых и левых отделов сердца, снижался уровень тромбксана и увеличивался уровень простагландина и метаболитов NO.

ВЫВОДЫ

1. Применение ингаляции оксида азота в течение 2х недель у больных с идиопатической легочной гипертензией и с легочной гипертензией вследствие врожденных пороков сердца приводит к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению давления в легочной артерии, уменьшению размеров полостей сердца и улучшению реологических свойств крови. Отмечена хорошая переносимость, серьезных нежелательных явлений не было.
2. Применение 2х недельной ингаляции оксида азота у больных с легочной гипертензией различной этиологии приводит к статистически значимому повышению уровня 6-кето-простагландина в группе с идиопатической легочной гипертензией и достоверному снижению уровня тромбксана-В2 в группе с легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца.
3. Применение небиволола в течение 6-ти месяцев у больных с легочной гипертензией различной этиологии приводит к статистически значимому увеличению толерантности к физической нагрузке, снижению систолического давления в легочной артерии и улучшению реологических свойств крови.
4. У больных с идиопатической легочной гипертензией при 6-ти месячном приеме небиволола не отмечается статистически значимы структурных изменений ЭхоКГ-параметров сердца, содержания в крови вазоактивных медиаторов (эндотелина-1, тромбксан В2 и 6-кето-простагландин) и уровня метаболитов оксида азота.
5. Применение небиволола в течение 6-ти месяцев у больных с легочной артериальной гипертензией при врожденных пороках сердца сопровождается снижением давления в легочной артерии, улучшением структурных ЭхоКГ-параметров правых и левых отделов сердца, снижением уровня тромбксана, увеличением уровня простагландина и метаболитов оксида азота.
6. 6-ти месячный прием небиволола в целом хорошо переносится больными, серьезных нежелательных явлений, клинически значимого снижения системного артериального давления и эффекта отмены отмечено не было.

Практические рекомендации:

1. Применение 2-х недельной ингаляции оксида азота в дозе 20 ppm в течение 4 часов в сутки рекомендуется пациентам с ИЛГ и ЛАГ-ВПС для увеличения толерантности к физической нагрузке, снижения давления в легочной артерии, обратному ремоделированию сердца и улучшению реологических свойств крови.

2. Можно рекомендовать назначение небиволола после курса 2-х недельной ингаляции оксида азота больным с легочной гипертензией различной этиологии для улучшения структурно-функциональных параметров правых и левых отделов сердца, снижения уровня тромбксана и увеличения уровня простагландина, метаболитов NO.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

- 1) Ингаляционный оксид азота у пациентов с идиопатической легочной гипертензией: результаты пилотного исследования. Коносова И.Д., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Системные гипертензии, 2012; 1: 51 – 53.

- 2) Применение небиволола у пациентов с идиопатической легочной гипертензией: результаты пилотного исследования. Коносова И.Д., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Терапевтический архив, 2012; 12: 49 – 53.
- 3) Современные подходы к медикаментозному лечению легочной гипертензии. Коносова И.Д., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Consillium medicum, 2003; 5 (5): 293 – 300.
- 4) Использование оксида азота у больных с легочной гипертензией. Матвиенко О.О., Коносова И.Д., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Фарматека, 2009; 12 (186): 70 – 72.