

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Курбонбекова Насиба Ходжамировна

Оценка функционального состояния больных легочной гипертензией различной  
этиологии с использованием суточной вариабельности сердечного ритма

3.1.20 - Кардиология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Доктор медицинских наук  
Мартынюк Тамила Витальевна

Москва - 2023

## Оглавление

Список сокращений.....	5
Введение.....	7
Глава 1. Обзор литературы.....	14
1.1. Идиопатическая легочная гипертензия: определение, основы патогенеза, клиническое течение и прогноз.....	14
1.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, определение, особенности патогенеза, клиническое течение и прогноз.....	17
1.3. Диагностика легочной гипертензии.....	19
1.3.1. Алгоритм диагностики.....	19
1.3.2. Электрокардиография в диагностике легочной гипертензии. ....	20
1.3.3. Инструментальные методы для верификации диагноза ЛГ.....	21
1.3.4. Оценка функционального статуса .....	23
1.3.5. Стратификация риска неблагоприятного прогноза.....	23
1.4. Анализ variability синусового ритма у больных ЛГ.....	25
1.4.1. Цели и основные методы анализа ВСР.....	25
1.4.2. Анализ ЧСС - зависимой ВСР при легочной артериальной гипертензии.....	28
1.5. Возможности лечения больных с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.....	29
1.5.1. Медикаментозное лечение.....	29
1.5.2. Легочная тромбэндартерэктомия.....	31
1.5.3. Баллонная ангиопластика легочных артерий.....	32
1.6. Заключение.....	32
Глава 2. Материалы и методы исследования.....	34
2.1. Общая характеристика.....	34
2.2. Клинический материал и дизайн исследования.....	34
2.3. Методы обследования больных .....	38
2.3.1. Общеклиническое обследование.....	38

2.3.2. Лабораторная диагностика.....	39
2.3.3. Инструментальные методы исследования.....	39
2.4. Холтеровское мониторирование ЭКГ и анализ суточной variability синусового ритма .....	40
2.4.1. Получение показателей суточной ВСР.....	40
2.4.2. Подходы к сопоставлению динамики показателей ВСР с динамикой клинико-функциональных параметров.....	43
2.4.3. Кодирование динамики функциональных и гемодинамических параметров .....	43
2.4.4. Оценка значимости динамики среднесуточной ЧСС.....	44
2.4.5. Отбор и кодирование динамики параметров ВСР.....	45
2.5. Статистический анализ .....	47
Глава 3. Результаты исследования.....	48
3.1. Клинико-функциональный и гемодинамический статус в зависимости от этиологии заболевания .....	48
3.1.1 Клинико-функциональный статус .....	48
3.1.2. Данные инструментальных методов.....	49
3.2. Зависимость показателей электрокардиографии в 12 отведениях у больных с легочной гипертензией от функциональных и гемодинамических нарушений.....	51
3.2.1. Сопоставление параметров ЭКГ в 12 отведениях в группах больных ИЛГ и ХТЭЛГ.....	51
3.2.2. Сопоставление параметров ЭКГ в 12 отведениях с функциональными и гемодинамическими параметрами.....	52
3.3. Зависимость показателей суточной variability синусового ритма от формы ЛГ и тяжести заболевания.....	55
3.3.1. Влияние ЛГ различной этиологии на показатели суточной ВСР .....	55
3.3.2. Влияние ЛГ на параметры ВСР, отвечающей различным диапазонам изменения ЧСС.....	57

3.4. Зависимость параметров суточной variability синусового ритма и среднесуточной ЧСС от функциональных и гемодинамических параметров больных ЛГ.....	63
3.5. Динамика показателей variability синусового ритма в зависимости от изменений показателей клинко-функционального и гемодинамического статуса.....	67
3.5.1. Особенности терапии у пациентов с ЛГ различного генеза.....	67
3.5.2. Оценка динамики клинко-функциональных параметров.....	69
3.5.3. Динамика параметров инструментального обследования.....	71
3.6. Сопоставление динамики показателей суточной variability синусового ритма с динамикой клинко-функциональных и инструментальных параметров.....	72
3.7. Клинический пример.....	74
Глава 4. Обсуждение .....	78
Заключение.....	85
Выводы.....	86
Практические рекомендации.....	88
Список литературы.....	89

## Список сокращений

- АВСР-ВКР – анализ вариабельности синусового ритма базирующийся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы
- АД – артериальное давление
- АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
- БАП ЛА – баллонная ангиопластика легочных артерий
- БКК – блокаторы кальциевых каналов
- ВКРМ – среднее значение величин ВКР
- ВКРМ1 – среднее значение величин ВКР на участках без двойных изломов
- ВКРМ2 – среднее значение величин ВКР на участках с двойными изломами
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ВСР – вариабельность синусового ритма
- ГПЖ – гипертрофия правого желудочка
- ДИР – двойные изломы ритмограммы
- ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии
- ДЛА – давление в легочной артерии
- иАПФ – ингибиторы ангиотензин превращающего фермента
- ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
- ИФДЭ5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
- КПОС – катетеризация правых отделов сердца
- ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
- ЛГ – легочная гипертензия
- ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
- ОФП – острая фармакологическая проба
- ПП – правое предсердие
- ПЖ – правый желудочек
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование
- СВ – сердечный выброс
- СВВР – средневзвешенная вариация всей ритмограммы
- СВВР1 – средневзвешенная вариация ритмограммы не содержащая двойных изломов
- СВВР2 – средневзвешенная вариация ритмограммы, содержащая двойные изломы
- СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
- СИ – сердечный индекс

СН – сердечная недостаточность

СПМ – спектральная плотность мощности

срДПП – среднее давление в правом предсердии

срДЛА – среднее давление в легочной артерии

Т6МХ – тест 6-минутной ходьбы

ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ТЭЭ – тромбэндуартерэктомия

ФК – функциональный класс

ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ

ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЧСС/ССЧСС – частота сердечных сокращений/среднесуточная ЧСС

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭОС – электрическая ось сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

СПП – площадь правого предсердия

SDANN (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus interval over 24 hours) – стандартное отклонение средних значений синусовых интервалов RR за все 5-минутные фрагменты наблюдения

SDNN (standard deviation) - стандартное отклонение величин синусовых интервалов RR за всё время наблюдения

SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови кислородом

HF (high frequency) – высокочастотные колебания

LF (low frequency) – низкочастотные колебания

pNN50 (percentage of successive intervals that differ by more than 50 ms) – процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс

RMSSD

(square root of the mean of sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals) – корень квадратный из среднего значения квадратов разностей между соседними нормальными синусовыми интервалами RR

VLF (very low frequency) – очень медленные колебания величин нормальных синусовых интервалов RR

## Введение

### Актуальность темы исследования

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелым прогрессирующим заболеванием с повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящим к правожелудочковой сердечной недостаточности и, как следствие, к ухудшению функционального состояния пациента и преждевременной гибели пациентов [1]. Классическими вариантами прекапиллярной формы ЛГ являются легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ). Эталонной формой ЛАГ является патология неустановленной этиологии - идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ).

До настоящего времени точные патофизиологические механизмы развития ЛГ пока не установлены. При ЛАГ и неоперабельной форме ХТЭЛГ в дистальном сосудистом русле легких возникают сходные изменения – гипертрофия и фиброз интимы, гипертрофия меди, плексиформные повреждения, что приводит к ремоделированию легочных сосудов. Основой морфологических изменений является повреждение эндотелия, дисбаланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, с преобладанием тромботических, провоспалительных и митогенных эффектов, что способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в микроциркуляторном русле легких. Всё это позволяет рассматривать для лечения ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ препараты специфической терапии, воздействующие на механизмы эндотелиальной дисфункции [2,3,4]. При этом до 60% больных ХТЭЛГ являются операбельными, с помощью легочной тромбэндартерэктомии можно добиться регресса ЛГ вплоть до нормализации гемодинамики [5,6]. Но все эти способы лечения эффективны только при условии своевременной диагностики и определения операбельности пациентов. Поэтому важное значение имеет комплексная оценка функционального статуса больных с

ЛГ, позволяющая оценивать тяжесть их состояния и эффективность проводимой терапии.

Одним из методов оценки функционального состояния сердечно - сосудистой системы является анализ вариабельности синусового ритма (ВСР). Под ВСР понимают колебание интервалов RR между последовательными синусовыми сердечными сокращениями. ВСР регулируется в основном симпатическим и парасимпатическим отделами автономной нервной системы посредством их влияния на синусовый узел [7,8].

Существует два основных подхода к анализу ВСР: анализ ВСР на коротких (до 5 минут) промежутках времени со стационарным ритмом [9,10] и анализ ВСР на длительных (сутки и более) промежутках времени с использованием результатов холтеровского мониторирования ЭКГ [11]. Второй подход имеет ряд преимуществ. Во-первых, он реализуется в условиях нормальной жизнедеятельности пациента и почти не ограничивает его активность. Во-вторых, данные о суточной ВСР содержат гораздо больше информации, чем данные 5-минутной ВСР, полученные при жестких ограничениях. В-третьих, подход очень удобен для реализации при дистанционном наблюдении за больным в рамках телемедицины: запрос на такое наблюдение в настоящее время резко возрастает, современные средства связи позволяют быстро передавать многосуточные записи ЭКГ, а приборы для регистрации, накопления и передачи длительных записей ЭКГ в облачные хранилища для их дальнейшего анализа уже существуют и активно совершенствуются как за рубежом, так и в России. В связи с этим становится весьма актуальной задача выявления связей между параметрами суточной ВСР и функциональным состоянием больных с ЛГ.

Сведений о ВСР при ЛГ в зарубежной литературе крайне мало. Отмечено, что при ЛАГ повышается симпатическая активность [12,13], и она является независимым предиктором клинического ухудшения [14].

Таким образом, анализ зависимости показателей ВСР от гемодинамических и функциональных особенностей пациентов с ЛГ различной этиологии представляет как научный, так и практический интерес.



### **Степень разработанности темы исследования**

Метод анализа ВСР на длительных промежутках времени, базирующийся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (АВСР-ВКР) используется для анализа ВСР больных ЛГ относительно недавно. Использование этого метода позволило обнаружить у больных ЛГ ряд особенностей суточной ВСР, характеризующихся частотой появления и величиной двойных изломов ритмограммы [15,16]. Выявилась явная связь между параметрами суточной ВСР и тяжестью заболевания, характеризуемой данными катетеризации правых отделов сердца, прежде всего – легочным сосудистым сопротивлением. Но при этом малоизученной остается связь суточной ВСР с функциональным классом легочной гипертензии и совсем не изучалась связь динамики суточной ВСР с динамикой функционального состояния больных ЛГ. Таким образом, использование метода АВСР-ВКР для анализа суточной ВСР больных ЛГ требует дальнейшего изучения.

**Цель исследования:** провести комплексный анализ показателей гемодинамического статуса, клинико-функционального состояния и суточной вариабельности синусового ритма у больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от этиологии и тяжести заболевания при верификации диагноза и их динамики на фоне лечения.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить особенности и взаимосвязи между параметрами клинико-функционального и гемодинамического статуса у больных с легочной гипертензией в зависимости от этиологии и риска неблагоприятного прогноза.
2. Изучить и сопоставить показатели электрокардиографии в 12 отведениях больных с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от выраженности клинико-функциональных и гемодинамических нарушений.

3. Оценить показатели суточной variability синусового ритма по данным суточного ЭКГ-мониторирования в зависимости от формы ЛГ и тяжести заболевания

4. Изучить зависимость параметров суточной variability синусового ритма от показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.

5. Определить динамику показателей variability синусового ритма в зависимости от изменений показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса у больных с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в результате лечения.

#### **Научная новизна работы**

В результате исследования выявлены характеристики суточной ВСР, на изменения которых сходным образом влияют как развитие, так и прогрессирование ИЛГ и ХТЭЛГ с нарастанием ФК (ВОЗ). Впервые показано, что наиболее явно влияние ЛГ на суточную ВСР проявляется в виде снижения ВСР на участках суточной ритмограммы, не содержащих двойных изломов ритмограммы (СВВР1). У больных ИЛГ и ХТЭЛГ изменение ВСР наиболее выражено в диапазонах ЧСС  $> 75$  уд/мин, которые соответствуют активной жизнедеятельности пациента. Впервые выявлена связь динамики полученных параметров суточной ВСР (СВВР1, ВКРМ1) с изменениями ФК (ВОЗ) и дистанции в Т6МХ, а также с динамикой параметров инструментального обследования больного.

#### **Практическая значимость работы**

В работе показана диагностическая ценность метода анализа ВСР, базирующегося на оценках вариаций коротких участков ритмограммы, для определения динамики функционального состояния больных ИЛГ и ХТЭЛГ. Если при суточном мониторинге ЭКГ таких больных обнаруживается существенное повышение ( $\geq 82$  уд/мин) или существенное снижение ( $\leq 55$  уд/мин) среднесуточной ЧСС и/или снижение на 10 и более процентов параметров

суточной ВСР (СВВР1 и ВКРМ1) по сравнению с предыдущим обследованием, то рекомендуется провести дополнительное обследование больного в специализированном лечебном учреждении с целью уточнения его состояния и, при необходимости, коррекции терапии.

### **Методология и методы исследования**

На первом этапе помимо стандартного обследования всем пациентам с ЛГ проводился анализ суточной ВСР и среднесуточной ЧСС (ССЧСС). Для оценки влияния ИЛГ и ХТЭЛГ на суточную ВСР мы использовали результаты анализа ВСР и ССЧСС контрольной группы и ретроспективного анализа ВСР и ССЧСС больных ЛГ. На втором этапе проводилась оценка динамики основных параметров суточной ВСР и ССЧСС и связь их динамики с динамикой инструментальных параметров больных ЛГ. Используемые методы исследования соответствуют современным методическим критериям. Методы статистической обработки данных являются современными и отвечают поставленной цели и задачам исследования.

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- 1.** У больных ИЛГ статистически значимые корреляционные связи отмечены для ЧСС покоя и амплитудой зубца Р (II) на ЭКГ с параметрами функционального состояния (ФК, дистанцией в Т6МХ); у больных ХТЭЛГ - для величины суммарного показателя (RV1+SV5) с параметрами ЭхоКГ и КПОС.
- 2.** Особенности суточной ВСР у пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ определяются двумя факторами - возрастом пациента и тяжестью заболевания, оцениваемой по функциональному классу.
- 3.** Наиболее значимо ИЛГ и ХТЭЛГ влияют на ВСР на части ритмограммы без двойных изломов и в диапазонах ЧСС >75 уд/мин.
- 4.** Между параметрами ВСР (СВВР, СВВР1, СВВР2) и показателями функционального статуса, ЭхоКГ и КПОС статистически значимые корреляционные связи отмечены в возрастной подгруппе до 59 лет, в возрасте

старше 60 лет отмечены связи между среднесуточной ЧСС и показателями КПОС: средним давлением в правом предсердии и сатурацией смешанной венозной крови кислородом.

**5.** На фоне лечения динамика суточной ВСП отражает изменения функционального состояния больных ЛГ, что позволяет рассматривать метод в качестве неинвазивного инструмента оценки эффективности лечения.

**Внедрение результатов в практику:** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов исследования определяется достаточном объемом выборки (90 больных ЛГ (44 больных ИЛГ, 46 больных ХТЭЛГ) в первой части и 50 (25 –ИЛГ, 25 – ХТЭЛГ) – во второй части исследования, использованием статистической обработки данных. Апробация состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России 07 июля 2022 года (протокол №12). Диссертация рекомендована к защите.

#### **Личный вклад автора**

Автор работы осуществлял анализ литературы, посвященной изучаемой проблеме; ведение включенных в исследование пациентов в ходе первичной и повторной госпитализаций; сбор, анализ и обработку данных, полученных от пациентов, включенных в исследование; статистическую обработку полученных данных, написание статей по результатам работы, составление текста диссертации, разработку практических рекомендаций.

#### **Публикации**

По теме диссертации опубликованы 3 статьи в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ. Материалы работы представлены на: IX Всероссийском конгрессе по легочной

гипертензии, 14-15 декабря 2021 г, X Евразийском конгрессе кардиологов, 16-17 мая 2022г.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 143 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста, содержит 33 таблицы и 6 рисунков.

## Глава 1. Обзор литературы

### 1.1. Идиопатическая легочная гипертензия: определение, основы патогенеза, клиническое течение и прогноз

Идиопатическая легочная гипертензия относится к группе 1 в клинической классификации ЛГ, имеет характеристики прекапиллярной формы с наличием следующих основных гемодинамических параметров: среднее ДЛА (ср.ДЛА)  $\geq 25$  мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт.ст. и ЛСС  $> 3$  ЕД Вуда по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) (Таблица 1) [1,17,18].

Таблица 1–Клиническая классификация ЛГ [1].

<p>I. Легочная артериальная гипертензия:</p> <p>1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия</p> <p>1.2. Наследственная:</p> <p>1.2.1. Мутации гена BMPR2</p> <p>1.2.2. Другие мутации кандидатных генов</p> <p>1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами</p> <p>1.4. Ассоциированная с:</p> <p>1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани</p> <p>1.4.2. ВИЧ-инфекцией</p> <p>1.4.3. Портальной гипертензией</p> <p>1.4.4. Врожденными пороками сердца</p> <p>1.4.5. Шистосомозом</p> <p>1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК</p> <p>1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни / гемангиоматоза легочных капилляров</p> <p>1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных</p>
<p>II. Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца:</p> <p>2.1. ЛГ вследствие СНнФВ</p> <p>2.2. ЛГ вследствие СНсФВ</p>

2.3. Клапанная патология
2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ
III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией:
3.1. ХОБЛ
3.2. Рестриктивные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном
3.4. Гипоксия без заболеваний легких
3.5. Аномалии развития легких
IV. ЛГ из-за обструкции легочной артерии:
4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2. Другие причины обструкции легочной артерии
V. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания:
5.1. Гематологические заболевания
5.2. Системные и метаболические нарушения
5.3. Другие
5.4. Сложные врожденные пороки сердца

Несмотря на интенсивные экспериментальные и клинические исследования, точные патофизиологические механизмы развития ИЛГ до настоящего времени не установлены [17,18].

Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению баланса между вазодилатирующими (оксида азота (NO), простаглицлин, брадикинин) и вазоконстрикторными вазоактивными веществами (эндотелин-1, тромбоксан), что вызывает обструкцию и облитерацию мелких легочных артерий и артериол вследствие тромбоза *in situ* [19,20]. Воспалительные [21] и аутоиммунные механизмы [22] также играют значительную роль в развитии и прогрессировании заболевания. В результате ремоделирования легочных сосудов и обструкции легочного сосудистого русла повышается ЛСС и давление в легочной артерии, что, в свою очередь, приводит к правожелудочковой СН и преждевременной гибели пациентов [17].

ИЛГ относится к числу орфанных заболеваний. Распространенность заболевания по данным французского регистра составляет 5,9 случая на 1 миллион взрослого населения [23]. Как указано в Российском национальном регистре, доля пациентов с ИЛГ в структуре группы 1 приравнивается 41,5% [24].

По данным же исторического регистра Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH), средний возраст пациентов с ИЛГ на момент постановки диагноза составил  $35 \pm 15$  лет, при этом соотношение женщин и мужчин составило 1,7:1 [25].

За прошедшие три десятилетия среди пациентов с ИЛГ увеличилась доля пожилых пациентов. По данным французского и американского (REVEAL) регистров средний возраст пациентов составил  $52 \pm 15$  лет и  $53 \pm 15$  лет, соответственно [23,26].

Медиана выживаемости пациентов ИЛГ, не получавших специфическую терапию, по данным регистра NIH составляла 2,8 года [27]. Согласно данным современных регистров специфическая терапия позволила достичь одногодичной, трехлетней и пятилетней выживаемости пациентов с ИЛГ 91%, 74%, 65%, соответственно [28].

Клинические симптомы ИЛГ неспецифичны, и на начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Наиболее частые симптомы у пациентов ИЛГ являются: одышка (85%), слабость/утомляемость (38%), сердцебиения (22%), боли в груди (14%) [29].

Появление симптомов или прогрессированию ИЛГ могут способствовать стрессовые ситуации, острая респираторная вирусная инфекция, острый бронхит или пневмонии, роды и аборты, [30,31].



## **1.2. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, определение, особенности патогенеза, клиническое течение и прогноз**

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, как прекапиллярная форма ЛГ, устанавливается при наличии таких гемодинамических параметров по данным КПОС в покое, как среднее давление в легочной артерии (срДЛА)  $\geq 25$  мм рт.ст.; ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт.ст.; величина ЛСС  $>3$  ЕД. Вуда [32-34].

Для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) необходимо проводить эффективную антикоагулянтную терапию на протяжении не менее трех месяцев [35,36].

Доказанным триггером развития и прогрессирования ХТЭЛГ является острая ТЭЛА, однако не более чем у половины пациентов с верифицированным диагнозом в анамнезе обнаруживаются сведения о перенесенном эпизоде или тромбозе глубоких вен нижних конечностей [5,37-41]. Оклюзия проксимальных (основных, долевых и сегментарных) легочных артерий организованными тромбами приводит к ишемии участка постокклюзионного отдела сосуда [42]. В дистальном сосудистом русле легких наблюдаются изменения, подобные морфологической картине ЛАГ, включая пролиферацию и эксцентричный фиброз интимы, плексиформные поражения [35,43,44].

Важном звеном патогенеза ХТЭЛГ является тромбоз *in situ* вследствие дисфункции эндотелия, нарушений в системе свертывания крови, патологии тромбоцитов (Рисунок 1) [45-47].



Рисунок 1. Схема патогенеза ХТЭЛГ. Адаптировано из [45].

Процессы ремоделирования сосудов включают изменение стенки дистальных легочных артерий мышечного типа (диаметром 0,1-0,5 мм) и могут достигать артериол и венул диаметром менее 0,1 мм. Сосудистое ремоделирование приводит к прогрессирующему повышению ЛСС, перегрузке правых отделов сердца и развитию тяжелой правожелудочковой СН [34,35]. При изучении системы свертывания крови у пациентов с ХТЭЛГ отмечается повышение активности VIII фактора (у 39% больных) и титра антител к фосфолипидам (10% случаев), выявление волчаночного антикоагулянта (20% случаев), а также дефицит протеинов С и S, антитромбина III [42,48].

Точная распространенность и эпидемиологические данные по заболеваемости ХТЭЛГ не установлены. Считается, что средняя распространенность составляет 8-40 случаев на миллион населения в популяции [49]. При этом средний возраст пациентов на момент установления диагноза

составляет 45-60 лет, с сопоставимой заболеваемостью у лиц разного пола [20,50,51].

Среди клинических проявлений наиболее частой жалобой у пациентов с ХТЭЛГ является одышка различной степени, которая отмечается у 92% и 99% больных в начале заболевания и на момент установления диагноза ХТЭЛГ соответственно [39,52-54].

У пациентов с ХТЭЛГ также могут отмечаться слабость, повышенная утомляемость; боли в области сердца, часто подобные стенокардии; головокружения и синкопальные состояния, кашель и кровохарканье. В связи с неспецифичностью указанных симптомов ранняя диагностика ХТЭЛГ затруднена [36,55].

### **1.3. Диагностика легочной гипертензии**

#### **1.3.1. Алгоритм диагностики**

В соответствии с Евразийскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ 2020 г. [1] диагностический алгоритм включает следующие этапы:

1) скрининг, включающий в себя сбор жалоб, оценка принадлежности пациента к группам риска развития ЛАГ (группа 1);

2) установление диагноза ЛГ с использованием базовых методов диагностики (электрокардиографии (ЭКГ), рентгенографии органов грудной клетки, трансторакальной ЭхоКГ);

3) последовательное исключение наиболее частых причин ЛГ - заболеваний левых отделов сердца (группа 2), патологии легких (группа 3) и ХТЭЛГ (группа 4);

4) верификация диагноза ЛГ и уточнение нозологической принадлежности с использованием КПОС;

5) оценка функционального класса ЛГ по классификации ВОЗ.

### 1.3.2. Электрокардиография в диагностике легочной гипертензии

Наличие ЛГ у пациента, как правило, вызывает на ЭКГ ряд характерных изменений: изменения предсердного компонента по типу «P-pulmonale», отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, признаки гипертрофии правого желудочка (ГПЖ) с признаками напряжения миокарда ПЖ.

В результате прогрессирующего повышения ЛСС происходит систолическая перегрузка ПЖ, на ЭКГ регистрируется высокий R и инвертированный T в правых прекардиальных и в отведениях II, III, aVF. Диастолическая перегрузка на ЭКГ проявляется неполной или полной блокадой правой ножки пучка Гиса [56].

Для количественной оценки ГПЖ наиболее часто используются критерии Мейерса [57] и Соколова Лайона [58]. При патологоанатомическом изучении 819 сердец, включая 178 с ГПЖ, HoranL.G. и FlowersN.C. [59] выявили малую чувствительность и высокую специфичность критериев гипертрофии правого желудочка – см. таблицу 2.

Таблица 2 – Информативность критериев ГПЖ по данным HoranL.G., FlowersN.C.(цитируется по [56])

Критерии	Чувствительность %	Специфичность %
Отклонение электрической оси вправо $\geq 110^{\circ}$	12	86
$R/S > 1$ в отведении V1	6	98
$RV1 \geq 0,7 \text{ мВ}$	2	99
$SV1 < 0,2 \text{ мВ}$	6	98
$Q/R > 1$ в отведении v1	5	99
$RV1 + SV5,6 > 1,05 \text{ мВ}$	18	94
$R/S \leq 1$ в отведениях V5 или V6	16	93
Время внутреннего отклонения в V1 в пределах 0,035 – 0,055 с	8	94
$RV5$ или $RV6 < 0,5 \text{ мВ}$	13	87
$SV5$ или $SV6 \geq 0,7 \text{ мВ}$	26	90
$(R/SV5)/(R/SV1) \leq 0,4$	6	99

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению ЛГ указывается, что чувствительность метода ЭКГ в диагностике ГПЖ составляет 55% при специфичности 70%. Наиболее чувствительным показателем оказался показатель «отклонение ЭОС вправо» - он присутствует у 87% при наличии ГПЖ и у 79% пациентов с идиопатической легочной гипертензией [60].

При наблюдении больных с ЛАГ в течение 5 лет у 25% встречаются суправентрикулярные нарушения ритма сердца (трепетание/фибрилляция предсердий), значительно ухудшающие прогноз пациента [61,62].

### **1.3.3. Инструментальные методы для верификации диагноза ЛГ**

Рентгенологические методы позволяют уточнить этиологию ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются характеристики расширения легочного ствола: коэффициент Мура и Люпи ( $>30\%$ ), расширение ветвей правой и левой ЛА, появление симптома скачка калибра, расширение корней легких и правых отделов сердца. Специфическим рентгенологическим признаком у больных ХТЭЛГ является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения [31,35,44,63].

Трансторакальная ЭхоКГ, как основной неинвазивный метод обследования, позволяет измерять уровень систолического, диастолического и среднего ДЛА, давления в легочных капиллярах, провести дифференциально-диагностический поиск у больных с ЛГ [64].

Вероятность наличия ЛГ оценивается методом ЭхоКГ в зависимости от скорости трикуспидальной регургитации. Помимо этого в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. предложены дополнительные эхокардиографические признаки [2].

Всем пациентам с подозрением на ЛАГ и ХТЭЛГ проводится КПОС для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [2,65-67]. При КПОС определяются следующие параметры: срДЛА, транспульмональный градиент,

диастолический пульмональный градиент (ДПГ), ЛСС и сердечный индекс (СИ), которые используются в определении гемодинамического варианта ЛГ и стратификации риска пациентов. Пациентам с ИЛГ рекомендуется проведение вазореактивного теста во время КПОС для определения потенциальной эффективности лечения блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БКК) в условиях экспертного центра [2,68-70].

Для установления клинического класса ЛГ всем пациентам с верифицированным диагнозом ЛГ необходимо проведение вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии легких (ВПСЛ), компьютерной томографии с контрастированием легочной артерии. ВПСЛ наиболее информативна в диагностике ХТЭЛГ [71]. При этом обнаруживаются дефекты перфузии в долевым и сегментарным зонам.

Чувствительность ВПСЛ в дифференциальной диагностике ИЛГ и ХТЭЛГ составляет 90-100 %, а специфичность 94-100% [2,72].

Компьютерная томография (КТ) обеспечивает детальное изображение легочной паренхимы.

Противопоказаниями к проведению КТ являются, высокие значения креатинина крови, аллергия на йодсодержащий контрастный препарат.

КТ-признаками ТЭЛА являются симптом «матового стекла», участки инфарктной пневмонии, расширение правых отделов сердца, расширение ствола, правой и левой легочной артерии, отсутствие контрастирования ветвей легочной артерии, дефекты наполнения в легочных сосудах [20].

При КТ-ангиопульмонографии типичной находкой является полная окклюзия легочных артерий или выявление в них эксцентрических дефектов [71,73].

Для оценки операбельности пациентов с ХТЭЛГ рекомендовано проведение селективной ангиографии легочной артерии и ее ветвей во время КПОС [2,74]. Ангиограммы позволяют определять стенозы по дефектам наполнения легочных артерий, скорость распространения контраста до момента заполнения дистального и капиллярного русла [75].

### **1.3.4. Оценка функционального статуса**

Объективная оценка функциональной способности больных ЛГ необходима для оценки тяжести заболевания и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии [2,53].

Для характеристики тяжести ЛГ и оценки функционального статуса используются функциональная классификация (ВОЗ) [1,76] и тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) с определением индекса одышки по Боргу (10-бальная шкала Борга), насыщения периферической крови кислородом по данным пульсоксиметрии, уровня АД и ЧСС на фоне нагрузки [1,2]. Т6МХ – безопасный метод, обладает высокой воспроизводимостью, коррелирует с функциональным классом [77].

У больных с ХТЭЛГ и ЛАГ в большинстве многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) дистанция в Т6МХ явилась первичной конечной точкой [53,78-83].

### **1.3.5. Стратификация риска неблагоприятного прогноза**

У пациентов с ЛАГ используется шкала стратификация риска неблагоприятного прогноза, представленная в Европейских [33] и в Евразийских [1] рекомендациях по лечению ЛГ (Таблица 3).

На основании данных комплексного обследования, включающего особенности клинико-функционального статуса, параметров КПОС и трансторакальной ЭхоКГ, биохимических маркеров статус пациентов может быть классифицирован как статус низкого риска (<5%), промежуточного риска (5-10%) и высокого риска (>10%). Для группы низкого риска характерно достижение ФК I и II согласно классификации ВОЗ.

Шведский регистр, регистр COMPERA и Французский регистр изучали методики стратификации риска.

В регистре Швеции в модель оценки риска вошли ФК согласно классификации ВОЗ, дистанция в Т6МХ, NT-proBNP, площадь правого

предсердия (СПП) и наличие перикардального выпота по данным ЭхоКГ; такие параметры КПОС, как срДПП, СИ, сатурация смешанной венозной крови кислородом (SvO<sub>2</sub>). Все показатели наделялись баллами в соответствии с профилем риска: 1 балл при низком риске летальности, 2- при промежуточном, 3- при высоком. Далее полученная сумма делилась на число показателей [84].

Таблица 3 – Стратификация риска развития летального исхода в течение года у пациентов с ЛАГ[33]

Параметры риска	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки хронической СН	Нет	Нет	Да
Прогрессирование заболевания	Нет	Постепенное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие	Повторные
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
СВЭМ: VO <sub>2</sub> peak, мл/мин/кг VE/VCO <sub>2</sub>	>15 <36	11 - 15 36-44,9	<15 VE/VCO <sub>2</sub> >45
BNP/NT-proBNP, пг/мл	<50/<300	50-300/300-1400	>300 />1400
ЭхоКГ/МРТ	СПП<18 см <sup>2</sup> Отсутствие выпота в перикарде	СПП 18-26 см <sup>2</sup> Небольшой перикардальный выпот	СПП>26 см <sup>2</sup> Перикардальный выпот
Гемодинамика	срДПП<8 мм рт.ст. СИ≥2,5 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> >65%	срДПП 8-14 мм рт.ст. СИ 2,0 - 2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	срДПП>14 мм рт.ст. СИ<2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> <60%

Примечания: СВЭМ – спирометрия, VO<sub>2</sub>peak – пиковое потребление кислорода, VE/VCO<sub>2</sub>– вентиляционный эквивалент по углекислому газу, BNP/ NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид /N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида



В регистр COMPERA включено 1588 пациентов с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ при наличии, как минимум, двух из перечисленных переменных: ФК (ВОЗ), дистанция в Т6МХ, BNP/ NT-proBNP, срДПП, СИ, SvO<sub>2</sub>. При делении суммы баллов на число переменных риск определялся как низкий при сумме менее 1,49, промежуточный - 1,5-2,49, высокий – выше 2,5, по аналогии со Шведским регистром [85].

Французские коллеги наблюдали 1017 больных с впервые диагностированной ИЛГ, наследуемой ЛАГ; ЛАГ при приеме лекарственных препаратов или токсинов. По данным данного регистра определялось число критериев низкого риска (ФК I / II, дистанция в тесте 6-минутной ходьбы >440 м, BNP/ NT-proBNP) при установлении диагноза и через 1 год на контрольном визите [61].

При индивидуальной оценке риска следует учитывать возраст и пол пациента, характер патологии, сопутствующей основному заболеванию, скорость прогрессирования заболевания, наличие дисфункции правого желудочка, синкопальных состояний.

#### **1.4. Анализ вариабельности синусового ритма при легочной гипертензии различной этиологии**

##### **1.4.1. Цели и основные методы анализа ВСР**

Основная цель анализа вариабельности синусового ритма (ВСР) – оценка функционального состояния обследуемого: прогноз риска внезапной смерти или опасных осложнений, оценка тяжести заболевания и эффективности лечения.

ВСР оценивается во временной области и в частотной области с использованием методов спектрального оценивания.

Согласно рекомендациям рабочей группы Европейского Кардиологического Общества (ESC) и Северо-Американского Общества стимуляции и электрофизиологии (NASPE) [8], к основным параметрам анализа ВСР во временной области относятся:

- средняя продолжительность интервала RR (mean RR, ms);
- стандартное отклонение интервала RR (standard deviation, SDNN, ms);
- стандартное отклонение средних значений синусовых интервалов RR за все 5-минутные фрагменты (standard deviation of all mean 5-minute normal sinus intervals over 24 hours, SDANN, ms);
- процент последовательных интервалов, различающихся более чем на 50 мс (percentage of successive intervals that differ by more than 50 ms, pNN50);
- корень квадратный из средней суммы квадратов разности между соседними нормальными RR-интервалами (square root of the mean of sum of the squares of differences between adjacent normal RR intervals, RMSSD).

Утверждается, что параметр SDNN [8], отражает общий тонус ВНС, параметр SDANN – тонус преимущественно симпатического отдела, параметры pNN50 и RMSSD – преимущественно тонус парасимпатического отдела [8], но эти утверждения далеко не всегда верны [11]. SDNN считается «золотым стандартом» стратификации риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при 24 - часовой записи [86].

Методы спектрального оценивания используются для выявления колебаний ЧСС различных периодов. Последовательность анализируемых интервалов NN рассматривается как реализация стационарного случайного процесса.

По значениям элементов последовательности оценивают спектральную плотность мощности (СПМ) процесса, характеризующую вклад различных периодических составляющих в его динамику. На основании соотношения мощностей различных компонент СПМ делают выводы о сравнительном вкладе симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы в регуляцию сердечного ритма [11].

Для получения количественных оценок различных частотных составляющих колебаний ритма сердца при анализе 5-минутной ВСП в спектральной плотности мощности выделяют три стандартных диапазона частот: – высокочастотные колебания (high frequency – HF, 0,15-0,35Гц), низкочастотные колебания (low frequency – LF, 0,05-0,15Гц) и очень медленные колебания (very

low frequency – VLF, 0,004-0,05Гц) и в этих диапазонах вычисляют спектральную мощность записи. При анализе суточной ВСР дополнительно выделяют ультранизкочастотный диапазон (ultra-low frequency – ULF, <0,003 Гц).

После появления рекомендаций ESC/NASPE [8,86] в большинстве систем холтеровского мониторирования для анализа суточной ВСР стали вычисляться исключительно рекомендованные параметры ВСР. С 1996 г по настоящее время опубликованы тысячи работ по анализу суточной ВСР. При этом полезными для клиники признаны всего три результата: снижение ВСР может использоваться (1) в качестве предиктора риска после острого инфаркта миокарда, (2) как ранний признак развития диабетической нейропатии и (3) как предиктор риска смерти при сердечной недостаточности, в частности при кардиомиопатии.

Причина такого положения дел объяснена А.В. Соболевым [11]. Дело в том, что при описании суточной ВСР с использованием двух-пяти рекомендованных параметров выявить свойства структуры синусового ритма в течение суток просто невозможно. Все рекомендованные параметры имеют содержательный смысл только при анализе стационарных процессов. Поэтому их использование на суточных промежутках времени эффективно лишь при анализе стационарных (т.е. ригидных или близких к ригидным) ритмов, характеризующих очень плохое функциональное состояние больного.

Цели анализа ВСР при ЛГ были в основном те же, что и при других заболеваниях: выявление связи снижения ВСР с наличием и тяжестью заболевания. Кроме того, делались попытки оценить качество функционирования различных звеньев системы вегетативной регуляции сердца с использованием спектральных характеристик ВСР на коротких промежутках времени.

Wensel R., et al. обследовали 48 больных ЛАГ (13 мужчин и 35 женщин, возраст  $51 \pm 12$  лет) и 41 здоровых добровольцев контрольной группы (12 мужчин и 29 женщин, возраст  $48 \pm 13$  лет). Измеряли 20-минутную ВСР и барорефлекс (систолическое АД и ЧСС во время измерения). У больных ЛАГ по сравнению с группой контроля были снижены HF, LF и VLF. Барорефлекс также снизился.

Снижение спектральных мощностей HF и LF и чувствительность барорефлекса авторы связывали со снижением пикового потребления кислорода [87].

Ряд работ был посвящен анализу суточной ВСР больных ЛГ с использованием рекомендованных параметров. При анализе результатов суточного мониторирования больных с право- и левожелудочковой сердечной недостаточностью, а именно – больных с застойной сердечной недостаточностью вследствие дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) и с изолированной правожелудочковой сердечной недостаточностью вследствие ИЛГ авторы сделали заключение о том, что повышение ЛСС не является основной причиной снижения ВСР [88].

Таким образом, попытки исследования ВСР больных ЛГ с использованием «рекомендованных» параметров были малочисленны и низкорезультативны.

#### **1.4.2. Анализ ЧСС - зависимой ВСР при легочной артериальной гипертензии**

В НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова был разработан метод анализа ВСР на длительных промежутках времени, базирующийся на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (АВСР-ВКР), изложенный в статьях и монографиях [11,89].

Достоинством метода является возможность не только характеризовать суточную ВСР как единое целое, но и оценивать поведение синусового ритма в течение суток в различных диапазонах изменения ЧСС.

Применение метода АВСР-ВКР позволяет выявлять связь параметров суточной ВСР с тяжестью заболевания, а в некоторых случаях – с эффективностью лекарственных препаратов [90].

Использование метода АВСР-ВКР позволяет эффективно связывать динамику суточной ВСР с динамикой функционального состояния у здоровых лиц, больных ИБС, ДКМП и ряда других заболеваний [11,89].

А.В. Соболевым и соавт. [15] предложена модификация метода АВСР-ВКР, учитывающая особенности синусового ритма, в результате которого на ритмограмме появляются так называемые двойные изломы. Модификация была использована для сопоставления ВСР в группах из 89 больных ИЛГ и 67 здоровых добровольцев. Её применение позволило более точно оценить влияние ИЛГ на суточную ВСР, в том числе – выявить высокие корреляции ряда параметров суточной ВСР с ЛСС при ИЛГ [16].

В связи с этим представляет несомненный интерес использование полученных данных при анализе связи динамики суточной ВСР с изменением параметров функционального состояния больного ЛГ (в частности ФК (ВОЗ) и результатов Т6МХ), а также с динамикой результатов медикаментозной и интервенционной терапии по данным инструментального обследования пациентов ИЛГ и ХТЭЛГ.

## **1.5. Возможности лечения больных с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией**

### **1.5.1. Медикаментозное лечение**

Основной целью медикаментозной терапии больных с ЛГ является снижение заболеваемости и смертности [17]. На сегодняшний день в связи с появлением новых ЛАГ-специфических препаратов существенно улучшились возможности лечения.

Алгоритм лечения включает общие мероприятия и поддерживающую терапию; назначение ЛАГ-специфических препаратов в зависимости от ФК (ВОЗ).

В случае неэффективности лечения рассматриваются интервенционные методы - атриосептостомия и трансплантация легких или комплекса сердце-легкие [18,91-96].

Успех от назначения блокаторов кальциевых каналов (БКК) у больных ИЛГ наблюдается при положительной острой фармакологической пробы (ОФП), т.е.

при увеличении СИ $>2,1$  л/мин/м<sup>2</sup>, Svo $>63$  % и снижении срДПП $<10$  мм рт.ст., что сомнителен у больных с отрицательной ОФП [1,2].

Больным с отрицательной ОФП и тем пациентам, которые исходно имели положительную ОФП, но не достигли стабильного клинического эффекта назначается стартовая ЛАГ-специфическая терапия. Пациентам, у которых назначение одного препарата не позволяет достичь адекватного клинического улучшения показана комбинированная терапия.

В клинической практике лечения ЛАГ используются следующие классы лекарственных препаратов [2,91,92]:

- антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) (бозентан, амбризентан, мацитентан);
- аналоги ПЦ (ингаляционный илопрост);
- агонист рецепторов ПЦ (селексипаг);
- ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) (силденафил);
- стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат).

Применение ЛАГ-специфических препаратов при ХТЭЛГ основывается на сходстве патофизиологических и патоморфологических механизмов этих форм ЛГ [93-96].

Современные ЛАГ-специфические препараты обладают вазодилатирующими, цитопротективными, антипролиферативными и антиагрегационными свойствами. [97,100-103]. Эффективность данных препаратов была доказана в многочисленных РКИ [1,34,103]. Терапия ЛАГ-специфическими препаратами показана пациентам с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ для улучшения переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей [2,76,104-108].

При применении бозентана у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или рецидивом ЛГ после тромбэндартерэктомии отмечалось улучшение ЛСС и сердечного индекса (СИ), при этом дистанция в Т6МХ и ФК существенно не менялись [109]. В ряд исследований была показана эффективность терапии

различными видами специфической терапии, в виде улучшения толерантности к физической нагрузке [110-114].

Препаратом первого выбора является риоцигуат. В исследование CHEST на фоне терапии риоцигуатом отмечалось снижение ЛСС, увеличение дистанции в Т6МХ, также снижение NT-proBNP [105,115]. Это единственный препарат, официально одобренный в странах ЕС, США, Канаде, РФ для лечения неоперабельной резидуальной ХТЭЛГ.

В РКИ MERIT-1 в результате применения мацитентана у 78 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечалось снижение на 16% ЛСС через 16 недель и существенный прирост дистанции в Т6МХ: +34.0 [116].

В исследование Yamamoto K., et al. у 23 пациентов с ХТЭЛГ был показан эффективный и безопасный переход с терапии ИФДЭ5 на риоцигуат. Через 12 месяцев лечения риоцигуатом отмечалось улучшение ФК (ВОЗ), снижение срДЛА и уровня BNP [117]. Стратегия переключения прописана в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ХТЭЛГ [1].

### **1.5.2. Легочная тромбэндартерэктомия**

Легочная тромбэндартерэктомия является «золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ с проксимальным поражением легочного сосудистого русла [118]. Операция выполняется только в экспертных центрах, где решается вопрос об операбельности больных ХТЭЛГ, с учетом противопоказаний [119,120].

После ТЭЭ наблюдается улучшение легочной гемодинамики, уменьшение правых отделов сердца и степени недостаточности трикуспидального клапана, что можно оценить посредством ЭхоКГ [121].

В международном регистре больных ХТЭЛГ показана госпитальная и годовичная смертность 4,7% и 7% соответственно [122]. Выживаемость после ТЭЭ по данным разных авторов, составляет 75-85% к 6-му году после операции [123,124].

### **1.5.3. Баллонная ангиопластика легочных артерий**

Баллонная ангиопластика (БАП) ЛА относительно новый метод лечения больных при поражении сегментарных ЛА и технической возможности проведения эндоваскулярного лечения, который может применяться при неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ после проведенной ТЭЭ или в качестве подготовки к ТЭЭ [125-127].

Метод требует тщательного отбора пациентов и выполняется в условиях специализированного центра.

Принцип данного метода заключается в разрушении тромботического материала при помощи баллона в результате чего восстанавливается кровотоки в сосудах легких, улучшается клиническое состояние и параметры гемодинамики у неоперабельных больных с ХТЭЛГ [127-131].

Противопоказаниями к проведению БАП ЛА являются аллергические реакции на контрастный препарат, острый воспалительный процесс, тяжелая почечная недостаточность, анемия и другие [128-131].

Множественные поражения сегментарных и субсегментарных артерий затрудняют выполнение операции БАП ЛА, что требует выполнения многоэтапного вмешательства [132]. Серьезными осложнениями данной процедуры являются перфорация ЛА и реперфузионный отек легких.

### **1.6. Заключение**

Приведенные данные показывают, что залогом улучшения прогноза больных ЛГ является своевременно установленный диагноз и ранее начало лечения. Симптоматика ИЛГ и ХТЭЛГ имеет неспецифичный характер, что затрудняет раннюю диагностику. Анализ суточной ВСП может позволить оценить функциональное состояние больных ЛГ и выявить связь снижения ВСП с наличием и тяжестью заболевания. Метод неинвазивен и безопасен, а



использование ХМ ЭКГ позволяет анализировать ВСР на длительных (сутки и более) промежутках времени. Эффективность метода существенно возрастает, если при анализе суточной ВСР не ограничиваться только использованием рекомендованных параметров ВСР, а использовать более тонкие методы ее анализа.

У пациентов ИЛГ ключ к успеху – выбор оптимальной специфической терапии в зависимости от профиля риска и эскалация специфической терапии при недостижении целей лечения; при ХТЭЛГ – проведение ТЭЭ у операбельных больных, пожизненное назначение антикоагулянтов, в случае неоперабельности – применение специфической терапии и, при технической возможности, БАП ЛА.

В настоящее время чрезвычайную ценность имеют информативные неинвазивные методы диагностики, призванные оценить эффективность проводимого лечения. Использование этих методов стало особенно актуальным в период сложной эпидемиологической обстановки, когда возникли сложности для многих больных в плане госпитализации в экспертные центры и проведения инвазивного обследования и даже ЭхоКГ в амбулаторной практике.

Поэтому настоящее исследование, посвященное использованию параметров суточной ВСР при оценке функционального состояния больных ЛГ различной этиологии, представляется важным как с научной, так и с практической точек зрения.

## **Глава 2. Материалы и методы исследования**

### **2.1. Общая характеристика**

В результате скрининга 107 пациентов госпитализированных в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. академика Е.И. Чазова» Минздрава России в период с октября 2018 года по октябрь 2021 года в исследование включено 90 больных ЛГ. Всем пациентам проводилось комплексное обследование, включающее ЭКГ в 12 отведениях, суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой временных показателей variability синусового ритма, трансторакальная ЭхоКГ с оценкой структурно-функциональных особенностей правых и левых отделов сердца, КПОС с определением гемодинамических параметров, проведением теста на вазореактивность в группе ИЛГ, Т6МХ с определением дистанции и выраженности одышки по шкале Борга.

Больным с ХТЭЛГ дополнительно проводилось КТ–ангиопульмонография и селективная ангиопульмонография во время КПОС.

### **2.2. Клинический материал и дизайн исследования**

Диагноз ИЛГ и ХТЭЛГ устанавливался на основании данных комплексного обследования, в соответствии с принятыми рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ [1, 2].

Пациенты были включены в исследование на основании следующих критериев включения: возраст 18 лет и старше; пациенты с верифицированным диагнозом ИЛГ и ХТЭЛГ; подписание ИС на участие в исследовании и исключения: ЛГ другой установленной этиологии; ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным МСКТ коронарных артерий или коронароангиографии; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ; персистирующая/перманентная фибрилляция или трепетание предсердий; постоянный искусственный ритм.

Критериям включения/исключения соответствовали 44 больных ИЛГ и 46 больных ХТЭЛГ. Основные клинические характеристики пациентов включенных в исследование представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Исходная характеристика больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=44)	Группа ХТЭЛГ (n=46)
Возраст на момент верификации диагноза, лет	39 [32;52]	59 [50;68] *
Пол, м/ж (n,%)	8 (18%)/36 (82%)	23(50%)/23(50%)*
Длительность заболевания (от момента появления первых симптомов до верификации диагноза, мес.)	14 [7;24]	24 [14;36]
Сопутствующие заболевания(n, %): Сахарный диабет 2 типа Артериальная гипертензия	1 (2%) 6 (14%)	4(9%) 22 (48%)*
Дистанция в Т6МХ	432 [353;500]	385 [313;428] *
ФК (ВОЗ) (n, %) I-II/ III-IV	17 (39%)/ 27 (61%)	13 (28%)/ 33 (72%)
Одышка по Боргу, баллы	3 [2;5]	4 [2;5]

Данные представлены как абсолютное число (%), медианы и интерквартильный размах, \* -  $p < 0,05$

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ) проводилось в период госпитализации. Полученные данные анализировались для оценки функционального состояния больных с ИЛГ и ХТЭЛГ с использованием суточной ВСР.

Для изучения особенностей ВСР в зависимости от возраста у больных ИЛГ и ХТЭЛГ мы использовали результаты всех исследований ВСР обследованных нами больных ЛГ в возрасте от 18 до 59 лет (всего 66 исследований), к которым были добавлены результаты анализа ВСР контрольной группы из 67 здоровых лиц в возрасте от 18 до 59 лет и ретроспективного анализа ВСР 158 исследований больных ЛГ (124 больных ИЛГ и 34 больных ХТЭЛГ) сопоставимого возраста–18

до 59 лет. Исходная характеристика ретроспективной группы больных ЛГ приведена в таблице 5.

Таблица 5 – Исходная характеристика ретроспективной группы больных ЛГ

Показатели	Группа ИЛГ (n=124)	Группа ХТЭЛГ (n=34)
Возраст на момент верификации диагноза, лет	29 [20;42]	48 [42;56]*
Пол, м/ж (n,%)	30 (24%)/94 (76%)*	16(47%)/18(53%)
ФК (ВОЗ) (n, %) I-II/ III-IV	64 (52%)/60 (61%)	15 (44%)/19 (56%)
Длительность заболевания (от момента появления первых симптомов до верификации диагноза, мес.)	16 [8;27]	20 [9;31]

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах, абсолютное число (%).

\* -  $p < 0,05$

Выбор параметров суточной ВСР проводился в сопоставимых по возрасту подгруппах групп контроля и ЛГ различных ФК ЛГ: 18-29 лет, 30-39 лет, 40-49 лет и 50-59 лет. Количественный состав этих подгрупп приведен в таблице 6.

Таблица 6 – Количественный состав подгрупп здоровых лиц и больных ЛГ различных ФК (ВОЗ)

Возраст	Возрастная группа 18-29	Возрастная группа 30-39	Возрастная группа 40-49	Возрастная группа 50-59	Всего
Контроль, (n)	25	19	17	6	67
ИЛГ, (n)	33	46	44	43	166
ХТЭЛГ, (n)	3	4	18	33	58
ЛГ, вся группа, (n)	36	50	62	76	224
ФК I-II, (n)	19	26	36	28	109
ФК III-IV, (n)	17	24	26	48	115

Данные представлены как абсолютное число

Пациентам с ИЛГ была инициирована ЛАГ-специфическая терапия в зависимости от результата тестирования на вазореактивность.

Показания для проведения ТЭЭ и БАП ЛА у больных ХТЭЛГ определялись междисциплинарной комиссией, включающей сердечно-сосудистого и рентгенэндоваскулярный хирургов.

Пациентам с противопоказаниями к ТЭЭ и БАП ЛА назначалась ЛАГ-специфическая терапия.

Терапия ЛАГ-специфическими препаратами проводилась до БАП ЛА и была продолжена после ангиопластики.

Для сопоставления динамики суточной ВСП больных ЛГ с изменениями показателей их клинико-функционального и гемодинамического статуса в результате лечения нами были изучены результаты обследования 50 больных ЛГ (25 больных ИЛГ и 25 больных ХТЭЛГ), госпитализированных через 6-18 месяцев.

Дизайн исследования представлен на Рисунке 2.

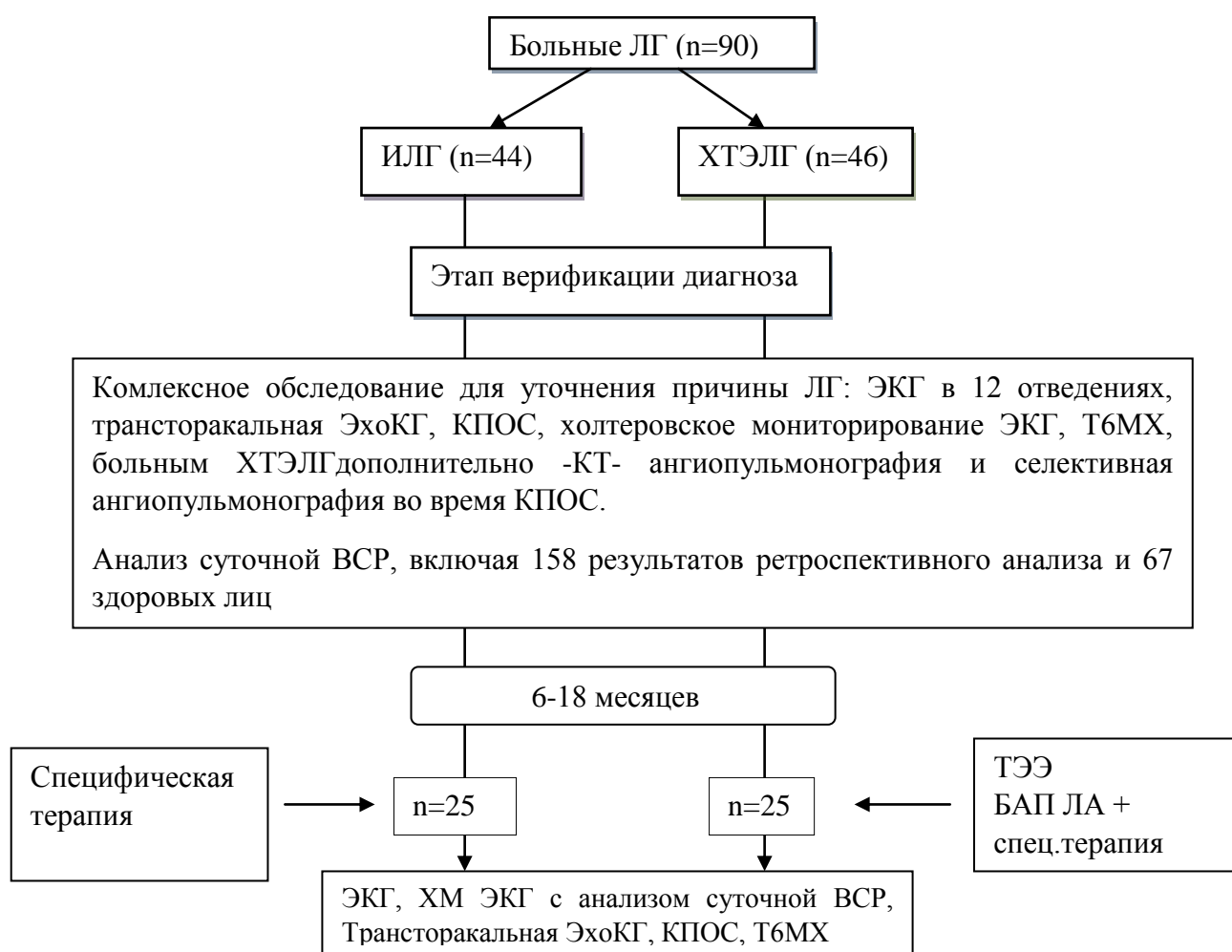


Рисунок 2 – Дизайн исследования

## **2.3. Методы обследования**

### **2.3.1. Общеклиническое обследование**

Всем пациентам проводилось общеклиническое обследование, включающее сбор анамнеза и физикальный осмотр согласно общепринятой схеме. Также в целях оценки функционального статуса больных в утреннее время проводился Т6МХ. Тест был проведен в коридоре с дистанцией в 50 метров. Оценка степени одышки проводилась по 10-бальной шкале Борга, где следующие цифры означали:

0 – нет одышки;

0,5-одышка совершенно слабая, едва заметная;

1- одышка очень слабая;

2 – одышка слабая

3-одышка умеренная;

4 – одышка более тяжёлая;

5- тяжёлая;

6,7- одышка очень тяжёлая;

8,9 – совершенно тяжёлая;

10- одышка максимальной степени.

Функциональный класс (ФК) оценивался согласно классификации ВОЗ - модифицированного варианта классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [1,2].

### **2.3.2. Лабораторная диагностика**

Проведенное лабораторное обследование состояло из общеклинического и биохимического анализа крови, при котором определялись уровни креатинина, коагулограммы, а также анализа крови для определения уровня Д-димера.

### **2.3.3. Инструментальные методы исследования**

#### **Электрокардиография**

ЭКГ в 12 отведениях регистрировалась и анализировалась с помощью оборудования ATES-Medica.

Были проанализированы следующие электрокардиографические параметры:

- частота сердечных сокращений в покое (ЧСС),
- амплитуда зубца Р во II отведении,
- длительность комплекса QRS,
- угол оси QRS,
- количественные критерии гипертрофии правого желудочка:
- амплитуда зубца RaVR,
- амплитуда зубца RV1,
- амплитуда зубца SV5,
- суммарный показатель RV1+SV5.

#### **Трансторакальная эхокардиография**

При помощи ультразвукового прибора Vivid E9 (GE Healthcare, США), проводился расчет СДЛА, срДЛА, НПВ, ДПП и выявлялись размеры ЛП и ПП, ЛЖ и ПЖ легочного ствола и его главных ветвей, толщина миокарда передней стенки ПЖ (ТПСПЖ), а также степень трикуспидальной регургитации в режиме доплерэхокардиографии.

## **Рентгенография органов грудной клетки**

При рентгенографии органов грудной клетки использовался прибор "Philips Medio 65 CP-N" в двух стандартных проекциях: прямой проекции и проекция левой боковой с контрастированием пищевода при помощи бариевой смеси. Оценке предавались такие параметры, как диаметр правой и левой ЛА, кардиоторакальный индекс (КТИ, %), коэффициенты Люпи и Мура (%).

## **Катетеризация правых отделов сердца**

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) проводилась при использовании аппарата Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды), венозным доступом (кубитальным или феморальным). Прямая манометрия проводилась с определением ДПП, ДПЖ, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Сван-Ганца, а оксиметрия-с определением SvO<sub>2</sub> и определялись такие расчетные показатели, как СВ, УО и ЛСС.

Чтобы оценивать характер тромботического поражения легочного сосудистого русла, проводилась селективная ангиопульмонография больным с ХТЭЛГ, а пациентам с ИЛГ проводилась ОФП с ингаляционным илопростом для определения вазореактивности легочных сосудов. Результат ОФП считался положительным при снижении срДЛА > 10 мм рт.ст. с достижением абсолютного уровня срДЛА < 40 мм рт.ст. и при отсутствии снижения СВ [133].

## **2.4. Холтеровское мониторирование ЭКГ и анализ variabilityности синусового ритма**

### **2.4.1. Получение показателей суточной ВСР**

Суточное ХМ ЭКГ проводилось с использованием комплекса «Союз» фирмы «ДМС Передовые Технологии», (Россия). Суточная ВСР исследовалась с помощью метода анализа variabilityности синусового ритма, базирующегося на оценке вариаций коротких участков ритмограммы (АВСР-ВКР), изложенного в работах А.В. Соболева с соавт. [11,15,16]. Для определения параметров суточной ВСР использовалась модификация метода АВСР-ВКР, учитывающая наличие на



ритмограмме двойных изломов. Используемая модификация запатентована в России (А.В. Соболев, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина. «Способ количественной оценки суточной variability сердечного ритма». Изобретение № 2614886, от 30.03. 2017 г.) и подробно изложена в работах [15, 16]. Мы ограничимся кратким описанием методики получения параметров суточной ВСР, используемых в диссертации.

В ритмограмме выделяли последовательные короткие участки синусового ритма, содержащие по 33 интервала RR. На каждом участке определяли ЧСС и вариацию короткого участка ритмограммы (ВКР), характеризующую величину синусовой аритмии на участке:

$$ВКР = \sum \text{abs}[RR(k+1) - RR(k)] \quad (k=1, \dots, 32).$$

На ритмограмме выделяли двойные изломы (ДИР) – четверки последовательных интервалов RR[j], RR[j+1], RR[j+2], RR[j+3], для которых различие между соседними интервалами RR составляло не менее 24 мс и выполнялся один из наборов неравенств

$$RR[j] < RR[j+1] > RR[j+2] < RR[j+3]$$

или

$$RR[j] > RR[j+1] < RR[j+2] > RR[j+3].$$

Все короткие участки ритмограммы делили на участки, содержащие ДИР, и участки, не содержащие ДИР.

Исследование ВКР осуществлялось в 8 диапазонах ЧСС, упорядоченных по убыванию ЧСС [11,15]. Диапазоны приведены в таблице 7.

Таблица 7 – Деление ЧСС на диапазоны

i (номер диапазона)	1	2	3	4	5	6	7	8
ЧСС, уд/мин	>105	105-93	92-84	83-76	75-69	68-64	63-59	<59

Каждый короткий участок ритмограммы относили к группе с номером i, равным номеру диапазона, в который попадало значение ЧСС на этом участке.

Для каждой из полученных таким образом групп вычисляли следующие характеристики:

**$n(i)$**  – количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$ ,

**$ВКРМ(i)$**  – среднее значение величин ВКР всех коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$ . Параметр ВКРМ, вычисленный для определенного диапазона изменения ЧСС, характеризует усредненную ВСР в этом диапазоне.

**$n1(i)$**  – количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **не содержащих ДИР**,

**$ВКРМ1(i)$**  – среднее значение величин ВКР коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **не содержащих ДИР**,

**$n2(i)$**  – количество коротких участков ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **содержащих ДИР**,

**$ВКРМ2(i)$**  – среднее значение величин ВКР по коротким участкам ритмограммы, попавших в группу с номером  $i$  и **содержащих ДИР**.

Для всей суточной ритмограммы определяли средневзвешенные вариации всей ритмограммы (СВВР), её части, не содержащей двойных изломов (СВВР1), и части, содержащей двойные изломы (СВВР2), т.е. величины

$$СВВР = \Sigma (n(i) * q(i) * ВКРМ(i)) / \Sigma (n(k), k=1, \dots, 8),$$

$$СВВР1 = \Sigma (n1(i) * q(i) * ВКРМ1(i)) / \Sigma (n1(k), k=1, \dots, 8),$$

$$СВВР2 = \Sigma (n2(i) * q(i) * ВКРМ2(i)) / \Sigma (n2(k), k=1, \dots, 8),$$

где  $i, k = 1, \dots, 8$  – номера диапазонов, а коэффициенты  $q(i)$  задаются равенствами

$$q(1)=3.04, q(2)=2.75, q(3)=2.33, q(4)=1.88,$$

$$q(5)=1.56, q(6)=1.34, q(7)=1.15 \text{ и } q(8)=1.$$

#### **2.4.2. Подходы к сопоставлению динамики показателей ВСР с динамикой клинико-функциональных параметров**

Для сопоставления динамики показателей ВСР с динамикой клинико-функциональных параметров нами был использован следующий подход. Мы количественно охарактеризовали (закодировали) значимость динамики функциональных параметров, гемодинамических параметров и параметров суточной ВСР обследованных нами больных с ЛГ. Код значимости изменений любого параметра может быть положительным (+), отрицательным (-) или равным нулю. Положительность кода означает, что динамика параметра указывает на улучшение состояния больного, отрицательность кода означает, что динамика параметра отвечает ухудшению его состояния. Равенство кода нулю означает, что по динамике параметра нельзя сделать вывод об изменении состояния больного.

Сопоставление динамики ВСР с динамикой функционального или гемодинамического параметра осуществлялось следующим образом. Если динамика ВСР и параметра была однонаправленной (получена пара «+ +» или пара «- -»), то результат сопоставления характеризовался знаком «+». Если динамика ВСР и параметра была разнонаправленной (получена пара «+ -» или пара «- +»), то результат сопоставления характеризовался знаком «-». Если хотя бы один из кодов динамики ВСР и параметра был «0», то результат сопоставления характеризовался знаком «0».

#### **2.4.3. Кодирование динамики функциональных и гемодинамических параметров**

Кодирование параметров осуществлялось следующим образом.

Сначала кодировались параметры риска летальности/прогрессирования [31] в каждом из 50 проведенных исследований: ФК ЛГ, дистанция в Т6МХ, SПП, срДПП, СИ и SVO<sub>2</sub> больных с ЛГ оценивалась кодом 0 по достижении низкого,

кодом 1 по достижении промежуточного и кодом 2 по достижении высокого риска.

Коды  $\delta$ , характеризующие динамику параметров, определялись следующим образом.

Динамика ФК определялась кодом  $\delta\text{ФК} = \text{ФК1} - \text{ФК2}$

При кодировании остальных параметров мы использовали характеристику  $\text{SIGN}(V)$  – знак величины  $V$ . Если  $V > 0$ , то  $\text{SIGN}(V) = 1$ . Если  $V = 0$ , то  $\text{SIGN}(V) = 0$ . Если  $V < 0$ , то  $\text{SIGN}(V) = -1$ .

При оценке динамики Д6МХ использовался порог разности (ПР) – пороговое значение количества шагов, при переходе через которое различие между Д6МХ1 и Д6МХ2 становится значимым. Тогда код  $\delta\text{Д6МХ}$  определяется равенством  $\delta\text{Д6МХ} = \text{SIGN}((\text{Д6МХ1} - \text{Д6МХ2})/\text{ПР})$  при целочисленном делении  $(\text{Д6МХ1} - \text{Д6МХ2})/\text{ПР}$ . В нашем исследовании мы выбрали минимальное из используемых значений ПР – 20 м.

При кодировании динамики остальных параметров динамику SПП определяли кодом  $\delta\text{SПП} = \text{SIGN}(\text{SПП 1} - \text{SПП 2})$ ; СИ –  $\delta\text{СИ} = \text{SIGN}(\text{СИ2} - \text{СИ1})$ ; SVO2 –  $\delta\text{SVO2} = \text{SIGN}(\text{SVO2 2} - \text{SVO2 1})$ ; срДПП –  $\delta\text{срДПП} = \text{SIGN}(\text{срДПП 2} - \text{срДПП 1})$ .

#### **2.4.4. Оценка значимости динамики среднесуточной ЧСС**

При кодировании ССЧСС мы выбрали три пороговых значения: 82 уд/мин, 75 уд/мин и 60 уд/мин. Оценка динамики ССЧСС проводилась с использованием ССЧСС1 - величины ССЧСС на момент установления диагноза до начала терапии, ССЧСС2 – величины ССЧСС через 6-18 месяцев после терапии – и разности  $D = \text{ССЧСС2} - \text{ССЧСС1}$ . Значимость изменения ССЧСС для оценки динамики функционального состояния больного характеризовали кодом  $kD$ , присваиваемым величине  $D$ . Код может быть равен 0, 1 или -1. Значение  $kD = 1$  означает, что динамика ССЧСС указывает на улучшение функционального состояния больного. Значение  $kD = -1$  означает, что динамика ССЧСС

соответствует ухудшению его функционального состояния. Значение  $kD = 0$  означает, что по динамике ССЧСС нельзя сделать вывод об изменении функционального состояния.

Присвоение величине  $D$  кода  $kD$  осуществляется по следующим правилам:

если  $\text{abs}(D) < 3$  (т.е.  $D = 0, \pm 1$  или  $\pm 2$  уд/мин), то всегда  $kD = 0$ ;

если  $\text{ССЧСС}2 \geq 82$  уд/мин и  $D \geq 3$  уд/мин, то  $kD = -1$ ;

если  $\text{ССЧСС}1 \geq 82$  уд/мин,  $\text{ССЧСС}2 \geq 55$  уд/мин и  $D \leq -3$  уд/мин, то  $kD = 1$ ;

если  $\text{ССЧСС}1 \geq 82$  уд/мин и  $\text{ССЧСС}2 < 55$  уд/мин, то  $kD = 0$ ;

если  $82 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}2 \geq 75$  уд/мин и  $D \geq 4$  уд/мин, то  $kD = -1$ ;

если  $82 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}2 \geq 75$  уд/мин и  $D = 3$  уд/мин, то  $kD = 0$ ;

если  $82 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}1 \geq 75$  уд/мин,  $\text{ССЧСС}2 \geq 55$  уд/мин и  $D \leq -4$  уд/мин, то  $kD = 1$ ;

если  $82 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}1 \geq 75$  уд/мин,  $\text{ССЧСС}2 \geq 55$  уд/мин и  $D = -3$  уд/мин, то  $kD = 0$ ;

если  $82 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}1 \geq 75$  уд/мин и  $\text{ССЧСС}2 < 55$  уд/мин, то  $kD = 0$ ;

если  $75 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}1 \geq 55$  уд/мин и  $75 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}2 \geq 55$  уд/мин, то  $kD = 0$ ;

если  $75 \text{ уд/мин} > \text{ССЧСС}1 \geq 55$  уд/мин,  $\text{ССЧСС}2 < 55$  уд/мин и  $D \leq -5$  уд/мин, то  $kD = -1$ ;

если  $\text{ССЧСС}1 < 55$  уд/мин и  $\text{ССЧСС}2 \geq 55$  уд/мин и  $D \geq 5$  уд/мин, то  $kD = 1$ ;

в остальных случаях если  $\text{ССЧСС}1 < 75$  уд/мин и  $\text{ССЧСС}2 < 75$  уд/мин, то  $kD = 0$ .

#### 2.4.5. Отбор и кодирование динамики параметров ВСР

Наиболее сильно наличие ЛГ и ухудшение функционального состояния при ЛГ влияет на ВСР на части ритмограммы без ДИР [134]. Это относится и к параметрам всей суточной ВСР и к параметрам ВСР, отвечающим различным диапазонам ЧСС. Так, достоверность снижения параметра СВВР1 в подгруппах с ЛГ по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля появляется чаще, никогда не бывает ниже и чаще всего оказывается выше, чем достоверность

снижения соответствующего параметра СВВР или СВВР2. Аналогично, достоверность снижения параметра ВКРМ1 в подгруппах с ЛГ по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля в любой подгруппе ЛГ и в любом диапазоне изменения ЧСС появляется чаще, никогда не бывает ниже и чаще всего оказывается выше, чем достоверность снижения соответствующего параметра ВКРМ или ВКРМ2. Кроме того, во всех без исключения подгруппах ЛГ, в которых какой-либо из исследуемых параметров снижался достоверно по сравнению с соответствующей подгруппой группы контроля, максимальная достоверность снижения этого параметра достигалась в диапазонах ЧСС, превышающих 75 уд/мин.

Опираясь на полученные в [134] данные, в качестве основного оцениваемого параметра мы выбрали СВВР1 и при необходимости добавляли к нему оценку одного или двух параметров ВКРМ1, а именно: для возрастов 18-29 лет – параметр ВКРМ1(2), отвечающий диапазону 105-93 уд/мин, для возрастов 30-39 лет – параметр ВКРМ1(3), отвечающий диапазону 92-82 уд/мин, для возрастов 40 лет и старше – параметр ВКРМ(4), отвечающий диапазону 83-76 уд/мин.

Значимость изменений любого из перечисленных параметров суточной ВСР оценивалась следующим образом. Если значение параметра при второй госпитализации превышало значение параметра при первой госпитализации более чем на 10%, то считалось, что параметр увеличился значимо. Если значение параметра при второй госпитализации было меньше значения параметра при первой госпитализации более чем на 10%, то считалось, что параметр уменьшился значимо. Если различие значений параметра было менее 10% от величины параметра при первой госпитализации, то считалось, что значимых изменений параметра не было.

При оценке общей значимости изменений суточной ВСР наиболее важной считалась динамика ССЧСС. Поэтому мы выбрали следующие правила оценки ВСР:

Если  $kD = 1$  (т.е. ССЧСС стала более комфортной для больного), то независимо от динамики СВВР1 и ВКРМ1 считалось, что ВСР улучшилась.

Если  $kD = -1$  (т.е. ССЧСС стала менее комфортной для больного), то независимо от динамики СВВР1 и ВКРМ1 считалось, что ВСП ухудшилась;

Если  $kD = 0$  (т.е. не было значимых изменений ССЧСС), то переходили к анализу динамики параметра СВВР1. При значимом увеличении СВВР1 считалось, что ВСП улучшилась, при значимом уменьшении СВВР1 считалось, что ВСП ухудшилась.

При отсутствии значимой динамики СВВР1 переходили к анализу динамики параметра ВКРМ1, соответствующего возрасту больного. При значимом увеличении ВКРМ1 считалось, что ВСП улучшилась, при значимом уменьшении ВКРМ1 считалось, что ВСП ухудшилась. При отсутствии значимой динамики ВКРМ1 считалось, что значимая динамика суточной ВСП отсутствует.

## 2.5. Статистический анализ

Для статистической обработки данных, которой предусматривалось получение данных в виде таблиц и диаграмм, была использована компьютерная программа Statistica версии 7.0 для Windows (StatSoftInc., USA).

Количественные показатели представлены как медиана (25-й; 75-й процентиля), для сравнения же количественных показателей больных разных групп, тогда, когда закон распределения исследуемых величин отличается от нормального, были использованы статистические методы непараметрического характера (критерии Манна-Уитни).

Качественные показатели тут представляются в виде частот распределения признака. Чтобы дать оценки различным качественным показателям, применялся Хи-квадрат Пирсона. Если показатель равнялся  $p < 0,05$ , то различия считались статистически значимыми. Чтобы определить степени выраженности взаимосвязи показателей, был использован корреляционный анализ, а в целях оценки динамики состояния больных, использовались таблицы сопряженности признаков.

### Глава 3. Результаты исследования

#### 3.1. Клинико-функциональный и гемодинамический статус в зависимости от этиологии заболевания

##### 3.1.1 Клинико-функциональный статус

В группах больных с ЛГ спектр жалоб был типичным для данной патологии. У больных ИЛГ и ХТЭЛГ одышка встречалась в 97,7% и 97,8% случаев соответственно. Боли в груди, сердцебиение, слабость/повышенная утомляемость, пресинкопальные состояния и синкопе достоверно чаще наблюдались в группе больных ИЛГ ( $p < 0,05$ ). (Таблица 8).

Таблица 8 – Симптомы у больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Общая группа (n=90)	Группа ИЛГ (n=44)	Группа ХТЭЛГ (n=46)	p*
Одышка	88 (97,8%)	43 (97,7%)	45(97,8%)	н.д
Боли в груди	47 (52,2%)	29 (65,9%)	18(39,1%)	<0,05
Сердцебиение	33 (36,7%)	20 (45,5%)	13 (28,3%)	<0,05
Кашель	18 (20%)	8 (18,2%)	10 (21,7%)	н.д
Слабость/повышенная утомляемость	33 (36,7%)	22 (50%)	11(23,9%)	<0,05
Головокружение	27 (30%)	17(38,6%)	10 (21,7%)	н.д
Отеки	30 (33,3%)	15(34,1%)	15(32,6%)	н.д
Кровохарканье	1 (1,1%)	0 (0%)	1(2,1%)	н.д
Пресинкопальные состояния	12 (13,3%)	8 (18,2%)	4(8,7%)	<0,05
Синкопе	10 (11,1%)	10(22,7%)	0 (0%)	

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе)

При анализе функционального состояния в общей группе пациенты с ФК III-IV (ВОЗ), что указывает на высокий риск неблагоприятного прогноза, составляли 66,7%. По данным Т6МХ, у больных с ИЛГ пройденная дистанция была достоверно выше, чем в группе больных с ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ), при сопоставимой выраженности одышки. При этом частота выявления различных ФК статистически значимо не различались (Таблица 9).



Таблица 9 – Функциональные параметры больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Общая группа (n=90)	Группа ИЛГ (n=44)	Группа ХТЭЛГ(n=46)	p*
ФК (ВОЗ) (n, %)	I-II	17 (39%)	13 (28%)	н.д.
	III-IV	27 (61%)	33 (72%)	н.д.
Дистанция в Т6МХ, м	400 [340;463]	432 [353;500]	385 [313;428]	<0,05
Одышка по Боргу, баллы	4 [3;5]	3[2;5]	4[2;5]	н.д.

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе), медианы и интерквартильный размах, p\* - достоверность различия между группами ИЛГ и ХТЭЛГ

### 3.1.2. Данные инструментальных методов

При проведении ЭхоКГ у всех больных ЛГ отмечалось повышение СДЛА, дилатация ПП и ПЖ (ПЗР ПЖ - 3,5 см, площадь ПП - 22 см<sup>2</sup>). При сравнительном анализе параметров в группах ИЛГ и ХТЭЛГ степень ЛГ и выраженность дилатации правых отделов сердца не различались. Дилатация ствола ЛА была более выраженной у больных ИЛГ (3,3 см по сравнению с 3,1 см в группе ХТЭЛГ).

По данным КПОС у больных с ЛГ выявлены повышения СДЛА (89 мм рт.ст), срДЛА (53 мм рт.ст), срДПП (9 мм рт.ст) и ЛСС (956дин/см/с<sup>-5</sup>), снижения SvO<sub>2</sub> (60%) и СИ (1,9 л/мин/м<sup>2</sup>). У больных с ИЛГ выявлено достоверное повышение срДЛА и ЛСС (p<0,05) (Таблица 10).

Таблица 10 – Показатели ЭхоКГ и КПОС у больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Норма	Общая группа (n=90)	Группа ИЛГ (n=44)	Группа ХТЭЛГ (n=46)	p*
<b>ЭхоКГ</b>					
СДЛА, мм рт.ст	до 30	80 [65;95]	81 [70;97]	79 [57;94]	н.д
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	< 18	22 [18;27]	23 [17;27]	24 [19;28]	н.д
ПЗР ПЖ, см	до 2,9	3,5 [3,2;4,0]	3,6 [3,2;4,0]	3,4 [2,9;3,9]	н.д
ТПС ПЖ, см	< 0,5	0,7[0,6;0,7]	0,7 [0,6;0,8]	0,6[0,6;0,7]	н.д
СтволЛА, см	< 2,7	3,2[2,9;3,4]	3,3 [3,0;3,7]	3,1 [2,8;3,3]	<0,05
<b>КПОС</b>					
СДЛА, ммрт.ст	15-30	89 [71;102]	87 [79;101]	89 [67;102]	н.д
срДЛА, ммрт.ст	9-18	53[47;60]	56 [49;61]	50 [38;55]	<0,05
срДПП, мм рт.ст	0-8	9[5;13]	8 [4;12]	8 [6;13]	н.д
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	2,8-4,2	1,9 [1,7;2,3]	2,1[1,7;2,3]	1,9 [1,6;2,2]	н.д
SvO <sub>2</sub> , %	75%	60[56;66]	61 [58;68]	60 [52;64]	н.д
ЛСС, дин/см/с <sup>-5</sup>	2-120	956 [727;1294]	1104 [810;1534]	819 [628;1216]	<0,05

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах, p\* -достоверность различия между группами ИЛГ и ХТЭЛГ

Таким образом, у больных с ИЛГ обнаружены статистически значимые различия по частоте жалоб на боли в грудной клетке, сердцебиение, пресинкопальные состояния и синкопе по сравнению с группой ХТЭЛГ (p<0,05). При оценке функционального статуса было выявлено, что больные с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза характеризовались в среднем более низкой дистанцией в Т6МХ по сравнению с группой ИЛГ (p<0,05). По величине срДПП, СИ, SvO<sub>2</sub> статистически значимых различий между группами больных ИЛГ и ХТЭЛГ выявлено не было.

## 3.2. Зависимость показателей электрокардиографии в 12 отведениях у больных с легочной гипертензией от функциональных и гемодинамических нарушений

### 3.2.1. Сопоставление параметров ЭКГ в 12 отведениях в группах больных ИЛГ и ХТЭЛГ

При анализе параметров ЭКГ в 12 отведениях у больных ИЛГ и ХТЭЛГ нас интересовали в основном параметры, характеризующие гипертрофию правых отделов сердца. За ЭКГ-критерии увеличения ПП и ГПЖ принималось превышение следующих пороговых значений [58]: амплитуда зубца Р во II стандартном отведении (РII) $>2,5$  мм; амплитуда зубца RaVR $>4$  мм; амплитуда зубца RV1 $>7$  мм; амплитуда зубца SV5 $>7$  мм; суммарный показатель RV1+SV5 $>11$  мм; угол оси QRS $>90$  градусов.

При сравнительном анализе больные ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно различались по параметру РII – амплитуде зубца Р во II стандартном отведении ( $p<0,01$ ), амплитудам RaVR ( $p<0,01$ ) и RV1 ( $p<0,01$ ) и суммарному показателю RV1+SV5 ( $p<0,05$ ) (Таблица 11).

Таблица 11 – Значения основных показателей ЭКГ в 12 отведениях в группах больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Норма	Общая группа (n=90)	Группа ИЛГ (n=44)	Группа ХТЭЛГ (n=46)	p*
ЧСС покоя	-	76 [68;88]	74[65;87]	77[70;89]	н.д.
РII, мм	$< 2,5$	2 [1,4;2,5]	2,3[1,6;2,9]	1,8 [1,2;2,1]	$<0,01$
Угол осиQRS	$< 90$	104 [80;122]	109[95;127]	96 [70;177]	н.д.
QRS, мс	$< 110$	98[88;104]	97 [86;102]	95[88;104]	н.д.
RaVR, мм	$< 4$	2,7[1,6;3,7]	3,1 [2,1;4,4]	2,3 [1,3;3,2]	$<0,01$
RV1, мм	$< 7$	4,2 [2,6;7,7]	5,3 [3,7;9,4]	3,2 [1,6;6,7]	$<0,01$
SV5, мм	$< 7$	5,4 [4,5;8,8]	5,4 [3,8;6,8]	5,8 [3,7;8,5]	н.д.
RV1+ SV5	$< 11$	10,0[6,7;15,6]	10,9[8,7;17,6]	9,1[5,9;13,3]	$<0,05$

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах, p\* - достоверность различия между группами ИЛГ и ХТЭЛГ

Как видно из таблицы 11, величины основных параметров, характеризующие гипертрофию правых отделов сердца (PI, RaVR, RV1 и RV1+SV5) были достоверно больше в группе ИЛГ по сравнению с группой ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ).

При этом в группе ИЛГ чаще выявлялись признаки ГПЖ по всем этим параметрам, а также по углу оси QRS (Рисунок 3).

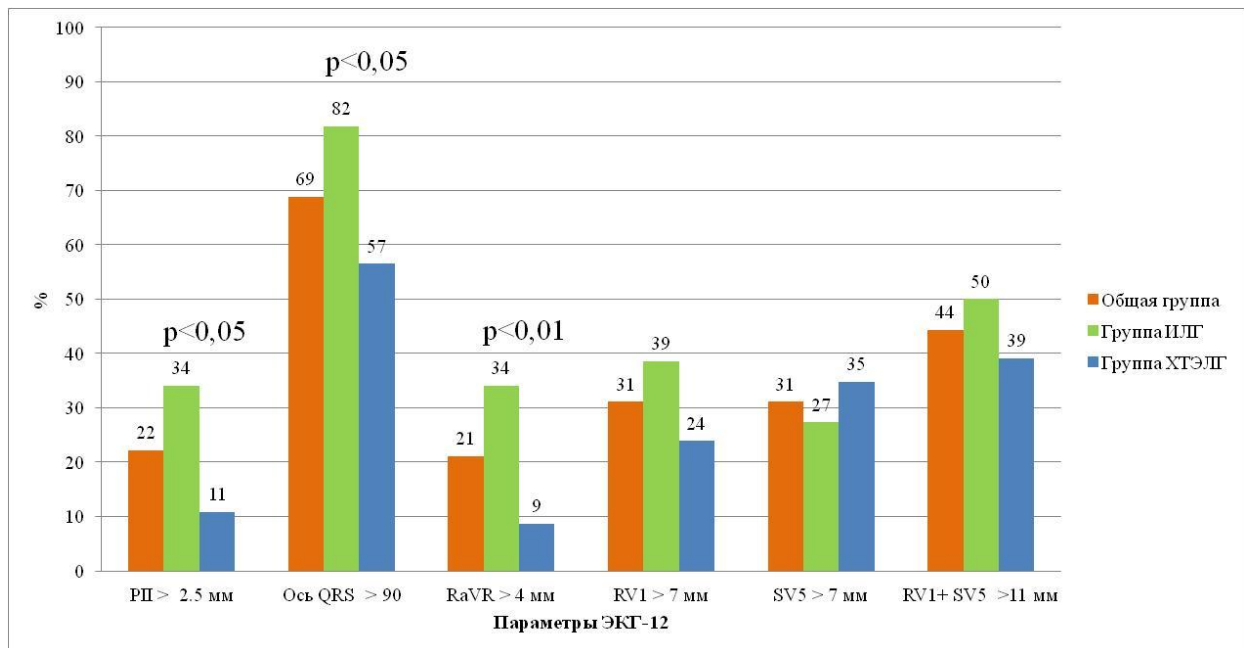


Рисунок 3 – ЭКГ-критерии увеличения правого предсердия и ГПЖ у больных ЛГ.

### 3.2.2. Сопоставление параметров ЭКГ в 12 отведениях с функциональными и гемодинамическими параметрами

Результаты сопоставления параметров ЭКГ в 12 отведениях с параметрами, полученными в ходе функционального и инструментального обследования больных ИЛГ и ХТЭЛГ приведены в таблицах 12 (больные ИЛГ) и 13 (больные ХТЭЛГ) в виде корреляционных связей между соответствующими параметрами. Мы рассматривали только достоверные корреляции.

Таблица 12 – Корреляционные связи параметров ЭКГ в 12 отведениях и результатов функционального и инструментального обследования больных ИЛГ

Параметры	ЧСС	РП	Угол Оси QRS	Продолжи- тельность QRS	R aVR	RV1	SV5	RV1+ SV5
<b>ФК</b>	0,22	0,48*	-0,15	0,07	0,11	0,12	-0,14	0,00
<b>Т6МХ</b>								
<b>Дистанция</b>	-0,48*	-0,59*	-0,12	0,19	0,10	0,14	0,18	0,19
<b>ЭхоКГ</b>								
<b>СПП</b>	0,47*	0,44*	-0,23	0,13	-0,32	-0,17	-0,23	-0,24
<b>ТПСПЖ</b>	0,21	0,19	-0,06	0,07	0,05	0,31	-0,30	0,05
<b>СДЛА</b>	0,52*	0,27	-0,13	-0,39*	-0,09	0,30	0,02	0,22
<b>КПОС</b>								
<b>срДЛА</b>	0,25	0,09	0,08	-0,38*	0,25	0,51*	0,05	0,38*
<b>срДПП</b>	0,04	0,00	0,01	0,09	-0,26	-0,24	-0,06	-0,20
<b>СИ</b>	-0,61*	-0,55*	0,12	0,19	0,23	0,03	-0,02	0,01
<b>SvO2</b>	-0,42*	-0,29	0,24	0,08	0,30	0,02	0,08	0,06
<b>ЛСС</b>	-0,06	0,10	0,03	0,05	0,18	0,25	0,28	0,33

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

Как видно из таблицы 12, у больных ИЛГ наиболее тесную корреляцию с результатами функционального и инструментального обследования имеют ЧСС покоя (прямую корреляцию с СПП и СДЛА по данным ЭхоКГ и обратную корреляцию с пройденной дистанцией в Т6МХ, а также с СИ и SvO2 по данным КПОС) и амплитуда Р в отведении II (прямую корреляцию с ФК (ВОЗ) и СПП и обратную корреляцию с дистанцией в Т6МХ, а также с СИ).

Следует также отметить корреляции параметров ЭКГ в 12 отведениях с давлением в легочной артерии: продолжительность комплекса QRS обратно коррелирует с СДЛА по данным ЭхоКГ и срДЛА по данным КПОС, а параметры RV1 и RV1+SV5 имеют наиболее тесную прямую связь со срДЛА по данным КПОС.

Таблица 13 – Корреляционные связи параметров ЭКГ в 12 отведениях и результатов функционального и инструментального обследования больных ХТЭЛГ

Параметры	ЧСС	Р (II)	Угол оси QRS	Продолжи- тельность. QRS	RavR	RV1	SV5	RV1+ SV5
<b>ФК</b>	0,31	0,09	0,11	-0,17	0,02	-0,05	-0,04	-0,06
<b>Т6МХ</b>								
<b>Дистанция</b>	-0,33	-0,32	0,01	0,03	-0,23	-0,11	-0,17	-0,18
<b>ЭхоКГ</b>								
<b>СПП</b>	0,51*	0,12	0,32	0,41	0,46*	0,69*	0,54*	0,80*
<b>ТПСПЖ</b>	0,34	0,18	-0,64*	0,42*	0,27	0,54*	0,04	0,39
<b>СДЛА</b>	0,57*	0,42*	0,26	0,09	0,35	0,52*	0,24	0,46*
<b>КПОС</b>								
<b>срДЛА</b>	0,61*	0,37	0,34	0,08	0,33	0,46*	0,25	0,42*
<b>срДПП</b>	0,55*	-0,04	0,32	0,13	0,57*	0,44*	0,46	0,47*
<b>СИ</b>	-0,14	-0,24	0,01	0,19	-0,16	-0,22	-0,02	-0,16
<b>SvO2</b>	-0,33	-0,36	-0,19	0,14	-0,32	-0,26	-0,46*	-0,46*
<b>ЛСС</b>	0,51*	0,35	0,28	-0,02	0,29	0,44*	0,22	0,44*

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

Как видно из таблицы 13, у больных ХТЭЛГ ЧСС покоя имеет наиболее тесную прямую корреляцию с СПП и СДЛА по данным ЭхоКГ и со срДЛА, срДПП и ЛСС по данным КПОС. Параметр РII имеет прямую связь с СДЛА. Угол оси QRS тесно коррелирует с ТПСЖ. Продолжительность QRS имеет наиболее тесную связь с ТПСЖ. Параметры RaVR, RV1, SV5 и суммарный показатель RV1+ SV5 имеют статистически значимую корреляцию почти со всеми параметрами ЭхоКГ и КПОС.

Сопоставление данных, приведенных в таблицах 12 и 13, показывает, что статистически значимая корреляция параметров RaVR, RV1, SV5 и RV1+ SV5 с параметрами ЭхоКГ и КПОС в группе ХТЭЛГ встречается чаще и, как правило, выше, чем в группе ИЛГ.

Таким образом, большинство параметров ЭКГ в 12 отведениях, характеризующих гипертрофию правых отделов сердца, имели тенденцию к

статистически значимому увеличению в группе ИЛГ по сравнению с группой ХТЭЛГ. При этом, корреляция параметров стандартной ЭКГ с данными функциональных и инструментальных методов в группе ХТЭЛГ более выражена, чем в группе ИЛГ.

### 3.3. Зависимость показателей суточной variability синусового ритма от формы ЛГ и тяжести заболевания

#### 3.3.1. Влияние ЛГ различной этиологии на показатели суточной ВСР

Сопоставление основных параметров суточной ВСР группы ЛГ и её подгрупп с группой контроля и между собой в различных возрастных диапазонах приведено в таблице 15. Ограничение по возрасту (<60 лет) вызвано тем, что в группе контроля не было лиц 60 лет и старше. На первом этапе исследования для исключения влияния сопутствующей патологии на суточную ВСР из общей группы больных ЛГ (n=90) были исключены пациенты с артериальной гипертонией и сахарным диабетом. Результаты сопоставления основных параметров суточной ВСР в различных возрастных диапазонах у больных ЛГ (n=54) по сравнению с контрольной группой (n=67) приведены в таблице 14.

Таблица 14 – Значения основных параметров суточной ВСР контрольной группы и больных ЛГ

Группа	Контроль				Вся ЛГ			
	18-29 (n =25)	30-39 (n =19)	40-49 (n =17)	50-59 (n =6)	18-29 (n =8)	30-39 (n =16)	40-49 (n =16)	50-59 (n =14)
Параметры								
СВВР, мс	1359	1022	762	687	1038*	767*	810	464*
СВВР1, мс	1127	933	748	652	827*	561++	583*	409*
СВВР2, мс	1768	1349	1102	960	1445	1147	984	780

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля, \* - p<0,05, ++ - p<0,0001

Как видно из таблицы, основное влияние ЛГ оказывает на параметры СВВР и СВВР1, причем во всех возрастных диапазонах наибольшее влияние ЛГ оказывает на параметр СВВР1, характеризующий ВСР на части ритмограммы без

изломов. Но малое число данных, приведенных в таблице 14, не позволяет оценивать значимость влияния на ВСР этиологии ЛГ и тяжести заболевания. Поэтому далее мы проанализировали результаты исследования ВСР всех больных в возрасте от 18 до 59 лет, как текущие, так и ретроспективные. Соответствующие результаты приведены в таблице 15.

Таблица 15 – Возрастная динамика основных параметров суточной ВСР в возрастных подгруппах у здоровых добровольцев и пациентов с ЛГ, ИЛГ, ХТЭЛГ, при ФК I-II, ФК III-IV (ВОЗ).

<b>Возраст 18-29 лет</b>						
<b>Параметры</b>	<b>Контроль (n = 25)</b>	<b>ЛГ (n = 36)</b>	<b>ИЛГ (n = 33)</b>	<b>ХТЭЛГ (n = 3)</b>	<b>ФК I-II (n = 19)</b>	<b>ФК III-IV (n = 17)</b>
СВВР, мс	1359	971++	854++	1218	1093**	808+
СВВР1, мс	1127	757++	741++	1008	836++	728++
СВВР2, мс	1768	1378**	1344**	1579	1579	1118+
<b>Возраст 30-39 лет</b>						
	<b>Контроль (n = 19)</b>	<b>ЛГ (n = 50)</b>	<b>ИЛГ (n = 46)</b>	<b>ХТЭЛГ (n = 4)</b>	<b>ФК I-II (n = 26)</b>	<b>ФК III-IV (n = 24)</b>
СВВР, мс	1022	697**	697**	656	722	639**
СВВР1, мс	933	547++	547++	531**	631++	526++
СВВР2, мс	1349	1053**	1053**	992	1053	1022**
<b>Возраст 40-49 лет</b>						
	<b>Контроль (n = 17)</b>	<b>ЛГ (n = 62)</b>	<b>ИЛГ (n = 44)</b>	<b>ХТЭЛГ (n = 18)</b>	<b>ФК I-II (n = 36)</b>	<b>ФК III-IV (n = 26)</b>
СВВР, мс	762	700*	805	380+	802	455**
СВВР1, мс	748	579+	674**	334++	686**	413++
СВВР2, мс	1102	1028	1053	662**	1072	749
<b>Возраст 50-59 лет</b>						
	<b>Контроль (n = 6)</b>	<b>ЛГ (n = 76)</b>	<b>ИЛГ (n = 43)</b>	<b>ХТЭЛГ (n = 33)</b>	<b>ФК I-II (n = 28)</b>	<b>ФК III-IV (n = 48)</b>
СВВР, мс	687	653	646	662	682	619
СВВР1, мс	652	487*	483*	546	597	446**
СВВР2, мс	960	944	942	946	1008	941

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля, \* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,001$ , ++ -  $p < 0,0001$

Как видно из таблиц 14 и 15, влияние ЛГ на параметры суточной ВСР не зависело от сопутствующей патологии. При этом во всех возрастных диапазонах влияние ЛГ на основные параметры суточной ВСР не зависят от деления группы ЛГ на подгруппы. Так, при анализе суточной ВСР в возрасте до 39 лет для групп ЛГ, ИЛГ, ХТЭЛГ, ФК I-II и ФК III-IV имеет место тенденция к снижению всех основных параметров ВСР по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля, в возрастной подгруппе 40-49 лет для всех этих групп эта



тенденция начинает ослабевать на всей суточной ритмограмме и на ее участках с двойными изломами, а в возрастной подгруппе 50-59 лет на всей суточной ритмограмме и на ее участках с двойными изломами тенденция к снижению ВСП для всех групп больных ЛГ по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля пропадает.

Нарастание ФК (ВОЗ) при ЛГ влияет на параметры суточной ВСП примерно также, как и появление ЛГ. В подгруппах групп ФК I-II и ФК III-IV возрастов до 49 лет нарастание ФК (ВОЗ) стимулирует снижение как всей суточной ВСП, так и ВСП на частях ритмограммы с ДИР и без ДИР. В возрастах 50-59 лет на части ритмограммы без ДИР тенденция к снижению ВСП сохраняется, а на части ритмограммы с ДИР и на всей ритмограмме эта тенденция пропадает.

Между группами больных ИЛГ и ХТЭЛГ, а также между группами ФК I-II и ФК III-IV не было выявлено статистически значимых различий.

Наиболее сильно наличие ЛГ влияет на ВСП на части ритмограммы без ДИР. Достоверность снижения параметра СВВР1 в подгруппах с ЛГ по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля появляется чаще, чем достоверность снижения параметров СВВР и СВВР2. Более того, если есть достоверность снижения хотя бы одного из параметров СВВР и СВВР2, то обязательно есть достоверность снижения и соответствующего параметра СВВР1, причем достоверность снижения СВВР1 в любой подгруппе ЛГ по сравнению с соответствующей подгруппой группы контроля никогда не бывает ниже и чаще всего оказывается выше, чем достоверность снижения соответствующего параметра СВВР или СВВР2.

### **3.3.2. Влияние ЛГ на параметры ВСП, отвечающей различным диапазонам изменения ЧСС**

В таблицах 16-19 приведены среднегрупповые значения параметров ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 для подгрупп возрастов 18-29 лет (Таблица 16), 30-39 лет (Таблица 17), 40-49 лет (Таблица 18) и 50-59 лет (Таблица 19), отвечающие выбранным диапазонам ЧСС для возрастных подгрупп групп контроля, всей ЛГ, ИЛГ, ХТЭЛГ, ФК I-II и ФК III-IV.

В подгруппах в возрасте моложе 50 лет среди всех больных ЛГ и в группах ИЛГ и ХТЭЛГ имеется тенденция к снижению ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля во всех диапазонах изменения ЧСС. В подгруппах в возрасте 50-59 лет тенденция к снижению ВСР по сравнению с группой контроля нарушалась в большинстве диапазонов ЧСС и во всех трех группах - в диапазоне брадикардии.

Таблица 16 – Значения параметров ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в возрастных подгруппах 18-29 лет

Группы	Контр (n =25)	ЛГ (n =36)	ИЛГ (n =33)	ХТЭЛГ (n =3)	ФК I-II (n = 19)	ФК III-IV (n = 17)
<b>Диапазон ЧСС, уд/мин</b>	<b>ВКРМ, мс</b>					
>105	222	127++	126++	128**	126++	141+
105-93	383	220++	207++	263**	263++	196++
92-84	567	335++	328++	390	347++	328++
83-76	768	493++	474++	550	486+	500+
75-69	891	648+	583+	761	761*	551+
68-64	1187	813**	790**	1062	1031	703**
63-59	1401	1140*	1018*	1406	1272	775**
<59	1948	1624	1624	1910	1723	1096*
<b>Диапазон ЧСС, уд/мин</b>	<b>ВКРМ1, мс</b>					
>105	210	126++	124++	128+	126++	144+
105-93	368	217++	205++	261**	223++	198++
92-84	553	324++	318++	384	312++	288++
83-76	716	455++	430++	526	443+	388++
75-69	767	562+	553+	711	651*	476+
68-64	955	713+	675+	951	799*	605+
63-59	1335	860**	781**	1317	1049	736+
<59	1539	1142*	965*	1795	1365	1096*
<b>Диапазон ЧСС, уд/мин</b>	<b>ВКРМ2, мс</b>					
>105	362	223+	223+		256	208++
105-93	547	377++	380++	328**	387++	355++
92-84	670	560++	560++	554	570**	471+
83-76	867	668++	675++	667	669**	625+
75-69	1059	810+	779+	856	854*	664+
68-64	1299	987**	934**	1127	1127	855**
63-59	1444	1187*	1165*	1430	1425	865**
<59	1953	1655	1624	1923	1898	1308*

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля,

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,001$ , ++ -  $p < 0,0001$

Таблица 17 – Значения параметров ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в возрастных подгруппах 30-39 лет

Группы	Контр (n =19)	ЛГ (n =50)	ИЛГ (n =46)	ХТЭЛГ (n =4)	ФК I-II (n = 26)	ФК III-IV (n = 24)
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ, мс</b>					
>105	190	137**	134**	144*	133*	139+
105-93	318	212++	212+	173**	215++	166**
92-84	449	253++	253++	239*	290++	214++
83-76	572	304++	304++	312*	351+	274++
75-69	709	464+	464**	453	484**	353**
68-64	788	490**	482+	750	555*	475+
63-59	963	645**	629**	1030	665*	623**
<59	1303	1050	1138	1042	1276	987*
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ1, мс</b>					
>105	178	132++	129++	141	129+	137+
105-93	308	199++	199++	171**	209++	166++
92-84	423	236++	236++	232**	264++	208++
83-76	563	288++	288++	287*	340++	249++
75-69	684	386+	386+	359*	450**	329+
68-64	738	447+	436**	597	469*	436+
63-59	941	563**	555**	689	587*	539+
<59	1203	795**	846**	748	902*	772**
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ2, мс</b>					
>105	328	200	198	216	198	216
105-93	494	342+	344**	285**	327+	344*
92-84	597	420++	420+	400*	431+	397+
83-76	736	491++	491++	480*	542+	432++
75-69	859	635**	635**	621	639*	566**
68-64	1050	729+	726+	858	738**	726+
63-59	1162	830**	789**	1042	821*	905**
<59	1384	1119*	1198	1107	1277	1010*

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля,

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,001$ , ++ -  $p < 0,0001$

Таблица 18 – Значения параметров ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в возрастных подгруппах 40-49 лет

Группы	Контр (n =17)	ЛГ (n =62)	ИЛГ (n =44)	ХТЭЛГ (n =18)	ФК I-II (n = 36)	ФК III-IV (n = 26)
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ, мс</b>					
>105	140	130	139	117	132	121
105-93	218	162	200	146+	185	154
92-84	312	235*	281	183++	271*	190
83-76	436	311**	398*	200+	388**	224**
75-69	582	484*	515	300**	498*	306*
68-64	685	619	636	362	646	443
63-59	780	778	773	783	825	627
<59	1043	1035	989	1138	1087	845
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ1, мс</b>					
>105	130	128	136	116	128	121
105-93	216	162*	193	141++	184	152**
92-84	301	222+	265**	160++	265**	184++
83-76	434	297+	369**	185+	368**	224++
75-69	535	409**	474*	267	474*	264+
68-64	672	525**	538*	356**	566*	341+
63-59	756	634*	663*	497	728	490**
<59	983	781*	777*	806	870	658**
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ2, мс</b>					
>105	248	223	242	160	236	183
105-93	364	262	306	191+	306	245
92-84	448	403	434	265**	423	313
83-76	577	502*	546*	383**	539**	403*
75-69	739	649	660	479*	667*	617
68-64	823	823	807	897	832	771
63-59	873	898	896	957	926	794
<59	1138	1125	1122	1260	1164	954

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля,

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,001$ , ++ -  $p < 0,0001$

Таблица 19 – Значения параметров ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в возрастных подгруппах 50-59 лет

Группы	Контр (n =6)	ЛГ (n =76)	ИЛГ (n =43)	ХТЭЛГ (n =33)	ФК I-II (n = 28)	ФК III-IV (n = 48)
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ, мс</b>					
>105	162	153	165	134	116	167
105-93	244	181	187	167	144*	194
92-84	319	242	259	221	213	262
83-76	366	293	302	281	322	276
75-69	474	352	352	352	404	309
68-64	495	420	401	442	523	370
63-59	597	556	480	596	660	457
<59	747	769	669	868	862	721
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ1, мс</b>					
>105	156	144	156	136	112	159
105-93	236	167	173*	162	131**	180
92-84	315	203+	196++	215**	198+	213**
83-76	360	257**	259**	254**	302*	240+
75-69	464	305**	305**	305**	380	285+
68-64	474	377	355*	407	482	316**
63-59	561	469	407	554	564	408
<59	625	541	452	746	677	512
Диапазон ЧСС, уд/мин	<b>ВКРМ2, мс</b>					
>105	301	215	313	158	144*	352
105-93	356	287	289	238	216	320
92-84	440	378	398	359	347	393
83-76	519	443	451	423	452	426
75-69	665	540	570	507	573	512
68-64	778	633	604	711	731	584
63-59	777	720	720	719	797	693
<59	967	976	874	1034	1032	920

Данные представлены как медианы, оценивается достоверность различий с группой контроля,

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , + -  $p < 0,001$ , ++ -  $p < 0,0001$

Как видно из таблиц 17-19, влияние ЛГ на параметры ВСР в различных диапазонах изменения ЧСС сходно с влиянием ЛГ на основные параметры суточной ВСР.

В подгруппах в возрасте моложе 50 лет среди всех больных ЛГ и в группах ИЛГ и ХТЭЛГ имеется тенденция к снижению ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля во всех диапазонах изменения ЧСС. В подгруппах в возрасте 50-59 лет тенденция к

снижению ВСР по сравнению с группой контроля нарушалась в большинстве диапазонов ЧСС и во всех трех группах - в диапазоне брадикардии.

Нарастание ФК (ВОЗ) в возрастных подгруппах моложе 50 лет ассоциируется со снижением параметров ВСР в большинстве диапазонов изменения ЧСС. В подгруппах моложе 40 лет среднегрупповые значения ВКРМ, ВКРМ1 и ВКРМ2 в группе ФК I-II превышали соответствующие значения в группе ФК III-IV в большинстве диапазонов изменения ЧСС за исключением диапазона тахикардии для подгрупп 18-29 лет и диапазонов  $>93$  уд/мин для подгрупп 30-39 лет. В подгруппах 40-49 лет тенденция к снижению при нарастании ФК ЛГ нарушалась только в диапазонах низких ЧСС для параметра ВКРМ2. И только в подгруппах 50-59 лет эта тенденция менялась на противоположную в большинстве диапазонов изменения ЧСС для всех изучаемых параметров.

В подгруппах моложе 40 лет в большинстве диапазонов ЧСС выявлялось достоверное снижение параметров ВСР в группах ЛГ по сравнению с группой контроля. В возрасте 40-49 лет в большинстве диапазонов ЧСС тенденция к снижению параметров ВСР в группах ЛГ сохранялась, а достоверность различий во многих диапазонах снижалась или пропадала. В возрасте 50-59 лет характер влияния ЛГ на ВСР менялся существенно: в большинстве диапазонов в группах ЛГ достоверность различий между группами ЛГ и группой контроля снижалась или пропадала, а для параметров ВКРМ2 и ВКРМ тенденция к снижению параметров ВСР менялась на тенденцию к их нарастанию в диапазонах высоких и низких ЧСС.

Во всех без исключения группах ЛГ и всех диапазонах изменения ЧСС наиболее сильно наличие ЛГ влияет на ВСР на части ритмограммы без ДИР.

В тех диапазонах ЧСС, где была достоверность снижения хотя бы одного из параметров ВКРМ или ВКРМ2 в подгруппах с ЛГ по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля, всегда была и достоверность снижения параметра ВКРМ1. Во многих диапазонах ЧСС достоверность снижения появлялась только у параметра ВКРМ1. Кроме того, в любой подгруппе

ЛГ и в любом диапазоне изменения ЧСС достоверность снижения ВКРМ1 по сравнению с соответствующей подгруппой группы контроля никогда не была ниже и часто оказывалась выше, чем достоверность снижения соответствующего параметра ВКРМ или ВКРМ2.

Таким образом, развитие ИЛГ, ХТЭЛГ и нарастание тяжести ЛГ при этих заболеваниях примерно одинаково влияют как на параметры, характеризующие суточную ВСР в целом, так и на параметры ВСР, отвечающие различным диапазонам изменения ЧСС. Влияние ЛГ на суточную ВСР отчетливо зависит от двух ключевых факторов: возраста пациента и тяжести заболевания, характеризуемой ФК (ВОЗ).

Наиболее явно влияние ЛГ на ВСР проявляется в виде снижения ВСР на участках без ДИР. Это относится как ко всей суточной ритмограмме, так и к участкам ритмограммы, отвечающим всем исследованным нами диапазонам изменения ЧСС в течение суток. При этом влияние ЛГ на ВСР наиболее выражено в диапазонах ЧСС  $>75$  уд/мин. Такая ЧСС соответствует активной жизнедеятельности пациента.

### **3.4. Зависимость параметров суточной вариабельности синусового ритма и среднесуточной ЧСС от функциональных и гемодинамических параметров больных ЛГ**

В таблицах 20-24 приведены значения корреляций параметров СВВР, СВВР1, СВВР2 и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ возрастов 18-29 лет (Таблица 20), 30-39 лет (Таблица 21), 40-49 лет (Таблица 22), 50-59 лет (Таблица 23), а также 60 лет и старше (Таблица 24).

Таблица 20 – Взаимосвязь параметров ВСР и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ в возрастной подгруппе 18-29 лет

Параметры	СВВР	СВВР1	СВВР2	ССЧСС
Дистанция в Т6МХ	0,36	0,29	0,07	0,76*
<b>ЭхоКГ</b>				
СПП	-0,63	-0,73*	-0,60	0,35
СДЛА	-0,18	-0,09	0,06	0,43
<b>КПОС</b>				
срДЛА	0,51	0,63	0,46	0,11
срДПП	0,09	0,07	-0,29	-0,48
СИ	0,24	0,36	0,14	0,11
SvO2	-0,11	0,06	-0,21	0,14
ЛСС	0,27	0,26	0,43	0,11

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

Таблица 21 – Взаимосвязь параметров ВСР и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ в возрастной подгруппе 30-39 лет

Параметры	СВВР	СВВР1	СВВР2	ССЧСС
Дистанция в Т6МХ	0,68*	0,65	0,47	-0,33
<b>ЭхоКГ</b>				
СПП	-0,46	-0,40	-0,36	0,67
СДЛА	-0,46	-0,40	-0,49	0,15
<b>КПОС</b>				
срДЛА	0,003	-0,10	0,07	-0,001
срДПП	-0,33	-0,24	-0,31	0,60*
СИ	0,50	0,43	0,42	-0,33
SvO2	0,25	0,17	0,22	-0,32
ЛСС	0,35	0,39	0,26	-0,19

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)



Таблица 22 – Взаимосвязь параметров ВСП и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ в возрастной подгруппе 40-49 лет

Параметры	СВВР	СВВР1	СВВР2	ССЧСС
Дистанция в Т6МХ	0,40	0,44	0,36	-0,24
<b>ЭхоКГ</b>				
СПП	-0,71*	-0,82*	-0,23	0,40
СДЛА	-0,59	-0,59	-0,21	0,56
<b>КПОС</b>				
срДЛА	-0,39	-0,40	-0,22	0,64*
срДПП	-0,71*	-0,77*	-0,61	0,57
СИ	0,51	0,56	-0,05	-0,77*
SvO2	0,46	0,64*	-0,08	-0,58
ЛСС	-0,41	-0,47	-0,004	0,72*

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

Таблица 23 – Взаимосвязь параметров ВСП и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ в возрастной подгруппе 50-59 лет

Параметры	СВВР	СВВР1	СВВР2	ССЧСС
Дистанция в Т6МХ	-0,17	-0,17	-0,38	-0,33
<b>ЭхоКГ</b>				
СПП	-0,30	-0,40	-0,21	0,07
СДЛА	-0,16	-0,29	-0,09	-0,26
<b>КПОС</b>				
срДЛА	0,09	0,12	0,39	0,45
срДПП	-0,69*	-0,76*	-0,60*	0,05
СИ	-0,18	-0,28	-0,29	0,09
SvO2	0,09	0,05	-0,06	-0,06
ЛСС	0,03	0,07	0,31	-0,27

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

Таблица 24 – Взаимосвязь параметров ВСП и ССЧСС с данными функциональных и инструментальных методов больных ЛГ в возрастной подгруппе 60 лет и старше

Параметры	СВВР	СВВР1	СВВР2	ССЧСС
Дистанция в Т6МХ	-0,15	-0,21	-0,21	-0,56*
<b>ЭхоКГ</b>				
СПП	-0,30	-0,25	-0,17	0,19
СДЛА	-0,03	0,05	0,00	0,15
<b>КПОС</b>				
срДЛА	0,30	0,29	0,35	0,24
срДПП	0,10	-0,17	0,16	0,57*
СИ	-0,15	-0,13	-0,35	-0,26
SvO <sub>2</sub>	-0,15	-0,08	-0,35	-0,64*
ЛСС	0,40	0,28	0,49	0,13

\*-  $p < 0,05$  (корреляция достоверна)

При сопоставлении ССЧСС с дистанцией в Т6МХ статистически значимая прямая корреляция отмечена в возрастах 18-29 лет (Таблица 20), статистически значимая обратная корреляция – в возрастах 60 лет и старше (Таблица 24).

При сопоставлении ССЧСС с данными инструментальных методов в возрастах 30-39 лет статистически значимая прямая корреляция выявилась с срДПП по данным КПОС, (Таблица 21), в возрастах 40-49 лет – статистически значимые прямые корреляции – со срДЛА и ЛСС, обратная – с СИ (Таблица 22). В возрасте 60 лет и старше статистически значимая обратная корреляция – с SvO<sub>2</sub>, статистически значимая прямая корреляция – со срДПП (Таблица 24).

При сопоставлении параметров суточной ВСП с дистанцией в Т6МХ статистически значимой прямой корреляции отмечена с параметром СВВР в возрастной группе 30-39 лет (Таблица 21).

При сопоставлении параметров суточной ВСР с данными инструментальных методов в возрастах 18-29 лет выявилась статистически значимая обратная корреляция СВВР с СПП по данным ЭхоКГ (Таблица 20), в возрастах 30-39 лет статистически значимые корреляции не выявились, в возрасте 40-49 лет статистически значимые обратные корреляции отмечены для параметров СВВР и СВВР1 с СПП и срДПП по данным КПОС, статистически значимая прямая корреляция – между СВВР1 и SVO2 (Таблица 22). В возрастах 50-59 лет статистически значимые обратные корреляции отмечены для СВВР, СВВР1 и СВВР2 со срДПП (Таблица 23).

Таким образом, у больных легочной гипертензией прослеживается явная связь параметров среднесуточной ЧСС и суточной вариабельности синусового ритма с функциональными и инструментальными параметрами. Изменение параметров, характеризующих ухудшение состояния больного ЛГ (увеличение СПП и ЛСС, повышение срДПП и срДЛА, снижение SvO2) сопровождается тенденцией к увеличению ССЧСС и к снижению параметров СВВР и СВВР1.

### **3.5. Динамика показателей вариабельности синусового ритма в зависимости от изменений показателей клинико-функционального и гемодинамического статуса**

#### **3.5.1. Особенности терапии у пациентов с ЛГ различного генеза**

После верификации диагноза 92% пациентам с ИЛГ была назначена ЛАГ-специфическая терапия, 8% больным с положительной ОФП были назначены блокаторы кальциевых каналов (БКК) в максимально переносимых дозах (Таблица 25). Монотерапия назначалась 56% больным, комбинированная (двойная/тройная) - 36% больным. В результате комплексного обследования и установления операбельности 12% больным с ХТЭЛГ была проведена ТЭЭ, 16% - эндоваскулярное лечение 2-3 сеанса БАП ЛА в течение 2-3 месяцев, 24% больным проводилась ЛАГ – специфическая терапия с последующими сеансами БАП ЛА (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Тактика лечения больных ХТЭЛГ

Специфическая терапия была назначена 64% больным. Все больные ХТЭЛГ получали антикоагулянтную терапию варфарином, 44% больным была назначена терапия риоцигуатом (Таблица 25).

При проведении сравнительного анализа пациенты ИЛГ достоверно чаще получали ЛАГ-специфическую терапию, БКК, антиагреганты ( $p < 0,05$ ), пациенты с ХТЭЛГ-  $\beta$ -адреноблокаторы, антикоагулянты ( $p < 0,05$ ).

Таблица 25 – Частота назначения всех лекарственных препаратов у больных с ЛГ

Виды лечения	Группа ИЛГ (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
ЛАГ- специфическая терапия (за искл АК)	92%	64%	< 0,05
Монотерапия	56%	56%	н.д.
Двойная,/тройная	32%/4%	8%/0	н.д.
ИФДЭ5* : Силденафил	40 %	16%	н.д.
Риоцигуат	40%	44 %	н.д.

Виды лечения	Группа ИЛГ (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)	p
АРЭ*: мацитентан/ бозентан/ амбризентан	36%/28%/4%	0/0/0	
Селексипаг	8%	0	н.д.
Илопрост	0	8%	
БКК*	48%	16%	< 0,05
Амлодипин	24%	8%	н.д.
Дилтиазем	24%	8%	н.д.
Антикоагулянты	0	100%	< 0,05
Антиагреганты	28%	0	< 0,05
Диуретики	72%	56%	н.д.
Статины	16%	28%	н.д.
Ивабрадин	24%	8%	н.д.
β-адреноблокаторы	0	36%	
иАПФ/ сартаны	0	8%/ 8%	

Данные представлены как процентное отношение к общему количеству пациентов в группе. Примечания\*: БКК-блокаторы кальциевых каналов, АРЭ-антагонисты рецепторов эндотелина, ИФДЭ5-ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, иАПФ –ингибиторы ангиотензин превращающего фермента

### 3.5.2. Оценка динамики клинико-функциональных параметров

Оценка результатов лечения проводилась в среднем через 8 месяцев после начала специфической терапии, у операбельных больных – через 9 месяцев после ТЭЭ и через 6 месяцев после последнего сеанса БАП ЛА. При оценке результатов лечения у больных ИЛГ и ХТЭЛГ частота почти всех симптомов несколько уменьшилась (Таблица 26). В обеих группах не наблюдалось статистически значимых различий.

Таблица 26 – Частота симптомов у больных ИЛГ и ХТЭЛГ на фоне терапии

Симптомы	Группа ИЛГ (n=25)			Группа ХТЭЛГ (n=25)		
	Исходно <sup>о</sup>	6-18 месяцев*	Р	Исходно <sup>о</sup>	6-18 месяцев*	Р
Одышка	25 (100%)	25 (100%)	н.д.	24 (96%)	24 (96%)	н.д.
Боль в груди	15 (60%)	10 (40%)	н.д.	7 (28%)	6 (24%)	н.д.
Сердцебиение	8 (32%)	6 (24%)	н.д.	8 (32%)	4 (16%)	н.д.
Слабость/ повышенная утомляемость	11 (44%)	12 (48%)	н.д.	8 (32%)	5 (20%)	н.д.
Отеки	8 (32%)	6 (24%)	н.д.	10 (40%)	9 (36%)	н.д.
Головокружение	7 (28%)	4 (16%)	н.д.	4 (16%)	6 (24%)	н.д.
Кашель	3 (12%)	4 (16%)	н.д.	5 (20%)	2 (8%)	н.д.
Кровохарканье	0 (0%)	0 (0%)	н.д.	1 (4%)	0 (0%)	н.д.
Предсинкопальные состояния	6 (24%)	4 (16%)	н.д.	4 (16%)	1 (4%)	н.д.
Синкопе	5 (20%)	4 (16%)	н.д.	0	0	

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе), н.д. - отсутствие значимых различий,<sup>о</sup> на момент установления диагноза до начала терапии, \*Медиана составила 8 месяцев.

В результате проводимой терапии число больных ИЛГ и ХТЭЛГ с ФК III-IV на второй точке стало меньше. Дистанция в Т6МХ у больных ХТЭЛГ увеличилась на 55 м. Все различия по частоте данных параметров были статистически незначимыми (Таблица 27).

Таблица 27 – Функциональные параметры больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Группа ИЛГ (n=25)			Группа ХТЭЛГ (n=25)		
	Исходно	6-18 месяцев	р	Исходно	6-18 месяцев	р
ФК (I-II/ III-IV)	10 (40%)/ 15 (60%)	14 (56%)/ 11 (44%)	н.д. .	9 (36%)/ 16 (64%)	14 (56%)/ 11 (44%)	н.д. .
Дистанция при Т6МХ, м	419 [300;456]	426 [353;500]	н.д. .	365 [300;450]	420 [380;515]	н.д. .
Одышка по Боргу, баллы	4 [3;7]	3 [3;4]	н.д. .	4 [2;8]	3 [2;5]	н.д. .

Данные представлены как абсолютное число (%), медианы и интерквартильный размах

### 3.5.3. Динамика параметров инструментального обследования

При оценке КПОС в динамике достоверной динамики ключевых параметров не выявлено. В группе ХТЭЛГ несколько снижались срДПП, СИ и SvO<sub>2</sub>. В группе ИЛГ – некоторое повышение СИ, срДПП и снижение SvO<sub>2</sub>. (Таблица 28).

При анализе ВСР и ССЧСС по данным суточного ХМ ЭКГ у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отмечалось некоторое увеличение основных параметров суточной ВСР, однако статистически значимых различий динамики показателей не наблюдалось в обеих группах (Таблица 29).

Таблица 28 – Динамика инструментальных показателей больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Группа ИЛГ (n=25)			Группа ХТЭЛГ (n=25)		
	Исходно	6-18 месяцев	р	Исходно	6-18 месяцев	р
<b>ЭхоКГ</b>						
СДЛА, мм рт. ст	80 [74;104]	76[65;100]	н.д.	70 [60;88]	65[55;84]	н.д.
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	22 [20;26]	23 [19;27]	н.д.	23 [21;26]	20 [19;25]	н.д.
ПЗР ПЖ, см	3,6 [3,3;3,9]	3,5 [3,2;3,8]	н.д.	3,4 [2,9;3,9]	3,4[3,0;3,8]	н.д.
ТПС ПЖ, см	0,7 [0,6;0,7]	0,7[0,6;0,7]	н.д.	0,6 [0,6;0,7]	0,6 [0,5;0,6]	н.д.
Ствол ЛА, см	3,3 [3,1;3,6]	3,4[3,1;3,7]	н.д.	3,1 [3,0;3,3]	3,1[2,9;3,3]	н.д.

Параметры	Группа ИЛГ (n=25)			Группа ХТЭЛГ (n=25)		
	Исходно	6-18 месяцев	р	Исходно	6-18 месяцев	р
<b>КПОС</b>						
СДЛА, ммрт.ст	87 [82;101]	88 [79;108]	н.д.	88 [68;102]	78 [60;99]	н.д.
срДЛА, ммрт.ст	56 [49;60]	57[51;62]	н.д.	50 [40;55]	48 [38;54]	н.д.
срДПП, мм рт.ст	9 [5;13]	10[6;14]	н.д.	8 [6;12]	7 [5;10]	н.д.
СИ, л/мин/м2	2,0 [1,8;2,3]	2,1[1,9;2,4]	н.д.	1,9 [1,6;2,1]	2,1 [1,9;2.4]	н.д.
SvO2, %	60 [54;65]	57[53;62]	н.д.	60 [54;63]	63 [59;65]	н.д.
ЛСС, дин/см/с <sup>-5</sup>	1043 [900;1266]	996 [800;1219]	н.д.	833 [652;1130]	767 [490;839]	н.д.

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах

Таблица 29 – Данные основных параметров суточной ВСР и ССЧСС больных ИЛГ и ХТЭЛГ

Параметры	Группа ИЛГ (n=25)			Группа ХТЭЛГ (n=25)		
	Исходно	6-18 мес.	р	Исходно	6-18 мес.	р
СВВР, мс	603 [386;917]	607 [476;1060]	н.д.	644 [462;967]	670 [514;1028]	н.д.
СВВР1, мс	527 [370;782]	544 [370;721]	н.д.	533 [422;640]	568 [437;638]	н.д.
СВВР2, мс	942 [699;1381]	878 [737;1330]	н.д.	991 [742;1272]	1004 [775;1297]	н.д.
СЧСС, уд/мин	70 [64;77]	71 [64;77]	н.д.	73 [62;80]	69 [64;74]	н.д.

Данные представлены как медианы и интерквартильный размах

### 3.6. Сопоставление динамики показателей variability синусового ритма с динамикой клинико-функциональных и гемодинамических параметров

В соответствии с ранее представленной кодировкой динамики функциональных и гемодинамических параметров больных ЛГ изменение кода отражающее улучшение состояния больного характеризовалось знаком «+», изменение кода отражающее ухудшение состояния больного – знаком «-», при отсутствии кода – «0». Сопоставление динамики ВСР с динамикой параметра,



характеризующего результат обследования пациента, осуществлялось следующим образом. Если динамика ВСР и параметра была однонаправленной (получена пара «+ +» или пара «- -»), то результат сопоставления характеризовался знаком «+». Если динамика ВСР и параметра была разнонаправленной (получена пара «+ -» или пара «- +»), то результат сопоставления характеризовался знаком «-». Если хотя бы один из кодов динамики ВСР и параметра был «0», то результат сопоставления характеризовался знаком «0» (Таблица 30, 31, 32).

Таблица 30 – Результаты сопоставления динамики ВСР и динамики функционального состояния у больных ЛГ

Сопоставления	Общая группа (n=50)	Группа ИЛГ (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)
Функциональное состояние (ФК (ВОЗ)+ дистанция в Т6МХ)			
+	34 (68%)	20 (80%)	14 (56%)
0	10 (18%)	3 (12%)	7 (28%)
-	6 (12%)	2 (8%)	4 (16%)

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе)

Таблица 31 – Результаты сопоставления динамики ВСР и динамики площади правого предсердия у больных ЛГ

Сопоставления	Общая группа (n=50)	Группа ИЛГ (n=25)	Группа ХТЭЛГ (n=25)
+	27 (54%)	12 (48%)	15 (60%)
0	12 (24%)	6 (24%)	6 (24%)
-	11 (22%)	7 (28%)	4 (16%)

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе)

Таблица 32 – Результаты сопоставления динамики ВСР и динамики параметров КПОС у больных ЛГ (n=15)

Сопоставления	срДПП	SvO2	СИ
+	6 (40%)	12 (80%)	10 (67%)
0	4(27%)	0(0%)	1(7%)
-	5(33%)	3(20%)	4(27%)

Данные представлены как количество случаев (% от количества пациентов в группе)

Данные, приведенные в таблицах 30-32, говорят о следующем. Прослеживается явная корреляция между динамикой результатов комплексной оценки функционального состояния больных ЛГ и динамикой параметров их суточной ВСР. Отражением этого является как большой процент случаев с однонаправленной динамикой функционального состояния и ВСР, так и малое число случаев с разнонаправленной динамикой. Особенно явно эти тенденции проявляются при лечении больных с ИЛГ (20 случаев совпадения динамики и всего лишь 2 случая разнонаправленной динамики).

Имеет место высокий процент совпадений динамики ВСР и площади правого предсердия (SПП) по данным ЭхоКГ, причем этот процент наиболее высок (при малом числе случаев с разнонаправленной динамикой) в группе ХТЭЛГ, для которой более выражено положительное влияние терапии на динамику SПП.

При сопоставлении суточной ВСР с данными КПОС показана явная связь динамики ВСР с динамикой сатурации смешанной венозной крови кислородом (SvO<sub>2</sub>) и сердечного индекса (СИ).

### **3.7. Клинический пример**

Больная С. 53 года впервые поступила в НМИЦ кардиологии им академика Е.И. Чазова в 2018 году с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке (при прохождении около 3-5 метров); учащенное ритмичное сердцебиение; сжимающую боль в левой половине грудной клетки при физической нагрузке, проходящую самостоятельно в покое; малопродуктивный кашель, преимущественно по утрам, сопровождающийся трудно отделяемой вязкой мокротой; слабость, предобморочные состояния (головокружение, потемнение в глазах); отеки нижних конечностей и быструю утомляемость.

Из анамнеза известно, что в 2009 году впервые отметила появление одышки. Примерно с того же времени страдает артериальной гипертензией, с максимальными цифрами АД 200/100 мм рт.ст. В 2016 году постепенно отметила усиление одышки, снижение толерантности к физической нагрузке. По данным

ЭхоКГ (по месту жительства) от 2016 года: СДЛА 36 мм рт.ст, умеренная дилатация правых отделов сердца, открытое овальное окно с незначимым сбросом. В феврале 2017 году перенесла острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу с монопарезом правой нижней конечности.

На ЭКГ: ритм синусовый, регулярный ЧСС 86 уд/мин. Отклонение электрической оси сердца вправо. Блокада правой ножки пучка Гиса. Изменения ST-T могут быть связаны с перегрузкой либо гипертрофией правого желудочка (Рисунок 5)

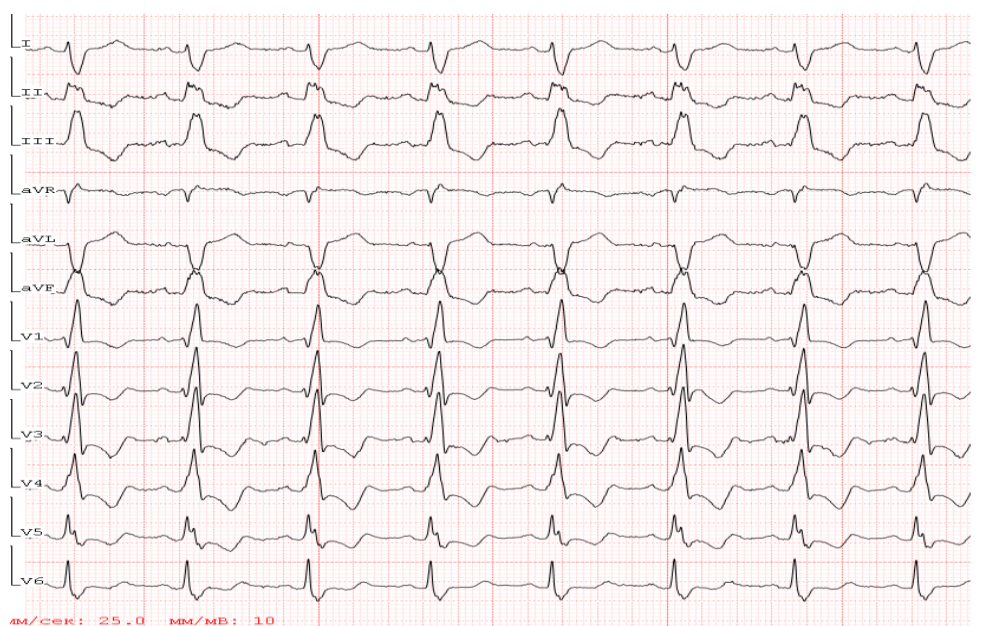


Рисунок 5. ЭКГ Больной С. 53 года.

По данным ХМ ЭКГ: Синусовый ритм со средней ЧСС 69 в минуту. Максимальная ЧСС 97 в 18:25, минимальная ЧСС 47 в 04:24. За период мониторинга ЭКГ зарегистрировано 15 одиночных желудочковых экстрасистол и 3 фрагмента парных; 195 одиночных, 3 куплета наджелудочковых экстрасистол; 6 коротких пароксизмов наджелудочковой тахикардии (3-12 комплексов) с максимальной ЧСС 172 уд/мин в 12:00. На фоне изначально измененной конечной части желудочкового комплекса, оценить динамику сегмента ST не представлялся возможным. Вариабельность ритма сердца была значительно снижена.

В результате комплексного обследования с проведением КТ-ангиопульмонографии, КПОС и селективной ангиопульмонографии была подтверждена неоперабельная форма ХТЭЛГ ФК III (ВОЗ).

В связи с отсутствием положительной динамики на фоне приема силденафила 20 мг 3 раза в сутки по решению врачебной комиссии решено заменить силденафил на риоцигуат в дозе 1 мг 3 раза в сутки с последующей титрацией до 2,5 мг 3 раза в сутки, в результате чего улучшились все гемодинамические параметры, увеличилась пройденная дистанция в ТБМХ (Таблица 33).

При анализе ВСР на каждой госпитализации по сравнению с предыдущей госпитализацией отмечалось повышение ВСР как на всей суточной ритмограмме, так и на ее участках с двойными изломами и без них (Рисунок 6).

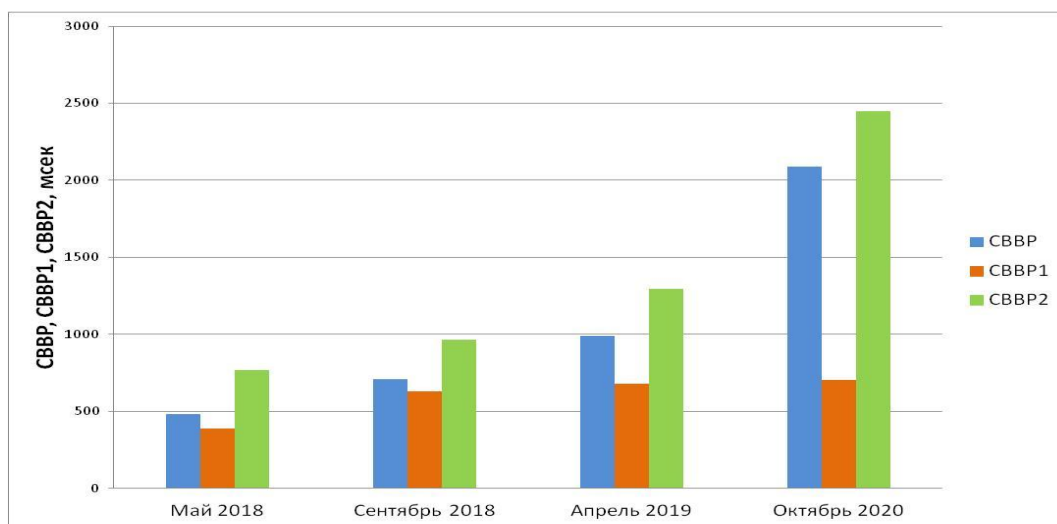


Рисунок 6 – Динамика показателей суточной variability синусового ритма на фоне специфической терапии больной С.

Таблица 33 – Характеристика параметров клиника – функционального и гемодинамического состояния в динамике на фоне терапии

Параметры	Май 2018	Сентябрь 2018	Апрель 2019	Октябрь 2020
ФК	III	III	III	III
Дистанция в Т6МХ	325 м	360 м	300 м	357 м
ЭхоКГ	S ПП = 24 см <sup>2</sup> ПЖ апиально = 4,5 см СДЛА = 75 мм рт. ст. TAPSE = 2,0 см	S ПП = 23 см <sup>2</sup> ПЖ апиально = 4,5 см СДЛА = 73 мм рт. ст. TAPSE = 2,15 см	S ПП = 23 см <sup>2</sup> ПЖ апиально = 4,5 см СДЛА = 91 мм рт. ст. TAPSE = 2,15 см	S ПП = 20 см <sup>2</sup> ПЖ апиально = 4,3 см СДЛА = 65 мм рт. ст. TAPSE = 2,2 см
КПОС		ДЛА (систола/диастола/средн): 103/31/54 мм рт. ст. СВ: 4.8 л/мин; СИ: 2.5 л/мин*м <sup>2</sup> ; ЛСС: 733 дин * сек/см <sup>5</sup>	ДЛА (систола/диастола/средн): 87/28/45 мм рт.ст. СВ: 5.3 л/мин; СИ: 2.7 л/мин*м <sup>2</sup> ЛСС: 528 дин * сек/см <sup>5</sup>	ДЛА (систола/диастола/средн): 71/33/48 мм рт. ст. СВ: 5.9 л/мин; СИ: 3.0 л/мин*м <sup>2</sup> ; ЛСС: 461,0 дин * сек/см <sup>5</sup>
Терапия	Силденафил 25мг 2р/сутки	Силденафил 25мг 3р/сутки Илопрост 10мкг 6 р/сутки	Риоцигуат 3мг/сутки Илопрост 10мкг 6 р/сутки	Риоцигуат 5мг/сутки →7,5 мг/сутки Илопрост 10мкг 6 р/сутки

Таким образом, на фоне назначения двойной комбинированной ЛАГ - специфической терапии состояние больной с дистальным типом ХТЭЛГ улучшалось в динамике. При повторной госпитализации в 2020г. отмечено значительное улучшение клинко-функционального и гемодинамического состояния больной по сравнению с 2018г: уменьшились размеры правых отделов сердца по данным ЭхоКГ, улучшились все гемодинамические параметры по данным катетеризации правых отделов сердца, увеличилась пройденная дистанция в тесте 6-минутной ходьбы. Улучшение состояния сопровождалось повышением исходно сниженной вариабельности синусового ритма.

## Глава 4. Обсуждение

Идиопатическая легочная гипертензия и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия являются тяжелыми патологиями сердечно-сосудистой системы, которые характеризуются быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом.

Сложности ранней диагностики ИЛГ и ХТЭЛГ на начальных стадиях течения связаны с отсутствием или малой выраженностью неспецифичных клинических проявлений [32,49,52].

Согласно современным рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ в диагностическом алгоритме ЛГ после первичного этапа, включающего анализ жалоб, осмотра, ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, оценивается вероятность наличия ЛГ по данным ЭхоКГ, далее проводятся детальный дифференциально-диагностический поиск, направленный на установление клинической группы, функциональных и гемодинамических нарушений у пациентов ЛАГ и ХТЭЛГ. Основным неинвазивным методом диагностики ЛГ является ЭхоКГ, которая позволяет не только рассчитать ДЛА, но и оценить выраженность процессов ремоделирования сердца. Необходимость проведения ХМ ЭКГ у этой категории пациентов в рутинной практике связана с жалобами больных на сердцебиения, предобморочные состояния и синкопе или выявленные при ЭКГ нарушения ритма сердца и проводимости.

Оценка тяжести состояния больных с помощью клинических, функциональных и гемодинамических параметров является обязательной при верификации лёгочной гипертензии [1,2]. ЭКГ покоя и длительное мониторирование ЭКГ с анализом суточной ВСР могут применяться для оценки функционального состояния больного.

За последние годы внедрение в клиническую практику специфической терапии ЛАГ привело к улучшению не только функционального статуса и качества жизни больных, но и прогноза. В настоящее время средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ увеличилась до 7 лет; по данным

современных регистров, выживаемость к 1-му, 3-му, 5-году наблюдения достигает 91%, 74%, 65% соответственно [84].

Все эти способы лечения эффективны только при условии своевременного назначения и, при необходимости, коррекции терапии. Поэтому комплексная оценка функционального состояния пациентов с ЛГ имеет важное значение как при выборе оптимальной стартовой лекарственной стратегии, так и оценки результатов терапии с целью решения вопроса о необходимости ее эскалации.

После установления ХТЭЛГ ключевой задачей является оценка операбельности пациента. У больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ при технической возможности проводится баллонная ангиопластика легочной артерии.

Известно, что при неоперабельной форме ХТЭЛГ обнаруживаются сходные с ЛАГ патофизиологические и патоморфологические особенности, что является обоснованием для применения ЛАГ – специфических препаратов для лечения этой категории больных [104,105].

При многофакторной оценке статуса пациентов следует учитывать этиологию ЛГ и комплекс клинико-функциональных и гемодинамических параметров, включая анализ ЭКГ покоя и длительного мониторирования ЭКГ с анализом суточной ВСР, используемых для оценки функционального состояния больного.

Целью настоящего исследования явился комплексный анализ показателей гемодинамического статуса, клинико-функционального состояния и суточной вариабельности синусового ритма у больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от этиологии и тяжести заболевания на момент верификации диагноза и их динамики на фоне проводимого лечения.

На первом этапе исследования нами были детально проанализированы клинические проявления и жалобы больных. Наиболее частыми симптомами у больных с ЛГ в нашем исследовании была одышка, которая присутствовала у 97,7% больных ИЛГ и 97,8% больных ХТЭЛГ. Вторым по частоте симптомом у

больных ИЛГ и ХТЭЛГ были боли в груди неопределенного характера (65,9% и 39,1%, соответственно). У больных ИЛГ часто отмечалась слабость/утомляемость (50%). В группе ХТЭЛГ третьим по частоте симптомом явились периферические отеки (32,6%).

У больных ИЛГ достоверно чаще наблюдались боли в груди, сердцебиение, слабость/повышенная утомляемость, пресинкопальные состояния и синкопе по сравнению с больными ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ). Наши данные согласуются с данными Беленкова Ю.Н. и соавт., которые описали характеристику клинических проявлений при ИЛГ, обозначив наиболее частые симптомы, такие как одышка, слабость, боли в груди [31].

Для оценки функционального состояния проводился анализ переносимости физических нагрузок с помощью оценки ФК по классификации ВОЗ и теста 6-минутной ходьбы. Известно, что наличие ФК (ВОЗ) III-IV являются предикторами промежуточного и высокого риска летального исхода в течение года (5-10%) у больных с ЛАГ. В нашем исследовании 61% больных с ИЛГ и 72% больных с ХТЭЛГ имели III-IV ФК (ВОЗ). Больные с ИЛГ в среднем проходили большую дистанцию в Т6МХ по сравнению с больными с ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ), что может быть обусловлено возрастными особенностями.

По данным ЭхоКГ у больных ИЛГ дилатация ствола ЛА была более выраженной по сравнению с больными с ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ), что согласуется с более высокими значениями срДЛА и ЛСС ( $p < 0,05$ ) по данным КПОС в этой группе по сравнению с пациентами ХТЭЛГ ( $p < 0,05$ ).

При анализе ЭКГ в 12 отведениях у 81,8% больных ИЛГ и 56,5% больных ХТЭЛГ выявлялась отклонение электрической оси сердца вправо.

Из количественных критерий Мейерса [57] и Соколова - Лайона [58] наиболее чувствительным оказался суммарный показатель  $RV1+SV5$ , который присутствовал у 50% больных ИЛГ и 39,1% больных ХТЭЛГ.

Группы ИЛГ и ХТЭЛГ достоверно различались по амплитуде зубца Р в II стандартном отведении, ( $p < 0,01$ ), R в отведении  $avR$  ( $p < 0,01$ ), R в отведении V1 ( $p < 0,01$ ) и суммарному показателю  $RV1+SV5$  ( $p < 0,05$ ).



При сопоставлении параметров ЭКГ в 12 отведениях (ЧСС покоя, PП, ось QRS, RaVR, RV1, SV5, RV1+SV5) с данными функциональных (ФК (ВОЗ), дистанция в Т6МХ) и инструментальных параметров (SПП, ТПСПЖ, СДЛА, срДЛА, срДПП, СИ, SvO<sub>2</sub>, ЛСС) у больных ИЛГ и ХТЭЛГ отмечено, что в обеих группах по мере увеличения SПП ( $r=0,42$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,62$ ,  $p<0,05$  соответственно) и повышения СДЛА ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,57$ ,  $p<0,05$  соответственно) по данным ЭхоКГ возрастает ЧСС покоя. В обеих группах по мере повышения срДЛА увеличиваются критерия ГПЖ - RV1 ( $r=0,51$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,46$ ,  $p<0,05$  соответственно) и суммарный показатель RV1+ SV5 ( $r=0,38$ ,  $p<0,05$  и  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно).

Полученные результаты согласуются с данными Ф.Х. Алоковой и соавт. [135], в которых были выявлены умеренные прямые достоверные корреляционные связи показателей ЭКГ с СДЛА по данным ЭхоКГ.

При анализе ВСР использовалась модификация метода АВСР-ВКР, учитывающая наличие на ритмограмме двойных изломов [15]. Оценивалась ВСР на всей суточной (СВВР), на её части, не содержащей двойных изломов (СВВР1), и на части, содержащей двойные изломы (СВВР2). Кроме того, оценивалась ВСР в различных диапазонах изменения ЧСС в течение суток.

При анализе среднесуточной ЧСС не было выявлено достоверных различий между группами больных ИЛГ, ХТЭЛГ и контрольной группой. В доступной литературе работы, в которых сравнилась бы среднесуточная ЧСС при ИЛГ и ХТЭЛГ обнаружить не удалось.

При анализе суточной ВСР для всех групп больных ЛГ статистически значимые различия всех основных параметров по сравнению с контрольной группой отмечалось до 49 лет, в возрастной подгруппе 50-59 лет такое различие наблюдалось только для параметра СВВР1.

При анализе ВСР в различных диапазонах изменения ЧСС в течение суток во всех возрастных подгруппах групп ЛГ, ИЛГ и ХТЭЛГ имеет место тенденция к снижению ВКРМ1 по сравнению с соответствующими подгруппами группы контроля во всех исследуемых диапазонах изменения ЧСС. Во всех без

исключения группах ЛГ, в которых какой-либо из исследуемых параметров снижался достоверно по сравнению с соответствующей подгруппой группы контроля, максимальная достоверность снижения этого параметра достигалась в диапазонах ЧСС, превышающих 75 уд/мин.

Таким образом, наиболее четко связь снижения ВСР с развитием ЛГ и ухудшением состояния больного прослеживалась на части ритмограммы без двойных изломов. Это верно как для всей суточной ВСР, так и для ВСР, отвечающей большинству диапазонов изменения ЧСС.

В доступной литературе мы не обнаружили исследований, посвященных определению взаимосвязи параметров ВСР и с параметрами функционального состояния (ФК (ВОЗ), дистанция в Т6МХ).

При проведении корреляционного анализа между параметрами гемодинамического статуса и параметрами ВСР впервые у больных ЛГ показано наличие тесных обратных корреляционных связей между площадью правого предсердия (СПП) и СВВР/СВВР1, между средним давлением в правом предсердии (срДПП) и СВВР, СВВР1, СВВР2.

Клиническая оценка изменений рекомендованных показателей ВСР у больных ЛГ весьма противоречива. Одни авторы не обнаруживают связь между параметрами ВСР и уровнем систолического давления в легочной артерии, другие отмечают снижение временных показателей ВСР по мере повышения давления в легочной артерии [136].

В нашем исследовании параметры ВСР не зависели от уровня давления в легочной артерии, что согласуется с данными Witte C и et al. в исследовании которых у больных с ХТЭЛГ параметры ВСР не зависели от уровня систолического давления в легочной артерии [137].

Связь параметров ВСР с величиной легочного сосудистого сопротивления в нашем исследовании также не отмечалось. В исследовании Fauchier L et al. [88] было показано, что повышение ЛСС у больных ИЛГ не является основной причиной снижения ВСР.

Важной задачей настоящего исследования явилось изучение динамики параметров функционального, гемодинамического статуса и ВСР у больных ЛГ в результате проводимой терапии.

При анализе динамики суточной ВСР у больных ЛГ к оценке основных параметров ВСР добавляется ее оценка на части без ДИР (ВКРМ1) одного или двух стандартных диапазонов изменения ЧСС. Выбор диапазонов зависел от возраста обследуемого: для каждого из возрастных промежутков 18-29 лет, 30-39 лет, 40 лет и старше выбирались те диапазоны с достоверными различиями между группой контроля и группой ЛГ. Для подгрупп 18-29 лет таким оказался диапазон 105-93 уд/мин, для подгрупп 30-39 лет – диапазон 92-84 уд/мин, для подгрупп 40 лет и старше – диапазоны 92-84 и 83-76 уд/мин.

Для сопоставления данных функционального и гемодинамического статуса больных ЛГ с параметрами ВСР на первом этапе была проведена кодировка функциональных (ФК (ВОЗ), дистанция в Т6МХ) и гемодинамических параметров (срДПП, SvO<sub>2</sub>, СИ) исходно (низкий риск – код 0, промежуточный риск – код 1, высокий риск – код 2) и в динамике на фоне проведенной терапии, так же была проведена оценка значимости ССЧСС и суточной ВСР.

При кодировке функциональных параметров основным параметром считался ФК (ВОЗ), дополнительным параметром – дистанция в Т6МХ, согласно данным клинических исследований, посвященных лечению пациентов с ЛГ, в которых не показана связь прироста дистанции в Т6МХ с показателями отдаленного прогноза (смертность от всех причин, время до трансплантации легких (или комплекса сердце-легкие), время до госпитализации по причине ухудшения ЛАГ) [28].

Повышение дистанции в Т6МХ на  $\geq 20$  м на фоне терапии трепростинилом сопровождалось улучшением 3 – летней выживаемости с 69% до 80 % ( $p=0,039$ ) [138]. Исходя из этих данных мы считали увеличение/уменьшение дистанции на  $\geq 20$  м значимой динамикой.

В нашем исследовании мы выбрали три пороговых значения ЧСС: 55 уд/мин, 82 уд/мин и 75 уд/мин. Многочисленные исследования, в том числе

популяционные, подтверждают тот факт, что с повышением ЧСС покоя происходит увеличение показателя общей и внезапной смерти. При этом пороговое значение ЧСС покоя, при переходе через которое существенно возрастал риск смертности и других сердечно - сосудистых событий, в большинстве известных нам исследований [139-141] колебалось в пределах от 80 до 84 уд/мин. Существует мнение, что ЧСС покоя, превышающая 75 уд/мин, служит основанием для назначения бетадреноблокаторов. В исследовании Загидуллина Н.Ш и соавт. показали, что такой порог ЧСС покоя равен 77 уд/мин [142]. При исследовании особенностей сердечного ритма у больных ИЛГ III ФК (ВОЗ) при ССЧСС до 75 уд/мин максимальная ЧСС меняется плавно в соответствии с потребностью в кислороде, возрастая от 60 до 170 уд/мин при пробе с физической нагрузкой (Т6МХ). При средней ЧСС более 75 уд/мин эта закономерность меняется на противоположную: при нарастании средней ЧСС величина максимальной ЧСС начинает уменьшаться [143].

Если ССЧСС в двух последовательных исследованиях различались не более чем на 2 удара/мин, то различия признавались незначимыми независимо от диапазона изменения ССЧСС.

Основным параметром, используемым при оценке динамики ВСР, являлся параметр СВВР1. К оценке динамики СВВР1 добавлялась оценка динамики ВСР на части без ДИР одного или двух стандартных диапазонов изменения ЧСС.

В результате сопоставления динамики ВСР и динамики параметров функционального состояния (ФК (ВОЗ), дистанции в Т6МХ) 25 больных ИЛГ и 25 больных ХТЭЛГ совпадение (+) динамики ВСР и функционального состояния было отмечено у 80% больных ИЛГ и 56% больных ХТЭЛГ.

## Заключение

По данным настоящего исследования с использованием нового метода анализа ВСР на длительных промежутках времени показано значительное снижение ВСР у больных ИЛГ и ХТЭЛГ по сравнению с контрольной группой. Анализ ВСР больного на длительных промежутках времени можно использовать как инструмент для решения двух задач: оценки функционального состояния пациента (тяжести заболевания, риска внезапной смерти или жизнеопасных осложнений) и оценки динамики функционального состояния пациента, отражающей эффективность проводимого лечения. Применение нового метода в нашем исследовании позволило не только характеризовать суточную ВСР как единое целое, но и оценивать синусовый ритм в течение суток в различных диапазонах изменения ЧСС, также эффективно связывать параметров ВСР отдельного больного ЛГ с его функциональным состоянием. В нашем исследовании также отмечалась связь изменения основных параметров суточной ВСР с изменением гемодинамического состояния больного ИЛГ и ХТЭЛГ на фоне проводимого лечения. Представляется перспективным проведение дальнейших исследований для оценки возможностей применения ВСР у больных ЛГ при оценке их гемодинамического статуса.

## Выводы

1. Пациенты идиопатической легочной гипертензией при сопоставимом функциональном классе и длительности заболевания на момент установления диагноза в среднем на 17 лет моложе больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией; характеризуются более высокими значениями систолического давления в легочной артерии и ее диаметра, выраженности гипертрофии правого желудочка по данным эхокардиографии ( $p < 0,05$ ); более высокими значениями среднего давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления по данным катетеризации правых отделов сердца ( $p < 0,05$ ).

2. Наиболее чувствительными параметрами стандартной ЭКГ у больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией являются отклонение электрической оси сердца вправо (81,8% и 56,5% соответственно) и величина суммарного показателя  $RV1+SV5 > 11$  мм (50% и 39,1% соответственно).

3. У больных идиопатической легочной гипертензией статистически значимые корреляционные связи выявлены для ЧСС покоя с дистанцией в Т6МХ и амплитудой зубца Р на ЭКГ в отведении II с функциональным классом и дистанцией в Т6МХ; у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией - для величины суммарного показателя ( $RV1+SV5$ ) с площадью правого предсердия, средним давлением в правом предсердии, средним давлением в легочной артерии по данным катетеризации правых отделов сердца.

4. Влияние легочной гипертензии на вариабельность синусового ритма зависит от двух факторов: возраста пациента и тяжести заболевания, оцениваемой по функциональному классу. Наиболее значимое влияние легочной гипертензии на вариабельность синусового ритма проявляется в виде снижения вариабельности синусового ритма на участках без двойных изломов, на всей

суточной ритмограмме и на участках ритмограммы по всем исследованным диапазонам изменения ЧСС в течение суток.

5. У больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в возрастных подгруппах моложе 60 лет выявлены статистически значимые корреляционные взаимосвязи между параметрами variability синусового ритма с показателями функционального статуса, эхокардиографии и катетеризации правых отделов сердца; у больных старше 60 лет - между среднесуточной ЧСС, средним давлением в правом предсердии и сатурацией смешанной венозной крови кислородом.

6. Динамика суточной variability синусового ритма в большинстве случаев соответствует изменениям функционального состояния больных идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией – динамике функционального класса и дистанции в Т6МХ при лечении, и в наибольшей степени отражает изменение сатурации смешанной венозной крови кислородом и сердечного индекса.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При установлении диагноза ИЛГ и ХТЭЛГ рекомендуется проводить оценку variability сердечного ритма с применением метода анализа ВСР, базирующегося на оценках вариаций коротких участков ритмограммы, для анализа функциональных нарушений у этой категории пациентов.

2. При длительном лечении больных с легочной гипертензией рекомендуется регулярно (не реже одного раза в 6 месяцев) проводить суточное (холтеровское или дистанционное) мониторирование ЭКГ с анализом среднесуточной ЧСС и суточной variability синусового ритма (ВСР) для оценки результатов лечения, контроля динамики функционального состояния больного и решения вопроса о необходимости усиления специфической терапии.

3. Если в ходе холтеровского мониторирования ЭКГ у больного ЛГ в динамике обнаруживается существенное повышение ( $\geq 82$  уд/мин) или существенное снижение ( $\leq 55$  уд/мин) среднесуточной ЧСС и/или снижение на  $\geq 10\%$  параметров суточной ВСР, то рекомендуется провести дополнительное обследование больного в экспертном центре по проблеме легочной гипертензии.



**Список литературы:**

1. Чазова И.Е. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, С.З. Валиева и соавт. // Евразийский кардиологический журнал. – 2020. – №1. – С. 78-122.
2. Galie N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). / Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. // EurRespir J. – 2015. – Vol.46(4). – P. 903-75.
3. Humbert M. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Humbert M, Farber HW, Ghofrani H-A, et al. // EurRespirJ. – 2019; – Vol.53. – P. 1802004.
4. Kim S.H. Long-term outcomes of surgery for chronic thromboembolic pulmonary hypertension compared with medical therapy at a single Korean center. / Kim S.H., Lee J. W., Ahn J. M. et al. // Korean J Intern Med. – 2017. – Vol.32. – №5. – P. 855-864.
5. Lang I.M. The Pathobiology of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. / Lang I.M., Dorfmueller P and Vonk Noordegraaf, A. // Ann Am ThoracSoc. – 2016. – Vol.13. – №3. – P. 215-221.
6. Pepke-Zaba J. Chronic Thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. / Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim H et al. // EurRespir J . – 2013.– Vol. 41. – P. 985-990.
7. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. / Р.М. Баевский, О.И Кирилов, С.М Клецкин. // Наука. – 1984. 220 с.
8. Standarts of measurments, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. // EurHeart J .– 1996; Vol.17. – P.354-81.

9. Баевский Р.М (ред.). Анализ variability сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации). / Р.М. Баевский // Вестник аритмологии. – 2001. – №24. – С. 66-85.
10. Хаютин В.М. Колебания частоты сердцебиений: Спектральный анализ. / В.М. Хаютин, Е.В. Лукошкова // Вестник аритмологии. – 2002. – №26. – С. 10-21.
11. Соболев А. В. Методы анализа variability сердечного ритма на длительных промежутках времени. А. В. Соболев // М.:Медпрактика. – 2009. – С. 172.
12. McGowan. Discordance between microneurographic and heart rate spectral indices of sympathetic activity in pulmonary arterial hypertension. / McGowan, C.L., Swiston, J.S., Notarius, C.F., et al. // Heart (British cardiac Soc.). – 2009. – Vol 95. – P. 754-758.
13. Velez-Roa S. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. Velez-Roa S., Giarka A., Najem B., et al. / Circulation. // – 2004. – Vol.110. – P. 1308-1312.
14. Ciarka, A. Prognostic significance of sympathetic nervous system activation in pulmonary arterial hypertension. / Ciarka, A., Doan, V., Velez-Roa, S., et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2010. – Vol.181. – P. 1269–1275.
15. Соболев А.В. Новый метод анализа суточной variability синусового ритма на длительных промежутках времени, учитывающий наличие на ритмограммы двойных изломов. / А.В. Соболев, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина Е.Ш. // Современная функциональная диагностика – 2017. –№1. – С. 22-26.
16. Соболев А.В. Специфика влияния двойных изломов ритмограммы на суточную variability синусового ритма больных легочной и артериальной гипертензией. / А.В. Соболев, Г.В. Рябыкина, Е.Ш. Кожемякина. // Системные гипертензии – 2021. – Т.18 (1). – С. 43-49.

17. Galie N. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. / Galie N, Hoeser MM, Humbert M et al. // *Eur Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P. 2493-2537.
18. Чазова И.Е. Итоги Европейского конгресса кардиологов 2015 года: новая версия рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии. / И.Е. Чазова, Т.В Мартынюк, С.Н. Наконечников / *Евразийский кардиологический журнал.* // – 2015. – №4. – С. 3-10.
19. Yuan JX. Pathogenesis of pulmonary arterial hypertension: the need for multiple hits. Yuan JX., Rubin L.J. / *Circulation.* // – 2005. – Vol.111(5). P. 534-538.
20. Чазова И.Е. Легочная гипертензия. / И.Е. Чазова, Т.В Мартынюк — Москва. Практика, 2015. – 928 с.
21. Dorfmueller P. Inflammation in pulmonary arterial hypertension. / Dorfmueller P., Perros F., Balabanian K., et al. // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol.22(2). – P. 358-363.
22. Blum L.K. Circulating plasmablasts are elevated and produce pathogenic anti-endothelial cell autoantibodies in idiopathic pulmonary arterial hypertension. / Blum L.K., Cao R.R.L., Sweatt A.J., et al. // *Eur J Immunol.* – 2018. – Vol.48(5). – P. 874-884.
23. Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. / Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., et al. // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol.173. – N.9. – P. 1023–1030
24. Чазова И.Е. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. / И.Е Чазова, О.А Архипова, Т.В. Мартынюк // *Терапевтический архив.* – 2019. – Т.91(1). – С. 10–31.
25. Rich S. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. / Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M., et al. // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol.107(2). – P. 216-223.

26. Badesch DB. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. / Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. // Chest. – 2010. – Vol.137(2). – P. 376–387.
27. D'Alonzo G.E. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. / D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M., et al. // Results from a national prospective registry. Ann Intern Med. – 1991. – Vol.115(5). – P. 343-349.
28. Benza R.L. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. / Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J., et al. // Chest. – 2012. – Vol.142(2). – P. 448-456.
29. Чазова И.Е. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. / И.Е Чазова, О.А Архипова, З.С Валиева. и соавт. // Терапевтический архив. – 2014. – №9. – С. 56-64.
30. Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дисс. докт. мед. наук. – М., 2013. – 46 с.
31. Беленков Ю. Н. Первичная легочная гипертензия. / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова – М.: Нолидж, 1991. —141 с.
32. Galie N. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Pediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). / Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., et al. // Eur Heart J. – 2016. – Vol.37(1). – P. 67-119.
33. Чазова И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, Р.С. Акчурин и соавт. // Евразийский кардиологический журнал. – 2016. – №2. – С. 8-27.

34. Yandrapalli S. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Epidemiology, Diagnosis, and Management. / Yandrapalli S., Tariq S., Kumar J., et al. // *Cardiol Rev.* – 2018. – Vol.26. – № 2. – P. 62-72.
35. Чазова И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (2 ЧАСТЬ). / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, Е.В. Филиппов, соавт. // *Тер.архив* – 2016. – Т.88. – №10. – С. 63-74.
36. Чазова И.Е. Проблемы диагностики и лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк // *Тихоокеанский медицинский журнал.* — 2017. — Т.70. — №4. — С.6-16.
37. Klok F.A. Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. / Klok F.A., van Kralingen K.W., van Dijk A.P. et al. // *Haematologica* — 2010. — Vol.95. — P. 970 – 975.
38. Mehta S. Diagnostic evaluation and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical practice guideline. / Mehta S., Helmersen D., Provencher S., et al. // *Can Respir J.* – 2010. – Vol 17(6). – P. 301-334.
39. Bonderman D. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Bonderman D., Jakowitsch J., Adlbrecht C., et al. // *Thromb Haemost.* – 2005. – Vol.93(3). – P. 512-516.
40. Condliffe R. Prognostic and aetiological factors in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Condliffe R., Kiely D.G., Gibbs J.S., et al. // *Eur Respir J.* – 2009. – Vol.33(2). – P. 332-338.
41. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. / Kearon C. // *Circulation.* – 2003. – Vol.107(23). – P. 30 -122.
42. Kim N.H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol.62(25). – P. 92-99.
43. Wagenvoort C.A. Pathology of pulmonary thromboembolism. / Wagenvoort C.A. // *Chest.* — 1995. — Vol.107. – P. 10S–17S.

44. Мершин К.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия./ Глава в монографии «Легочная гипертензия» под ред. Чазовой И.Е., Мартынюк Т.В. — М: Практика. 2015. — 928 с.
45. Наконечников С.Н. Роль воспаления в развитии легочной гипертензии у пациентов с тромбоэмболией легочной артерии. / С.Н. Наконечников, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. —2011. —№2. — С. 46-49.
46. Bonderman D. Role for staphylococci in misguided thrombus resolution of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Bonderman D., Jakowitsch J., Redwan B, et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2008. —Vol.28. — P. 678–684.
47. Olman M.A. Endogenous fibrinolytic system in chronic large-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. / Olman M.A., Marsh J.J., Lang I.M. et al. // *Circulation.*— 1992. — Vol.86(4). — P. 1241-8.
48. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J., et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thromb Haemost.* – 2003. – Vol.90. – №3. – P. 372–376.
49. Чазова И.Е. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I ЧАСТЬ). / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, Е.В. Филиппов и соавт. // *Терапевтический архив.* — 2016. —Т. 88. —№9. — С. 90-101.
50. Olsson K.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Olsson K.M., Meyer B., Hinrichs J., et al. // *DtschArztebl Int.* – 2014. – Vol.111. – №50. – P. 856-862.
51. Delcroix M. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Epidemiology and Risk Factors. / Delcroix M., Kerr K., Fedullo P. // *Ann Am Thorac Soc.* – 2016. – Vol.13. – №3. – P. S201–S206.
52. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: Диагностика и лечение. Москва. Сер. Библиотека ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.- М: ООО «Медицинское информационное агентство». 2018. — 304 с.

53. Чазова И.Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева и соавт. // Терапевтический архив. — 2018. —Т.90. —№9. — С. 101-109.
54. Чазова И.Е. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. / И.Е. Чазова, З.С. Валиева, С.Н. Наконечников и соавт. // Терапевтический архив. — 2019. —Т. 91. —№9. — С. 77-87.
55. Fukuda K. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JCPHS 2017). / Fukuda K., Date H., Doi S., et al. // Circ J. —2019. — Vol.83. —№4. — P.842 - 945.
56. Рябыкина, Г.В. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией: пособие для практикующих врачей. / Г.В. Рябыкина, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2015. — 52с.
57. Meyers, G.B. Electrocardiographic diagnosis of right ventricular hypertrophy. / Meyers, G.B., Klein, H.A., Stofer, E.B. // Am. Heart J. — 1948. — Vol.35. — P.1-40.
58. Sokolov, M. The ventricular complex in right ventricular hypertrophy is obtained by unipolar precordial and limb leads. / Sokolov, M., Lyon, T. // Am. Heart J. —1949. — Vol.38. — P. 273-294.
59. Horan, L.G. Electrocardiography and vectorcardiography. / Horan, L.G., Flowers, N.C. // Heart disease/ Ed/ Braunwald.- Philadelphia, 1980. — P. 198.
60. Frost AE. The changing picture of patents with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. / Frost AE, Badesch DB, Barst RJ et al. // Chest. — 2011. — Vol.139. — P. 128-137.

61. Boucly A. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. / Boucly A., Weatherald J., Savale L., et al. // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol.50(2). – pii:1700889.
62. Rich S. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. / Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M., et al. // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol.107(2). – P. 216-223.
63. Коробкова И.З. Традиционное рентгенологическое исследование в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний. / И.З. Коробкова, В.К. Лазуткина. // Глава в кн.: «Руководство по кардиологии в 4-х томах» под ред. Чазова Е.И. —М.: Практика, 2014.— С. 407- 480.
64. Rudski L.G. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. / Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol.23(7). – P. 685-713.
65. Kovacs G. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. / Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. // *Eur Respir J* –2009. – Vol.34(4). – P. 888–894.
66. Hoeper MM. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. / Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. // *J Am Coll Cardiol* – 2006. – Vol.48. – P. 2546–2552.
67. Frost AE. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. / Frost AE, Farber HW, Barst RJ et al. // *Chest* – 2013. – Vol.143. – P. 185–195.
68. Frost A. Diagnosis of pulmonary hypertension. / Frost A, Badesch D, Gibbs JSR et al. // *Eur Respir J.* – 2019. – Vol.53(1). – pii: 801904.



69. Opitz CF. Pulmonary hypertension: Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. / Opitz CF, Blindt R, Blumberg F et al. // *Int J Cardiol*. 2011. – Vol.154. – Suppl 1. S13-9.
70. Lang IM. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. / Lang IM. // *N Engl J Med* – 2004. – Vol.350. – P. 2236-2238.
71. Fishman AJ. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. / Fishman AJ, Moser KM, Febullo PF. // *Chest* – 1983. – Vol.84. – P. 679-683.
72. Hoeper MM. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. / Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffie R et al. // *J Am Coll Cardiol* – 2013. – Vol.30. – P. 2493–2537.
73. Kim NH. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Kim NH, Delcroix M, Jais X et al. // *Eur Respir J*. – 2019. – Vol.53(1). – pii: 1801915.
74. Auger WR. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary artery obstruction: appearance at angiography. / Auger WR, Febullo PF, Moser KM et al. // *Radiology* – 1992. – Vol.182. – P. 393-398.
75. McLaughlin VV. Pulmonary arterial hypertension. / McLaughlin VV, McGoon MD. // *Circulation*. – 2006. – Vol.114(13). – P. 1417–1431.
76. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six –minute walking test. // *Am J Respir Crit Care Med* – 2002. – Vol.166. – P. 111-117.
77. Channick RN. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. / Channick RN, Simonneau G, Sitbon O et al. // *Lancet* – 2000. – Vol.358. – P. 1119 -1123.
78. Sitbon O. Long-term Intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension. Prognostic factors and survival. / Sitbon O, Humbert M, Nunes H et al. // *J Am Coll Cardiol* – 2002. – Vol.40. – P. 780-788.

79. Barst RJ. Sitaxentan therapy for pulmonary arterial hypertension. Barst RJ, Langleben D, Frost A et al. // *Am J Respir Care Med* – 2004. – Vol.169. – P. 441-447.
80. Galie N. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. / Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A et al. // *N Engl J Med* – 2005. – Vol.353. – P. 2148-2157.
81. Galie N. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. / Galie N, Badash D, Oudiz R et al. // *J Am CollCardiol* – 2005. – Vol.46. – P. 529-535.
82. Reesink H.J. Six-minute walk distance as parameter of functional outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Reesink H.J., van der Plas M.N., Verhey N.E., et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2007. — Vol.133. – P.510–516.
83. Kylhammar D. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. / Kylhammar D., Kjellström B., Hjalmarsson C., et al. // *EurHeartJ* – 2018. – Vol.39(47). – P. 4175-4181.
84. Hoeper M.M. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. / Hoeper M.M., Kramer T., Pan Z., et al. // *Eur Respir J.* – 2017. – Vol.50. – P. 170740.
85. Task Force report. Heart rate variability: physiological interpretation and clinical use. // *Circulation* – 1996. – Vol.93. – P. 1043-65.
86. Рябыкина Г.В. Холтеровское и бифункциональное мониторирование ЭКГ и артериального давления. / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев. // Издание 2-е, исправленное и дополненное. - М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2016, 352с.
87. Wensel R. Impaired cardiac autonomic control relates to disease severity in pulmonary hypertension. / Wensel R., Jilek C., Dorr M., et al. // *Eur. Respir. J* – 2009. – Vol.34. – P. 895-901.
88. Fauchier L. Heart rate variability in severe right or left heart failure: the role of pulmonary hypertension and resistances. / Fauchier L, Babuty D, Melin A, et al. // *EurJHeartFail* – 2004. – Vol.6(2). – P. 181-185.

89. Соболев А.В. Новый подход к оценке индивидуальной суточной variability ритма сердца у пациента. / А.В. Соболев // Кардиология – 2003. – №8. – С. 16-21.
90. Соболев А.В. Новые подходы к анализу суточной variability синусового ритма при оценке антигипертензивного эффекта различных препаратов. / А.В. Соболев, П.Г. Талабанов, Г.В. Рябыкина и соавт. // Системные гипертензии – 2019. – Т.16(4). – С. 70-79
91. Galie N. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary hypertension. / Galie N, Seeger W, Naeije R et al. J // Am Coll Cardiol – 2004. – Vol.43. – S81-88.
92. McLaughlin VV. Pulmonary hypertension - advances in medical and surgical interventions. / McLaughlin VV, Rich S. // J Heart Lung Transplant – 1998. – Vol.17. – P. 739-743.
93. McLaughlin VV. ACCF/AHA.ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed on Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc, and the Pulmonary Hypertension Association. / McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. // Circulation – 2009. – Vol.119(16). P. 2250-2294. // J Am Coll Cardiol – 2009. – Vol.53. – P. 1573-1619.
94. Чазова И.Е. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк и соавт. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007; 6: Приложение 2.
95. Simonneau G. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. / Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. // Eur Respir J – 2019. – Vol.53. – P. 1801913.
96. Валиева З.С. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии. / З.С. Валиева, И.Н. Таран, Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Терапевтический архив. —2018. —№4. – С. 55-59.

97. Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с легочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. — 2019. —Т.16. —№2. — С. 12–27.
98. Мартынюк Т.В. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, И.Е. Чазова // Атеротромбоз. — 2015. —№1.— С. 87–98.
99. Чазова И.Е. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. / И.Е. Чазова, З.С. Валиева, С.Н. Наконечников. и соавт. // Терапевтический архив. —2019. —Т. 91. — № 9. — С. 77-87.
100. Becattini C. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: findings from a systematic review and meta-analysis. / Becattini C., Manina G., Busti C., et al. // Thromb. Res. — 2010.—Vol. 126(1). —e51–e56.
101. Cabrol S. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Cabrol S., Souza R., Jais X., et al. // J. Heart Lung Transplant. —2007. — Vol.26. — P.357–362.
102. Darocha S. Sequential treatment with sildenafil and riociguat in patients with persistent or inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension improves functional class and pulmonary hemodynamics. / Darocha S., Banaszkiwicz M., Pietrasik A., et al. // Int. J. Cardiol. —2018. — Vol. 269. — P. 283-288.
103. Wilkens. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. / Wilkens, et al. // Int. J. Cardiol. — 2018. — Vol. 272— P.69-78.
104. Olsson KM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. / Olsson KM, Nicke INP, Tongers J, Hoepfer MM. // Int J Cardiol. — 2013. — Vol.167. — P. 2300–2305.

105. Ghofrani HA. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. // *N Engl J Med.* — 2013. — Vol.369. — N4. — P. 319–329.
106. Мартынюк Т.В. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / Т.В. Мартынюк, С.Н. Наконечников, И.Е. Чазова // *Consilium Medicum.* – 2016. – Т.18. – № 5. – С. 53-58.
107. Шостак Н.А. Патогенетические механизмы и принципы лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.А. Демидова, И.В. Новиков // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 199-203.
108. Piazza G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Piazza G., Goldhaber S.Z. // *N Engl J Med.* – 2011. – Vol.4. – №364. – P. 351–360.
109. Jais X. Bosentan for treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: BENEFiT (Bosentan Effects in inoperable forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension), a randomized, placebo-controlled trial. / Jais X., D'Armini A.M., Jansa P., et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2008. — Vol.52. – P. 2127–2134.
110. Reichenberger F. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Reichenberger F., Voswinckel R., Enke B., et al. // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol.30. — P.922–927.
111. Reesink H.J. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Reesink H.J., Surie S., Kloek J.J. et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2010. — Vol.139. – P.85–91.
112. Seyfarth HJ. Standard PAH therapy improves long term survival in CTEPH patients. / Seyfarth HJ, Halank M, Wilkens H, et al. // *Clin Res Cardiol.* – 2010. – Vol.99. – P. 553-556.
113. Дадачева З.Х. 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 и соавт. // Евразийский кардиологический журнал. – 2014. – № 4. – С. 34-42.

114. Мартынюк Т.В. Применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 силденафила у больных с легочной гипертензией. / Т.В. Мартынюк, З.Х. Дадачева, В.М. Парамонов и соавт. // Евразийский кардиологический журнал. – 2015. – №2. – С. 42-49.

115. Simonneau G. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). / Simonneau G., D'Armini A.M., Ghofrani H.A., et al. // Eur. Respir. J. — 2015. — Vol.45. — P.1293–1302.

116. Ghofrani H.A. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. / Ghofrani H.A., Simonneau G., D'Armini A.M. // Lancet. Respir. Med.— 2017. — Vol.5(10). — P.785-794.

117. Yamamoto K. Riociguat for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Usefulness of transitioning from phosphodiesterase type 5 inhibitor. / Yamamoto K., Tanabe N., Suda R., et al. // Respir. Investig. —2017. — Vol.55(4). — P. 270-275.

118. Edward J.A. An Update on the Management of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. / Edward J.A., Mandras S. // Curr Probl Cardiol. – 2017. – Vol.42. – №1. – P. 7-38.

119. Auger W. Evaluation of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension for pulmonary endarterectomy. / Auger W., Kim N., Kerr K., Fedullo P. // Pulm Circ. – 2012. – Vol.2. – №2. – P. 155-162.

120. Табакьян Е.А. Легочная эндартерэктомия: особенности перфузиологического обеспечения и интенсивной терапии. / Е.А. Табакьян, А.А. Марголина, К.А. Груздев и соавт. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2016. – Т.9. – №3. – С. 51-54.

121. Чернявский А.М. Изменение гемодинамических показателей малого круга кровообращения у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией после операции тромбэндартерэктомии из ветвей легочной артерии. / А.М. Чернявский, Е.М. Аляпкина, М.А. Чернявский // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2013. – №1. – С. 76-80.
122. Mayer E. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. / Mayer E., Jenkins D., Lindner J., et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol.141(3). – P. 702-710.
123. Madani M. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. / Madani M., Ogo T., Simonneau G. // Eur Respir Rev. – 2017. – Vol.26. – №146. – P. 170105.
124. Jenkins D. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Jenkins D, Madani M, Fabel E, D'Armini AM, Mayer. // EurRespirRev. – 2017. – Vol.26(143). – №26. – P. 160111.
125. Freed D.H. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: effect of residual pulmonary hypertension. / Freed D.H., Thomson B.M., Berman M., et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2011. – Vol.141(2). – P. 383-387.
126. Lang I. Balloon pulmonary angioplasty in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Lang I., Meyer B.C., Ogo T., et al // Eur Respir Rev. – 2017. – Vol.26. – №143. – P. 1-15.
127. Ogawa A. Balloon Pulmonary Angioplasty: A Treatment Option for Inoperable Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. / Ogawa A., Matsubara H. // Front Cardiovasc Med. – 2015. – Vol.2. – P. 1-7.
128. Данилов Н.М. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). / Н.М. Данилов, Ю.Г. Матчин, Т.В. Мартынюк и соавт. // ConsMedicum. – 2015. – №10. – С. 61-66.
129. Данилов Н.М. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / Н.М.

Данилов, Ю.Г. Матчин, Т.В. Мартынюк и соавт. // *Consilium Medicum*. – 2016. – №5. – С. 59-61.

130. Пурсанов М.Г. Баллонная ангиопластика периферических тромбозов ветвей легочной артерии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. / М.Г Пурсанов, А.В. Соболев, К.Х. Рахмонов и соавт. // *Анналы хирургии*. – 2018. – Т.23. – №1. – С. 20-32.

131. Mizoguchi H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. / Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. // *Crc Cardiovasc Interv*. – 2012. – №5. – P. 748-755.

132. Inami T. Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI), a New Index to Predict Risk of Reperfusion Pulmonary Edema and Improvement of Hemodynamics in Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty. / Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. // *JACC Cardiovasc Interv*. – 2013. – №56. – P. 725-736.

133. Montani D. Long-term response to calcium-channel blockers in non-idiopathic pulmonary arterial hypertension. / Montani D., Savale L., Natali D., et al. // *Eur Heart J*. – 2010. – Vol.31(15). – P. 1898-1907.

134. Соболев А.В. Влияние легочной гипертензии различной тяжести на характеристики суточной вариабельности синусового ритма. / А.В. Соболев, Е.Ш. Кожемякина, Н.Х. Курбонбекова и соавт. // *Современная функциональная диагностика*. – 2022. – №2. – С. 27-33.

135. Алокова Ф.Х. Изменения электрокардиограммы в 12 отведениях у больных с идиопатической легочной гипертензией. *Медицинский алфавит* / Ф.Х. Алокова, Е.В. Блинова, Т.А. Сахнова и соавт. // *Современная функциональная диагностика*. – 2018. – Т.4. – №36. – С. 29-35.

136. Курбонбекова Н.Х. Оценка вариабельности сердечного ритма у пациентов с различными формами ЛГ. / Н.Х. Курбонбекова, Т.В. Мартынюк, А.В. Соболев и соавт. // *Системные гипертензии*. – 2021. – Т.18. – №3. – С. 147-152.

137. Witte C. Heart rate variability and arrhythmic Burden in Pulmonary Hypertension. / Witte C., Meyer zur Heide genannt Meyer-Arend J.U., Andrie R et al. // *Biology-Neuroscience and Respiration*. – 2016. – №25. – P. 9-22.



138. Raymon dL. Prognostic factors associated with increased survival in patients with pulmonary arterial hypertension treated with subcutaneous treprostinil in randomized, placebo-control trials. / Raymon dL, Benza, MD, Mardi Gomberg-Maitland, et al. // *JHeart Lung Transplant.* – 2011. – №10. – P. 982-9.
139. Bigger JT Jr. RR variability in healthy, middle age persons compared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction. / Bigger JT Jr, Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, et al. // *Circulation.* –1995. – №91. – P. 1936–43.
140. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. // *Circulation.* – 1999. – №100. – P. 886-893.
141. Crawford MH. ACC/AHA guidelines for ambulatory electrocardiography: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the Guidelines for Ambulatory Electrocardiography). / Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania P Cetal. // *J Am Coll Cardiol.* –1999. – №34. – P. 912–48.
142. Загидуллин Н.Ш. Частота сердечных сокращений как фактор риска при остром коронарном синдроме. / Н.Ш. Загидуллин, Е.О. Травникова, Ш.З. Загидуллин и соавт. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2008. –№7. – Т.4. – С. 6.
143. Рябыкина Г.В. Холтеровское мониторирование ЭКГ при обследовании больных легочной гипертензией. Часть 1. Особенности сердечного ритма у больных легочной артериальной гипертензией. / Г.В. Рябыкина, А.В. Соболев, О.А. Архипова и соавт, // *Терапевт.* – 2013. – №4. – С. 4-14.