

ДАДАЧЕВА ЗАИРА ХАДЖИМУРАДОВНА

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ СИЛДЕНАФИЛОМ В
РАЗЛИЧНЫХ ДОЗОВЫХ РЕЖИМАХ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЕ СОПРЯЖЕНИЕ, СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ
СОСТОЯНИЕ ПРАВЫХ И ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И ИХ
ВЗАИМОСВЯЗЬ У БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.01.05 – кардиология

14.01.13 лучевая диагностика и лучевая терапия

А в т о р е ф е р а т

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва-2018

Работа выполнена в отделе гипертонии и отделении ультразвуковой диагностики НИИ клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Доктор медицинских наук,
профессор

Саидова Марина Абдулатиповна

Официальные оппоненты:

Моисеева Ольга Михайловна – доктор медицинских наук, заведующая научно-исследовательским отделом некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.И. Алмазова» Минздрава России.

Седов Всеволод Парисович - доктор медицинских наук, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный Медицинский Исследовательский Центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «7» июня 2018 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 на базе ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, <http://cardioweb.ru>.

Автореферат разослан _____ 2018 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Сергиенко Игорь Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Легочная гипертензия (ЛГ) - тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, для диагностики которого успешно применяется эхокардиография (ЭхоКГ) как с целью выявления степени ЛГ, так и проведения дифференциально-диагностического поиска, оценки тяжести заболевания [Саидова М.А., 2016]. При прогрессировании ЛГ нарушается функция не только правого желудочка (ПЖ), но и левого желудочка (ЛЖ). В этом аспекте особый интерес представляет изучение сердечно-сосудистого (СС) сопряжения, под которым понимают взаимодействие желудочков сердца с артериальной системой. Большинство исследований в англоязычной литературе описывают взаимодействие ЛЖ и сосудов большого круга кровообращения («ventricular-vascular coupling» или «arterial-ventricular interaction»). К сожалению, проблема СС-сопряжения у пациентов с ЛГ мало изучена, имеется очевидный дефицит исследований, посвященных особенностям взаимодействия правого и левого желудочков сердца при ЛГ различной этиологии.

В настоящее время возможности лечения больных с ЛГ значительно улучшились за счет внедрения в клиническую практику препаратов, воздействующих на мишени патогенеза заболевания. Силденафил является единственным ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), одобренным Фармкомитетом РФ для лечения этой категории больных [Дадачева З.Х., 2015, Мартынюк Т.В., 2015]. В исследовании SUPER-1 силденафил в дозах 20, 40 и 80 мг X 3 раза в сутки существенно улучшал переносимость физических нагрузок по данным теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и ключевые гемодинамические параметры у больных с идиопатической ЛГ (ИЛГ), легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) на фоне системных заболеваний соединительной ткани и ЛАГ после хирургической коррекции системно-легочных шунтов [GalieN., Ghofrani H.A., 2005]. Однако оценке влияния силденафила на процессы ремоделирования сердца при ЛГ посвящены малочисленные работы. У больных неоперабельной хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) клиническая

эффективность силденафила изучалась в пилотных работах и рандомизированном исследовании [Reichenberger F1, Voswinckel R, 2007].

Таким образом, изучение структурно-функционального состояния и взаимосвязи правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистого сопряжения ЛЖ и аорты с помощью современных ЭхоКГ технологий, а также оценка эффективности применения силденафила при ЛГ различного генеза являются актуальными с научной и практической точки зрения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ Изучить влияние терапии силденафилом в различных дозовых режимах на клинико-функциональный и гемодинамический статус больных с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией, а также его влияние на структурно-функциональное состояние и взаимосвязь правых и левых отделов сердца, сердечно-сосудистое сопряжение ЛЖ и аорты

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценить структурно-функциональное состояние и взаимосвязь правых и левых отделов сердца у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.
2. Изучить сердечно-сосудистое сопряжение левого желудочка и аорты у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.
3. Оценить показатели жесткости левого желудочка и аорты по данным ЭхоКГ у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.
4. Оценить эффективность терапии силденафилом в различных дозовых режимах на клинико-функциональный, гемодинамический и нейрогуморальный статус у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.
5. Изучить динамику сердечно-сосудистого сопряжения левого желудочка и аорты, структурно-функционального состояния и взаимосвязи левого и правого отделов сердца, в результате терапии силденафилом в различных дозовых режимах в зависимости от клинико-функционального, гемодинамического и нейрогуморального статуса пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.

Научная новизна. В исследовании впервые с помощью современных методов ЭхоКГ проведен сравнительный анализ структурно-функционального состояния и взаимосвязи правых и левых отделов сердца у больных с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ. Впервые при определении СС сопряжения ЛЖ и аорты установлен вклад повышенной жесткости ЛЖ (E_s) в изменении гемодинамического профиля больных с ЛГ. С помощью корреляционного анализа установлено, что увеличение жесткости ЛЖ у пациентов с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ отражает ухудшение систолической функции ПЖ, а также динамику дилатации правых камер сердца.

Впервые у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ при сопоставлении рассчитанной с помощью ЭхоКГ величины ЛСС с данными КПОС по методу Бленда-Альтмана показана высокая надежность неинвазивной оценки.

Показаны позитивные эффекты 16-недельной терапии силденафилом в различных дозовых режимах на клинико-функциональный, гемодинамический статус по данным ЭхоКГ и катетеризации правых отделов сердца (КПОС), а также показатели ремоделирования сердца и СС сопряжение, уровни вазоактивных медиаторов у пациентов с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ.

Практическая значимость. В результате исследования выявлены сходные изменения структурно-функционального состояния правых и левых отделов сердца, их взаимосвязи у больных с ИЛГ и неоперабельной формой ХТЭЛГ при сопоставимой степени ЛГ. Впервые у больных с ЛГ применена методика определения СС как отношения жесткости ЛЖ (E_s) и аорты (E_a), определено снижение этого показателя за счет значительного повышения жесткости ЛЖ. Установлена высокая надежность ЭхоКГ в определении величин ключевых показателей гемодинамики, таких как среднее давление в легочной артерии (срДЛА) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС).

У больных с ИЛГ показано сопоставимое положительное влияние суточных доз 60 мг и 240 мг на клинико- функциональный и гемодинамический статус, а также показатели ремоделирования сердца и СС сопряжения.

У больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ дозовый режим 240мг/сутки в сравнении с 60мг/сутки оказал более выраженное влияние на дистанцию в Т6МХ (+113 м и +54 м соответственно), способствовал достоверному улучшению показателей, характеризующих ремоделирование сердца: улучшение индекса эксцентричности (ИЭ), уменьшение степени трикуспидальной регургитации (ТР) и толщины передней стенки правого желудочка (ТПСПЖ), что позволяет рекомендовать указанный режим титрации у данной категории больных.

Положения выносимые на защиту.

1. ИЛГ и ХТЭЛГ сопоставимой тяжести приводит к сходным изменениям ремоделирования правых и левых отделов сердца и характеризуется увеличением конечно-систолической жесткости ЛЖ.
2. Силденафил в течение 16 недель терапии позитивно влияет на функциональный статус, гемодинамический и нейрогуморальный статус у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.
3. Различные дозовые режимы силденафила (60 и 240 мг) у пациентов с ИЛГ являются сопоставимыми. У пациентов с ХТЭЛГ обосновано применение суточной дозы 240 мг.
4. При использовании разработанного алгоритма постепенной титрации силденафила, удается осуществить титрацию препарата до максимальной дозы 240 мг/сутки.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по изучаемой проблеме, на основании которого написан обзор. Совместно с научными руководителями была поставлена цель исследования, для ее достижения определены задачи и выбраны методы их решения. Разработан протокол исследования ЭхоКГ, включающий расчет показателей СС сопряжения ЛЖ и аорты, и оценку жесткости ЛЖ и аорты. Соискатель самостоятельно проводила ЭхоКГ, оформляла протоколы исследований, рассчитывала показатели, осуществляла наблюдение за

пациентами в динамике, вела всю первичную медицинскую документацию, создавала электронную базу данных. У всех включенных пациентов соискателем произведен забор крови с дальнейшим центрифугированием и хранением в морозильной камере. После статистической обработки материала результаты проанализированы и сопоставлены с данными литературы. Соискателем сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации, внедренные в практику НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные теоретические и практические данные внедрены в научную и практическую работу отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, отдела гипертензии, отдела ультразвуковых методов исследования НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» МЗ РФ.

Апробация диссертации. Диссертационная работа апробирована на заседании Ученого совета НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ Кардиологии» Минздрава России 31 мая 2016 года. Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе, 8 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией для опубликования материалов диссертаций. Основные результаты диссертации представлены на международных и российских конференциях: 24-ая Европейская конференция по гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Афины, 2014), II Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2014), Российский национальный конгресс кардиологов (Москва, 2015г), 25-ая Европейская конференция по гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2015), 25-й Международный конгресс Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015), III Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2015), IV Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2016).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 141 странице машинописного текста. Работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, раздела собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация содержит 45 таблицу и 23 рисунка.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 57 пациентов с ЛГ обоего пола, из них 29 (50,8%) пациентов с ИЛГ (2 мужчины и 27 женщин) в возрасте от 19 до 62 лет; 27 (47,6%) пациентов с ХТЭЛГ (9 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 20 до 63 лет. Пациенты были сопоставимы по ФК, дистанции в Т6МХ, длительности периода от дебюта 1-х симптомов, у всех пациентов проба на вазореактивность была отрицательной.

Критериями включения пациентов в исследование были: возраст > 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или ХТЭЛГ (неоперабельная форма); оценка гемодинамических параметров по данным КПОС в течение последних 3 мес.; отрицательная ОФП; ФК II-IV; прием стандартной лекарственной терапии ЛГ в течение последних 3 мес.; стабильное течение заболевания на фоне проводимой терапии.

Критериями исключения являлись: возраст < 18 лет; другие формы ЛГ ; АГ или систолическое артериальное давление (САД) < 90 мм рт.ст.; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

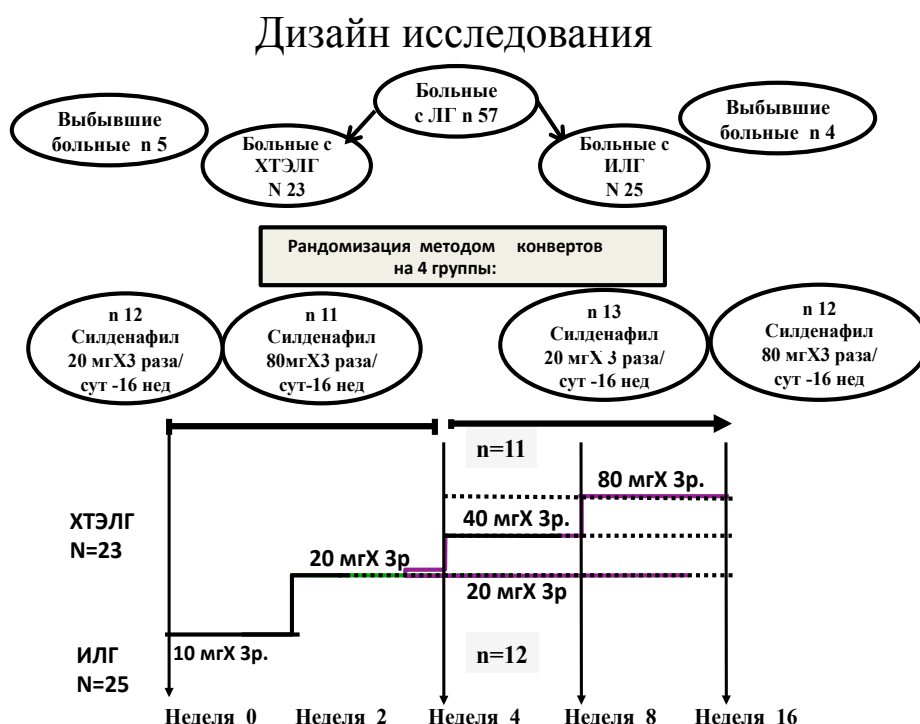


Рисунок 1. Дизайн исследования

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в 2D режиме и датчика 4V-D для регистрации изображений в 3D режиме.

Расчет давления в ЛА. Расчет СДЛА проводился при помощи формулы: $СДЛА = мГДсТК + P_{ПП}$, где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане (ТК), $P_{ПП}$ – давление в правом предсердии [Hatle L.; 1981, Yock P.G.; 1984]. Для расчета срДЛА использовалась формула: $срДЛА = срГДсТК + P_{ПП}$, где срГДсТК – средний систолический градиент на ТК [Aduen J.F.; 2009].

Определение давления в правом предсердии (ПП) проводилось с помощью оценки диаметра нижней полой вены и ее коллабирование на вдохе. Расчет диастолического ДЛА (ДДЛА) проводился по формуле: $ДДЛА = (3 \times срДЛА - СДЛА)/2$, полученной путем преобразования формулы $срДЛА = (СДЛА +$

2хДДЛА)/3 [Rudski L.G.; 2010]. Давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) было рассчитано с использованием формулы Nagueh: $ДЗЛА = 1,24 \times E/E' + 1,9$, где E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, по данным импульсно-волновой доплерографии, E' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) [Nagueh S.F.; 1997].

Оценка систолической функции ПЖ и ЛЖ. Для оценки систолической функции ПЖ в 2D режиме использовались показатели систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE) и фракционного изменения площади (FAC). Для оценки систолической функции ЛЖ использовались следующие показатели: ФВ, которая рассчитывалась по методу Симпсона в 2D режиме; УО, для расчета которого использовалась формула: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r – радиус (1/2 диаметра) выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), VTI – интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ; СВ, для расчета которого использовалась формула: $СВ = УО \times ЧСС$, где ЧСС – частота сердечных сокращений.

Оценка диастолической функции ПЖ и ЛЖ. Для оценки диастолической функции ПЖ и ЛЖ использовались показатели транстрикуспидального и трансмитрального потока (соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения E/A) и ТМД (скорость раннего диастолического наполнения (E'), соотношение E/E').

Сердечно-сосудистое сопряжение. Для расчета СС сопряжения использовалась формула: $СС \text{ сопряжение} = E_a/E_s$, где E_a - эффективная артериальная жесткость, E_s – конечно-систолическая жесткость желудочков [Chen С.Н.; 1998, Chantler P.D.; 2008]. Показатели E_a и E_s рассчитывались следующим образом: $E_a = КСД/УО$, $E_s = КСД/КСО$, где КСД – конечно-систолическое давление, КСО – конечно-систолический объем. Расчет КСД проводился по формуле: $КСД = 0,9 \times САД$, где САД – систолическое артериальное давление [Kelly R.P.; 1992].

Легочное сосудистое сопротивление Расчет ЛСС проводился по формуле:
$$\text{ЛСС} = 80 \times (\text{срДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$$
 (СВ рассчитывался для ПЖ).

Катетеризация правых отделов сердца. КПОС проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Во время процедуры проводилась прямая манометрия с определением давления в ПП, ПЖ, ЛА и ДЗЛА с применением катетера Сван-Ганца и расчет показателей СВ, УО и ЛСС.

Тест 6-минутной ходьбы. По результатам теста оценивалась пройденная дистанция и степень выраженности одышки по 10-балльной шкале Борга.

Лабораторная диагностика. Уровень NT-proBNP определяли электрохемилюминисцентным методом на анализаторе Elecsys 2010 (Roche, Швейцария), уровень эндотелина-1 - методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием диагностических наборов Biomedica (Германия), уровень норадреналина - на приборе ESA Coulochem III (ESA Biosciences, Inc., США). Определение метаболита NO (NO₃) проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на хроматографе фирмы Shimadzu (Япония). Уровень метаболитов простаглицлина тромбоксан В2 и 6-кето-простаглицлин F1 α определяли методом твердофазного ИФА с использованием реактивов фирмы Assay Designs (США).

Статистическая обработка данных. Для оценки различий между группами и подгруппами внутри групп использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). Для определения степени выраженности взаимосвязи показателей использовался коэффициент корреляции Спирмена. Анализ сопоставления данных, полученных при ЭхоКГ и КПОС, проводился по методу Бленда-Альтмана.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Группы пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ были сопоставимы по ФК, Т6МХ, степени одышки по шкале Борга (таблица 1).

Таблица 1. Исходная характеристика функционального статуса больных с ЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=29)	Группа ХТЭЛГ (n=28)	p
ФК (ВОЗ), [x]	2,85±0,6	3±0,4	>0,05
Т6МХ, метры	329±106	319,4±100	>0,05
Одышка по Боргу, баллы	3,1±1,2	3,5±0,9	>0,05

При сравнении основных ЭхоКГ-параметров ремоделирования сердца у пациентов обеих групп отмечены такие изменения как гипертрофия и дилатация ПЖ с признаками его перегрузки объемом и давлением, уменьшение объема ЛЖ, дилатация ствола ЛА и ее ветвей (таблица 2).

Таблица 2. Параметры эхокардиографии больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28	КГ, n= 22
СПП, см	23,4±7,07*	23,9±6,95*	12±1,56
ПЗР ПЖ, см	3,82±0,64*	3,71±0,62*	2,4±0,22
БР ПЖ, см	4,81±0,66*	4,75±0,55*	3,4±0,21
ВТПЖ прокс., см	4,07±0,65*	3,94±0,47*	3,2±0,54
СПЖ диаст., см	29,3±6,73*	30,22±5,9*	16±2,44
ТПСПЖ, см	0,71±0,13*	0,69±0,11*	0,1±0,07
КДРЛЖ, см	3,86±0,64*	3,98±0,65*	4,6±0,36
ИЭ ЛЖ	1,46±0,30*	1,42±0,25*	1,01±0,03
КСО ЛЖ, мл	21,5±5,47*	24,5±8,84*	41±5,12
КДО ЛЖ, мл	61,4±17,7*	64,2±19,8*	98±22,7
ЛА ствол, см	3,26±0,63*	3,05±0,35*	2,0±0,54

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с КГ, ^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ

При расчете параметров внутрисердечной гемодинамики методом ЭхоКГ у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ отмечено значительное повышение ДЛА по сравнению с контрольной группой (КГ). Впервые у пациентов с ЛГ неинвазивно проводилось определение ЛСС и ДЗЛА (таблица 3).

Таблица 3. Внутрисердечная гемодинамика по данным доплерэхокардиографии у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28	КГ, n=22
ТК нед-ть, степень	2,2±0,73*	2,2±0,63*	1±0,7
СДЛА, мм.рт.ст.	89,3±19,5*	91,2±18,8*	22,5±3,46
срДЛА, мм.рт.ст.	55,1±14,9	55,4±9,53	<18
ДЗЛА, мм рт.ст.	8,1±1,5	7,64±1,74	<10
ЛСС, дин *сек/см ⁵	1208,7±638,2*	1153,8±424,6*	<240
УО ЛЖ, мл	45,4±10,7*	46,9±12,2*	65,1±4,3

УО ПЖ, мл	49,9±16,6*^	60,8±11,8*^	64,1±4,9
-----------	-------------	-------------	----------

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с КГ, ^ по сравнению групп ИЛГ с ХТЭЛГ

Показатели жесткости левого желудочка, аорты, сердечно-сосудистого сопряжения левого желудочка и аорты.

Впервые у пациентов с ЛГ изучались показатели жесткости аорты (Еа), жесткости ЛЖ (Еs), СС сопряжения ЛЖ и аорты. Еа в группах ИЛГ и ХТЭЛГ было выше, чем в КГ, но находилось в пределах нормальных значений. В обеих группах отмечалось повышение значения Еs и снижение СС сопряжения по сравнению с КГ (таблица 4).

Таблица 4. Показатели сердечно-сосудистого сопряжения ЛЖ.

Переменная	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28	КГ, n=22
Еа	2,16±0,42*	2,17±0,51*	1,66±0,15
Еs	4,72±0,98*	4,59±1,25*	2,6±0,25
СС сопряжение ЛЖ	0,47±0,11*	0,48±0,13*	0,64±0,05

Примечание: * $p < 0.05$ по сравнению с КГ.

Изменение жесткости аорты и ЛЖ, СС сопряжения при ЛГ различной этиологии и их соответствие выраженности ремоделирования сердца, подтверждено выявленными корреляциями (таблица 5).

Таблица 5. Корреляционные связи между Еs и параметрами структурно-функционального состояния сердца у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.

Переменная	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28
СДЛА, мм.рт.ст.	$r=0,61, p<0,05$	$r=0,44, p<0,05$
КДР ЛЖ, см	$r=-0,57, p<0,05$	$r=-0,61, p<0,05$
ВТЛЖ, см	$>0,05$	$r=-0,75, p<0,05$
УО ЛЖ, мл	$r=-0,52, p<0,01$	$r=-0,51, p<0,05$
КДО ЛЖ, мл	$r=-0,58, p<0,05$	$r=-0,88, p<0,05$
КСО ЛЖ, мл	$r=-0,89, p<0,05$	$r=-0,90, p<0,05$
ИЭ ЛЖ	$r=0,42, p<0,05$	$r=0,75, p<0,05$
СПП, см	$r=0,42, p<0,05$	$>0,05$
ПЗР, см	$r=0,54, p<0,05$	$r=0,44, p<0,05$
ФАС, ПЖ см	$r=-0,43, p<0,05$	$r=-0,59, p<0,05$
ТАРСЕ, ПЖ см	$r=-0,36, p<0,05$	$r=-0,58, p<0,01$

Увеличение жесткости ЛЖ у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ отражало ухудшение систолической функции ПЖ, а также возрастание размеров и объемов камер сердца (таблица 6).

Таблица 6. Корреляционные связи между СС сопряжением ЛЖ и аорты и параметрами структурно-функционального состояния сердца у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.

Переменная	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28
КДР ЛЖ, см	>0,05	r=0,32, p<0,05
ВТЛЖ, см	>0,05	r=0,45, p<0,05
УО ЛЖ, мл	r=-0,43, p<0,05	>0,05
КДО ЛЖ, мл	>0,05	r=0,55, p<0,05
КСО ЛЖ, мл	r=0,55, p<0,01	r=0,66, p<0,01
ИЭ, ЛЖ	>0,05	r=-0,45, p<0,05

Наиболее тесная связь обнаружена в обеих группах больных с показателем КСО.

Сравнительная оценка показателей центральной гемодинамики по данным КПОС и ЭхоКГ.

Исходно больные ИЛГ и ХТЭЛГ характеризовались выраженным повышением ДЛА, что было подтверждено результатами КПОС. У всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (срДЛА \geq 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст.). Больные обеих групп были сопоставимы по уровню СДЛА и срДЛА, СВ и СИ, ЛСС (таблица 7). Исключение составило ДДЛА, которое в группе ИЛГ оказалось выше ($38,3 \pm 13,7$ мм рт.ст.), чем в группе ХТЭЛГ ($31,5 \pm 8,9$ мм рт.ст., p<0,05).

Таблица 7. Исходная характеристика гемодинамики пациентов ИЛГ, ХТЭЛГ по данным КПОС.

Переменная	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28
СДЛА, мм.рт.ст.	82,5 \pm 21,7	84,9 \pm 18,6
ДДЛА, мм.рт.ст.	38,3 \pm 13,7*	31,5 \pm 8,9
срДЛА, мм.рт.ст.	49,4 \pm 16,4	51,7 \pm 10,2
СВ, КПОС, л/мин	3,2 \pm 0,77	3,5 \pm 0,82
СИ, л/мин/м ²	1,86 \pm 0,56	1,96 \pm 0,53
УО, мл.	45,03 \pm 14,6	50,1 \pm 14,2
ДПП, мм.рт.ст.	9,65 \pm 5,1	8,85 \pm 3,79
ЛСС, дин*сек/см ⁵	1315 \pm 680	1181 \pm 4,73
ДЗЛА, мм.рт.ст.	6,34 \pm 2,8*	4,96 \pm 2,04
SvO ₂ , %	56,1 \pm 9,64	55,6 \pm 8,7

Примечание: * p<0.05 по сравнению с группой ИЛГ

При корреляционном анализе между жесткостью ЛЖ (Es) и гемодинамическими параметрами выявлены достоверные связи между Es и СДЛА (таблица 8).

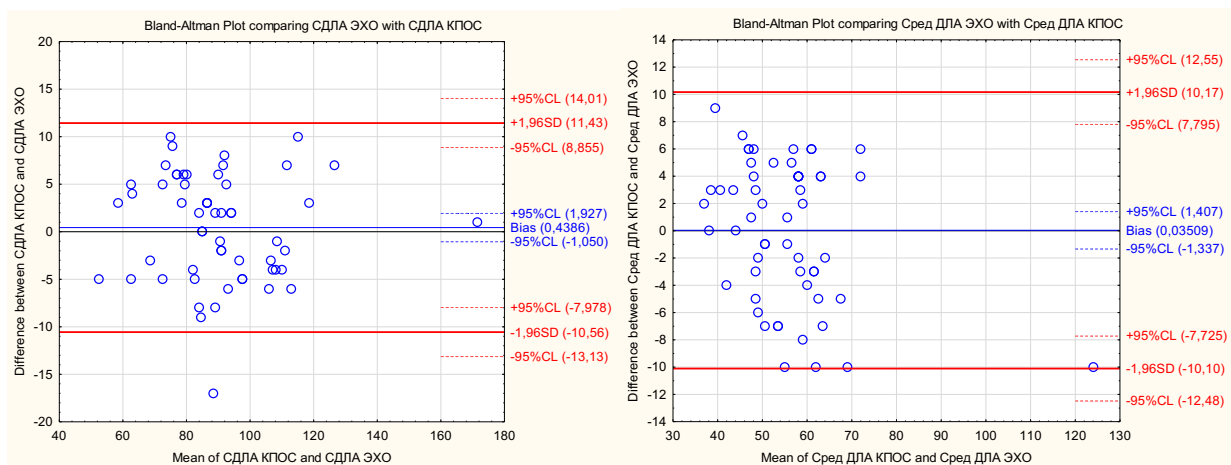
Таблица 8. Корреляционные связи между показателями центральной гемодинамики по данным КПОС и жесткостью ЛЖ у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ

Переменная	Группа ИЛГ, n=29	Группа ХТЭЛГ, n=28
СДЛА, мм.рт.ст.	$r=0,51, p<0,05$	$r=0,55, p<0,05$
УО, мл	$r=-0,39, p<0,01$	$r=-0,41, p<0,01$
ЛСС, дин*сек/см ⁵	$r=0,75, p<0,01$	$r=0,80, p<0,01$
СВ, л/мин	$r=-0,40, p<0,05$	$r=-0,60, p<0,05$

Для определения точности измерения основных гемодинамических показателей по данным ЭхоКГ, была построена диаграмма рассеяния Блэнда-Альтмана и сопоставлены средние СДЛА, срДЛА и ЛСС, измеренных во время КПОС и рассчитанных при ЭхоКГ, (рисунок 2).

По оси x указаны средние двух значений, а по оси y – разница значений между двумя методами. Наблюдался разброс значений СДЛА в пределах 10 мм.рт.ст., средняя разница между измерениями равна 0,43, что говорит об отсутствии систематического расхождения. Стандартное отклонение разностей было незначимым - 5,6. (рисунок 2-а).

а) Сопоставление СДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС б) Сопоставление срДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС



в) Сопоставление ЛСС по данным ЭхоКГ и КПОС

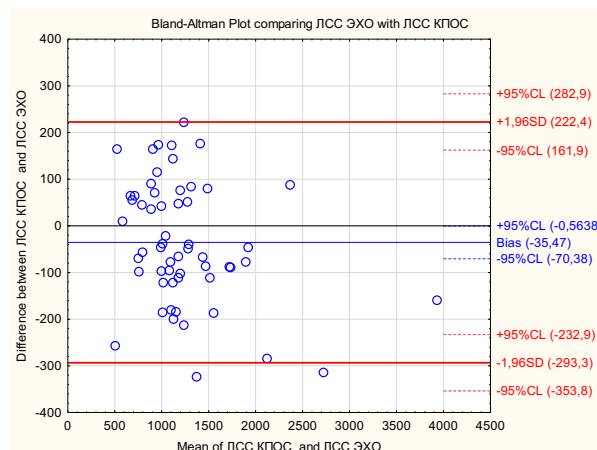


Рисунок 2. Сопоставление гемодинамических параметров по данным КПОС и ЭхоКГ

При сопоставлении величины срДЛА по двум методам различия также не превышали 10 мм.рт.ст., как показано на рисунке 2-б.

Результаты измерения ЛСС по ЭхоКГ превышали результаты полученные методом КПОС на 200 дин*сек/см⁵ (рисунок 2-в).

Таким образом, отмечается оптимальная точность расчетных гемодинамических показателей (срДЛА, срДЛА, ЛСС), полученных при трансторакальной ЭхоКГ в сопоставлении с КПОС.

Оценка эффективности терапии силденафилом у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ.

Влияние силденафила на клинико- функциональный статус. У больных с ИЛГ и ХТЭЛГ спустя 16 недель терапии отмечалось значительный прирост дистанции в Т6МХ (+ 114 м и +108 м соответственно, $p < 0.01$), с уменьшением степени одышки по Боргу (рисунок 3).

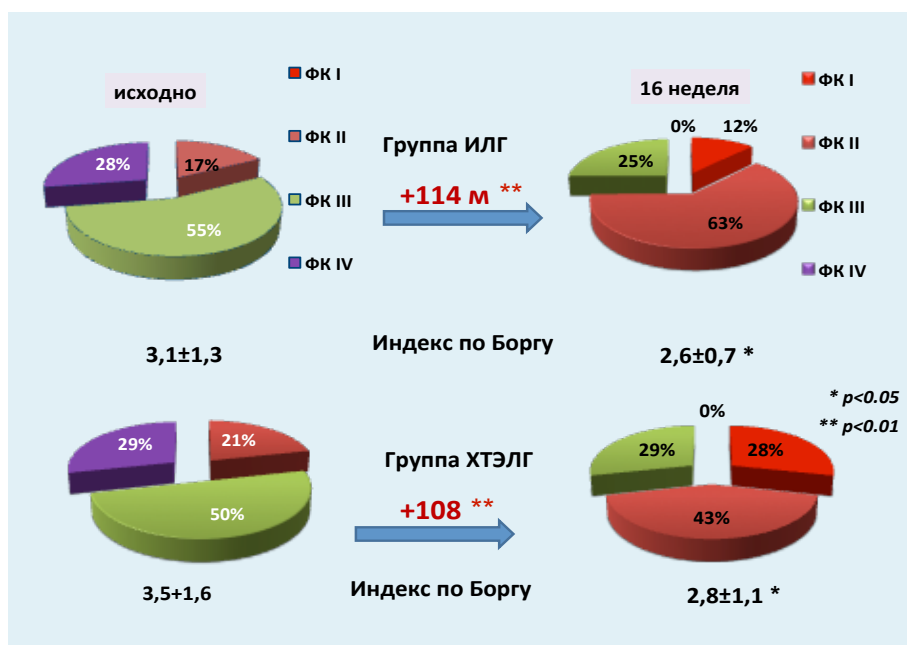


Рисунок 3. Изменение функционального статуса больных на терапии

Динамика показателей структурно-функционального состояния сердца по данным ЭхоКГ. К 16 неделе терапии силденафилом в группе ИЛГ отмечалось

достоверное снижение СДЛА на 12,7 мм.рт.ст. ($p<0,01$) и срДЛА на 8,3 мм.рт.ст. ($p<0,05$). Через 16 недель терапии силденафилом у больных ИЛГ было выявлено достоверное увеличение УО ЛЖ, КСО, что сопровождалось уменьшением жесткости ЛЖ и увеличением показателя СС сопряжения ЛЖ и аорты (таблица 9).

Таблица 9. Динамика параметров ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ на терапии силденафилом.

Показатели	Исходно, n=29	4 недели, n=26	16 недель, n= 25	КГ, n=23
СДЛА, мм.рт.ст.	89,3±19,3	84,9±16,7	76,6±12,9 **	<30
срДЛА, мм.рт.ст.	55,1±14,0	51,8±14,7	46,8±12,7 *	<25
ПЗР ПЖ, см	3,8±0,6^	3,7±0,6	3,6±0,6*	2,4±0,2
БР ПЖ, см	4,8±0,6^	4,7±0,6	4,5±0,6*	3,4±0,2
ТАРСЕ ПЖ, см	1,3±0,2^	1,4±0,2	1,6±0,2 *	2,1±0,1
ФАС ПЖ, %	25,8±6,0^	27,1±6,3	34,2±5,6 **	41,3±3,9
КДР ЛЖ, см	3,8±0,64^	3,9±0,5	4,2±0,4 *	4,6±0,3
КСО ЛЖ, мл	21,5±5,4^	23,3±6,07	26±5,7 **	41±5,1
УО ЛЖ, мл	45,4±10,7^	47,3±9,9	52,9±9,1 **	65,1±4,3
ФВ ЛЖ, %	63,5±4,9^	63,9±5,07	66,2±5,5*	66±2,1
Es	4,7±0,9^	4,4±0,88	3,9±0,6 **	2,6±0,25
СС сопряжение	0,4±0,1^	0,4±0,1	0,5±0,09 *	0,64±0,05

Примечание: * $p<0,05$, ** $p<0,01$ по сравнению с исходными значениями, ^ с контролем

В группе ХТЭЛГ также выявлено существенное снижение СДЛА и СрДЛА. Отмечалось улучшение не только УО ЛЖ, как в группе ИЛГ, но и УО ПЖ, а также увеличения ТАРСЕ и ФАС, что указывает на улучшение сократительной функции ПЖ. Через 16 нед. терапии в группе ХТЭЛГ значение жесткости ЛЖ достоверно снизилось (таблица 10).

Таблица 10. Динамика параметров эхокардиографии у пациентов ХТЭЛГ на терапии силденафилом.

Показатели	Исходно, n=28	4 недели, n=25	16 недель, n= 23	КГ, n=22
СДЛА, мм.рт.ст.	91,2±18,8	83,5±17	75,6±20,3 **	<30
срДЛА, мм.рт.ст.	55,4±9,5	51,3±12,2	44,3±9,9 **	<25
БР ПЖ, см	4,7±0,5	4,6±0,6	4,4±0,5 *	3,4±0,21
ТАРСЕ ПЖ, см.	1,3±0,1	1,3±0,2	1,5±0,2 **	2,1±0,13
ФАС ПЖ, %	28,4±8	31,5±8,7	37,4±6,9 **	41,3±3,9
УО ПЖ, мл	60,8±11,8	66,7±12,5	69,4±14,6 *	64,1±4,9
КДРЛЖ, см	3,9±0,6	3,9±0,6	4,3±0,5 *	4,6±0,36
ИЭ ЛЖ	1,5±0,2	1,3±0,2	1,2±0,1 **	1±0,1
КСО ЛЖ, мл	24,5±8,8	25,8±9,0	29,5±9,0*	41±5,1
УО ЛЖ, мл	49,9±12,2	49,6±12,1	56,2±11,4*	65,1±4,3
ФВ ЛЖ, %	61,9±3,4	62,7±3,1	64,2±2,7 *	66±2,1
Ea	2,1±0,4	16,0±60,7	1,8±0,3	1,66±0,1
Es	4,5±1,2	4,3±1,2	3,6±0,7 **	2,6±0,25

СС сопряжение	0,4±0,1	0,5±0,1	0,5±0,1*	0,64±0,05
---------------	---------	---------	----------	-----------

Примечание: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ по сравнению с исходом

Динамика гемодинамических показателей по данным КПОС. В группе ИЛГ

спустя 16 недель терапии отмечено снижение СДЛА (-11,7 мм.рт.ст., $p < 0.05$), ДДЛА (-7,8 мм.рт.ст. $p < 0.05$) и срДЛА (-10,3 мм.рт.ст., $p < 0.05$), улучшение сократительной функции сердца в виде увеличения УО (+ 7 мл, $p < 0.05$), сердечного выброса (СВ) (+ 0,4 л/мин, $p < 0.05$) и СИ (+ 0,3 л/мин *м², 0.05), что привело к значительному уменьшению величины ЛСС (-317 дин *сек/см⁵, $p < 0.05$). Давление в ПП также уменьшилось на 3,9 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). В группе ХТЭЛГ отмечалось снижение СДЛА в среднем на 14,2 мм.рт.ст., ДДЛА на 8,2 мм.рт.ст., Ср.ДЛА на 11,1 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). ЛСС также уменьшилось на 402 дин *сек/см⁵ ($p < 0.01$), ДПП уменьшилось на 3,3 мм.рт.ст. ($p < 0.01$). СВ увеличился с 3,5 л/мин до 4,0 л/мин ($p < 0.05$).

Сравнительная оценка различных дозовых режимов силденафила у больных с ИЛГ. В подгруппе силденафила 60мг/сутки спустя 16 недель терапии отмечено увеличение дистанции в Т6МХ с 316±112,5м. до 434±76м. ($p < 0,01$). Прирост дистанции оказался выше (+118м), чем у больных, получавших силденафил 240мг/сутки (+106м, $p < 0,05$). Однако эти различия не были статистически значимыми. В обеих подгруппах наблюдалось достоверное уменьшение одышки по Боргу к 16 неделе терапии ($p < 0,05$).

В результате терапии у всех пациентов было зафиксировано достоверное снижение СДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС, статистически значимой разницы между подгруппами исходно и к 16 неделе лечения не выявлено (рисунок 4).

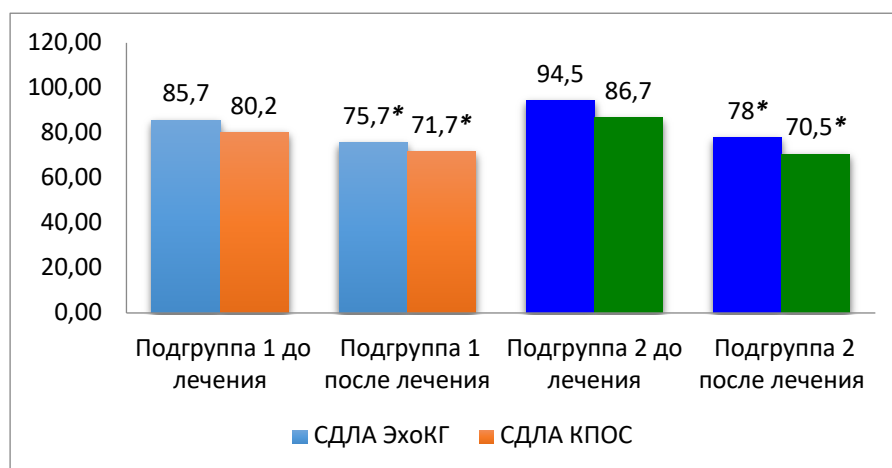


Рисунок 4. Сопоставление СДЛА, оцененного с помощью ЭхоКГ и КПОС, у пациентов на фоне лечения. Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и к 16-нед. лечения: * $p < 0.05$.

Достоверных различий ЭхоКГ- параметров между двумя подгруппами как исходно, так и в конце лечения не получено. На фоне 16-недельной терапии силденафилом в обеих подгруппах больных отмечалось достоверное увеличение КСО ЛЖ и УО ЛЖ. В обеих подгруппах больных отмечалось улучшение сократительной функции ПЖ: достоверно увеличились показатели TAPSE и FAC, а также ФВ ЛЖ. Отмечена положительная динамика показателя Es в обеих подгруппах. Показатели Ea, и СС сопряжение ЛЖ и аорты изменились недостоверно.

16-недельная терапия силденафилом в обоих дозовых режимах по данным КПОС приводила к достоверному снижению ДЛА, улучшению сократительной функции сердца. (таблица 11)

Таблица 11. Сравнение дельт на терапии в подгруппах ИЛГ

Средние Δ от 16 недели к исходу	Подгруппа 1	Подгруппа 2	P
Δ СДЛА, мм.рт.ст.	-7,5	-12,9	$>0,05$
Δ ДДЛА, мм.рт.ст.	-4,69	-9,84	$=0,05$
Δ Ср.ДЛА, мм.рт.ст.	-6,69	-11,5	$>0,05$
Δ ЛСС, дин *сек/см ⁵	-191	-341	$>0,05$

Δ ДПП, мм.рт.ст.	-2,4	-5,1	>0,05
------------------	------	------	-------

Примечание: $p > 0,05$ - Δ на лечении в подгруппах ИЛГ достоверно не различны

К 16-неделе лечения при назначении силденафила больным ИЛГ в обоих дозовых режимах наблюдалось сопоставимое достоверное снижение уровня NT-proBNP и TxB2 ($p < 0,05$).

Сравнительная оценка различных дозовых режимов силденафила у больных с ХТЭЛГ.

В результате терапии силденафилом в подгруппах с высоким и стандартным дозовыми режимами отмечался достоверный прирост дистанции в Т6МХ на +113м и +54м соответственно ($p < 0,01$).

В результате терапии у всех пациентов отмечено достоверное снижение СДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС, статистически значимой разницы СДЛА между подгруппами исходно и к концу лечения не выявлено (рисунок 5).

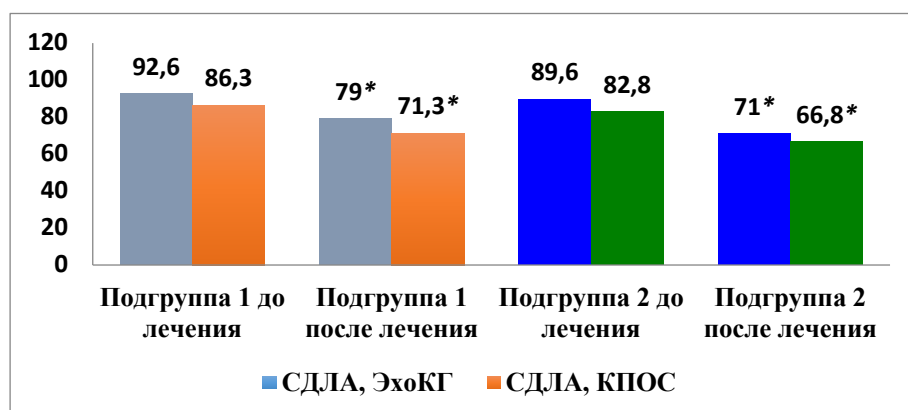


Рисунок 5. Сопоставление СДЛА, оцененного с помощью ЭхоКГ и КПОС, у пациентов на фоне лечения силденафилом.

Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и к 16 нед. лечения: * $p < 0,05$.

Терапия силденафилом к 16 неделе приводила к улучшению показателей ЭхоКГ, отражающих процессы ремоделирования сердца. Снижение показателя Ee в подгруппах 1 и 2 составило -0,9 и -0,75. Показатели Ea, и СС сопряжение ЛЖ и аорты изменились недостоверно. Достоверное уменьшение степени ТР, ТПСЖ и ИЭ отмечалось лишь в подгруппе с высоким дозовым режимом.

В результате 16-ти недельной терапии силденафилом в обеих подгруппах отмечено достоверное снижение СДЛА и срДЛА. Достоверное снижение ЛСС выявлено в обеих подгруппах. Достоверное снижение ДПП отмечено в подгруппе 2 (таблица 12).

Таблица 12. Сопоставление данных центральной гемодинамики исходно и в конце лечения между подгруппами

Показатели	Все больные исходно	Все больные 16 недель	Подгруппа 1 исходно	Подгруппа 1 16 недель	Подгруппа 2 Исходно	Подгруппа 2 16 недель
СДЛА, мм.рт.ст.	84,9±18,6	70,7±20,6 **	86,3±19	71,3±25,4*	82,8±20,4	66,8±17,6 *
ДиастДЛА, мм.рт.ст.	31,5±8,9	23,3±9,4 **	31,6±9,7	26,2±10	31,2±7,9	20,2±8 **
Ср.ДЛА, мм.рт.ст.	51,7±10,2	40,6±12,5 **	53,3±10,7	42,8±14*	49,7±9,5	34,7±8 **
ДЗЛА, мм.рт.ст.	4,9±2,04	4,0±1,5	5,5±1,7	4±1,6 *	4,09±2,2	3,9±1,5
ЛСС, дин *сек/см ⁵	1181±473	779,9±385,7 **	1306±532	895±452 *	987±292	653±261 *
СВ, л/мин	3,5±0,8	4,0±0,8 *	3,2±0,7	3,8±0,7	3,7±0,8	4,3±0,9
СИ, л/мин *м ²	1,9±0,5	2,2±0,5	1,8±0,4	2,1±0,4	2,1±0,65	2,4±0,6
УО КПОС	50,1±14,2	57,1±12,4	47,4±13,9	54,8±11,1	54,2±14,2	59,6±13
ДПП	8,8±3,7	5,5±2,4 **	8,8±4,1	6,5±2,9	8,2±3,4	4,3±4 **
SVO2	55,6±8,7	62,2±8,2 *	55±8,4	61,1±8,4	56,6±9,3	63,2±8

Примечание: Достоверность внутри подгруппы исходно и в конце лечения: § $p < 0,05$; §§ $p < 0,01$.

К концу наблюдения отмечалось достоверное снижение уровня NT-proBNP в обеих подгруппах ($p < 0,05$), и уровня TxB2 ($p < 0,05$). Спустя 16 недель терапии отмечалось некоторое повышение уровня 6-кето-ПГF1 α . Однако эти изменения были недостоверными и не достигали контрольных значений. В обеих подгруппах исходно отмечались повышенные уровни ЭТ-1, которые достоверно не изменились к 16 нед. наблюдения. Достоверное увеличение метаболитов NO зарегистрировано только в подгруппе с высоким дозовым режимом.

ВЫВОДЫ.

1. При оценке параметров структурно-функционального состояния и выраженности ремоделирования правых и левых отделов сердца по данным эхокардиографии у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ сопоставимой тяжести состояния, различий выявить не удалось.
2. Показатель CS сопряжения левого желудочка и аорты по данным эхокардиографии у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно снижен по сравнению с контролем за счет существенного повышения конечно-систолической жесткости левого желудочка E_s . Величина показателя E_s находится в прямой зависимости от КДР ЛЖ ($r=-0,57$, $p<0,05$; $r=-0,61$, $p<0,05$), индекса эксцентричности ($r=0,42$, $p<0,05$; $r=0,75$, $p<0,05$) ПЗР ПЖ ($r=0,54$, $p<0,05$, $r=0,44$, $p<0,05$) и обратной зависимости от показателей, отражающих систолическую функцию правого желудочка (TAPSE, FAC).
3. Величина показателя конечно-систолической жесткости левого желудочка у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ напрямую зависит от уровня СДЛА ($r=0,51$, $p<0,05$, $r=0,55$, $p<0,05$ соответственно) и ЛСС ($r=0,75$, $p<0,01$, $r=0,80$, $p<0,01$ соответственно), находится в обратной зависимости от УО ЛЖ ($r=-0,39$, $p<0,01$, $r=-0,41$, $p<0,01$ соответственно) и СВ ($r=-0,40$, $p<0,05$, $r=-0,60$, $p<0,05$ соответственно) по данным КПОС. В обеих группах обнаружены прямые корреляционные связи между величиной E_s и уровнями NT-proBNP ($r=0,40$, $p<0,05$).
4. 16-недельная терапия силденафилом у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ приводила к достоверному приросту дистанции в Т6МХ, уменьшению одышки по Боргу, улучшению параметров ЭхоКГ и КПОС, показателей нейрогуморального статуса. Достоверное улучшение SvO_2 и уменьшение ИЭ ЛЖ отмечено только у пациентов с ХТЭЛГ, у которых по сравнению с группой ИЛГ наблюдается более выраженное снижение ЛСС и СДЛА по данным КПОС.

5. У пациентов с ИЛГ дозовые режимы силденафила 60 мг и 240 мг в сутки являются в равной степени высокоэффективными по влиянию на клинко-функциональный статус больных с достижением сопоставимого прироста дистанции в Т6МХ (+118м и +106м соответственно). У больных с неоперабельной ХТЭЛГ более выраженная положительная динамика функционального статуса наблюдается при назначении суточной дозы 240 мг с достижением ФК I-II у 90% больных (54% в группе 60мг/сут.) и наибольшим приростом Д6МХ +113 м (+54 м в группе 60 мг/сут.).

6. У больных с ИЛГ и ХТЭЛГ силденафил в суточных дозах 60 мг и 240 мг приводит к сопоставимому достоверному снижению ДЛА по данным ЭхоКГ и КПОС, улучшению показателей ремоделирования сердца, сократительной функции ЛЖ и Es по данным ЭхоКГ. В группе ИЛГ при назначении силденафила 240 мг значительно уменьшалось давление наполнения ЛЖ (Е/Е'), что сопровождалось достоверной динамикой NT-proBNP. У пациентов с ХТЭЛГ достоверное снижение диастолического ДЛА и ДПП по данным КПОС, увеличение КДР ЛЖ и уменьшение ИЭ по данным ЭхоКГ отмечается только при назначении силденафила 240 мг/сутки.

7. Силденафил в дозах 60 мг и 240мг у больных с ИЛГ вызывал сопоставимое снижение уровней ТхВ2. Более выраженное снижение NT-proBNP выявлено при назначении суточной дозы 240мг. В группе ХТЭЛГ отмечено достоверное снижение уровня NT-proBNP в обеих подгруппах, достоверное увеличение метаболитов NO достигнуто только в подгруппе 240мг/сутки.

8. Терапия силденафилом в суточных дозах 60 мг и 240 мг у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ характеризуется благоприятным профилем переносимости с низкой частотой побочных эффектов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Повышение показателя конечно-систолической жесткости ЛЖ у больных с ИЛГ и ХТЭЛГ на этапе ненвазивной диагностики, указывает на тяжесть гемодинамических нарушений у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.
2. Для достижения оптимальной динамики клинико-функционального, гемодинамического и нейрогуморального статуса больным с ИЛГ рекомендуется назначение силденафила в суточной дозе 60мг.
3. У больных с ХТЭЛГ целесообразна титрация силденафила до суточной дозы 240 мг для достижения наибольшего прироста дистанции в Т6МХ и ФК I-II, улучшения гемодинамических параметров (ДДЛА, ЛСС и ДПП по данным КПОС); регресса гипертрофии ПЖ, уменьшения степени ТР и ИЭ по данным ЭхоКГ.
4. Разработанный алгоритм постепенной титрации силденафила позволяет достигать максимальной дозы при благоприятном профиле переносимости и отсутствии риска развития гипотонии: стартовая доза 10мг 3 раза в сутки через 1 нед. увеличивается до 20мг 3 раза в сут., далее спустя 4 недели - до 40мг 3 раза в сут., через 8 нед., при удовлетворительной переносимости, до 80 мг 3 раза в сутки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией / **З.Х. Дадачева**, А.А. Белевская, М.А. Саидова, Н.М. Данилов, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова. / Системные гипертензии. – 2015 - № 3 - С. 50-55.
2. Клинический случай успешного применения силденафила в высоких дозах в лечении пациентки с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / **З.Х. Дадачева**, Т.В. Мартынюк, М.А. Саидова, Н.М. Данилов, К.В. Мершин, И.Е. Чазова. / Евразийский кардиологический журнал. – 2014 - № 4 - С. 34-42.

3. Влияние силденафила в различных дозовых режимах на сердечно-сосудистое сопряжение, структурно-функциональное состояние правых и левых отделов сердца у больных с идиопатической легочной гипертензией / **З.Х. Дадачева**, В.М. Парамонов, А.А. Белевская, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова. / Кардиологический вестник. – 2016 - № 3 – С. 72-85.

4. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила у больных с легочной гипертензией / Т.В. Мартынюк, **З.Х. Дадачева**, В.М. Парамонов, О.А. Архипова, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова/ Евразийский кардиологический журнал. – 2015 - № 2 - С. 42-49.

5. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца / А.А. Белевская, **З.Х. Дадачева**, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова. / Лечебное дело. – 2015 - №1 - С. 111-121.

6. Ремоделирование сердца, межжелудочковое взаимодействие и сердечно-сосудистое сопряжение у пациентов с легочной гипертензией / А.А. Белевская, **З.Х. Дадачева**, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова. / Тезисы III Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия» (Москва, 10-11 декабря 2015 г.) – М., 2015 – С. 32-33.

7. Влияние терапии силденафилом на сердечно-сосудистое сопряжение левого желудочка и плазменный уровень NT-proBNP / **З.Х. Дадачева**, А.А. Белевская, М.А. Саидова, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова. / Тезисы III Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия» (Москва, 10-11 декабря 2015 г.) – М., 2015 – С. 9-10.

8. Sildenafil influence on cardiovascular left ventricle coupling and heart remodeling parameters in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension / **Z.H. Dadacheva**, A.A. Belevskaya, T.V. Martynyuk, M.A. Saidova, I.Ye. Chazova. / Journal of Hypertension. – June 2015 – Vol. 33 – e-Supplement 1 – ESH 2015 Abstract Book - P. e463.

9. Cardiac remodeling and left ventricular-arterial coupling in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A.A. Belevskaya, **Z.H. Dadacheva**, M.A.

Saidova, T.V. Martynyuk, I.Ye. Chazova. / European Respiratory Journal. – 2015 – Vol. 46 – Suppl. 59 – P. 4568.

10. Left ventricular-arterial coupling and cardiac remodeling in patients with idiopathic arterial pulmonary hypertension / **Z.H. Dadacheva**, A.A. Belevskaya, T.V. Martynyuk, M.A. Saidova, I.Ye. Chazova. / European Respiratory Journal. – 2015 – Vol. 46 – Suppl. 59 – P. 2464.

Список сокращений

ВТЛЖ	выходной тракт левого желудочка	срДЛА	в легочной артерии среднее давление в легочной артерии
ДДЛА	диастолическое давление в легочной артерии	СС	сердечно-сосудистое сопряжение
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии	Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ДЛА	давление в легочной артерии	ТМД	тканевая миокардиальная доплерография
ИЛГ	идиопатическая легочная гипертензия	УО	ударный объем
ИЭ	индекс эксцентricности	ФВ	фракция выброса
КПОС	катетеризация правых отделов сердца	ФК	функциональный класс
ЛА	легочная артерия	ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЛГ	легочная гипертензия	ЭхоКГ	эхокардиография
ЛЖ	левый желудочек	FAC	фракционное изменение площади
ЛСС	легочное сосудистое сопротивление	TAPSE	систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
ПЖ	правый желудочек		
СВ	сердечный выброс		
СДЛА	систолическое давление		