

*На правах рукописи*

ТАРАН ИРИНА НИКОЛАЕВНА

**ОЦЕНКА ФЕНОТИПОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ  
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НЕОПЕРАБЕЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ  
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ: ОСОБЕННОСТИ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОПРЯЖЕНИЯ И РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЦА**

14.01.05 кардиология  
14.01.13 лучевая диагностика, лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**МОСКВА-2019**

Работа выполнена в НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные руководители:**

Доктор медицинских наук

**Мартынюк Тамила Витальевна**

Доктор медицинских наук, профессор

**Саидова Марина Абдулатиповна**

**Официальные оппоненты:**

**Моисеева Ольга Михайловна** – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, директор Института сердца и сосудов ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России

**Алехин Михаил Николаевич** – доктор медицинский наук, заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента Российской Федерации, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента Российской Федерации

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е.Н. Мешалкина», Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г. в \_\_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 208.073.05 по присуждению ученой степени кандидата медицинских наук в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России по адресу: 121552, Москва, ул.3-я Черепковская, д. 15а.

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

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук

**Сергиенко Игорь Владимирович**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** За последнее десятилетие у пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) наблюдается дебют заболевания в более старшем возрасте в сочетании с обширным спектром коморбидных состояний, что может отражаться на клинико-функциональном и гемодинамическом статусе, характере течения заболевания [McGoon M.D.; 2013, Dweik R.A; 2014]. Оценка фенотипов при ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ играет важную роль в выборе стратегии лечения и определении прогноза.

Основным неинвазивным методом обследования больных с легочной гипертензией (ЛГ) является эхокардиография (ЭхоКГ), которая используется для установления диагноза и оценки прогрессирования заболевания, прогнозирования выживаемости [Raymond R.J.; 2012, Алехин М.Н.; 2017]. Новым перспективным направлением в изучении современных возможностей ЭхоКГ является проблема сердечно-сосудистого (СС) сопряжения и эластических свойств легочной артерии (ЛА) при ЛГ [Antonini-Canterin F.; 2009, Моисеева О.М.; 2018]. Прогрессирование ЛГ приводит к перегрузке правого желудочка (ПЖ) давлением и объемом, правожелудочковой недостаточности, что сопровождается нарушением межжелудочкового взаимодействия [Hardegree E.L.; 2013], эластичности ЛА и СС сопряжения [Sanz J.; 2012]. Интерес представляет изучение роли параметров ремоделирования ПЖ, СС сопряжения ПЖ – ЛА и левого желудочка (ЛЖ) - аорты (Ао), эластических свойств ЛА и их динамики на фоне терапии в формировании тяжести состояния и прогноза при различных фенотипах пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

Риоцигуат – представитель класса стимуляторов растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) является единственным препаратом специфической терапии с показанием при ИЛГ, неоперабельной и резидуальной/персистирующей формах ХТЭЛГ. Препарат обладает двойным механизмом действия в виде повышения биосинтеза циклического гуанозинмонофосфата посредством прямой стимуляции рГЦ подобно оксид азоту (NO) и путем повышения чувствительности фермента в условиях низких концентраций эндогенного NO, что является залогом более выраженного эффекта риоцигуата по сравнению с препаратами из группы ингибиторов фосфодиэстеразы типа-5 (ИФДЭ-5) [Grimminger F.; 2009, Lang M.; 2012]. Данные клинического исследования RESPITE поддерживают гипотезу успешного перехода с терапии ИФДЭ-5 на терапию риоцигуатом у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), имеющих неадекватный ответ на фоне терапии ИФДЭ-5 [Hoerger M.M.; 2017].

**Степень разработанности темы.** Попытки фенотипирования пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на настоящий момент не привели к разработке определенных моделей фенотипов у этой категории больных [Dweik R.A.; 2014]. Существуют единичные работы, посвященные оценке динамики величины СС сопряжения ЛЖ-Ао у пациентов с ЛГ на фоне специфической терапии [Дадачева З.Х.; 2018], при этом не изучена динамика сопряжения ПЖ-

ЛА и эластических свойств ЛА у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ с использованием двумерной (2D) и трехмерной (3D) ЭхоКГ. Недостаточно данных, отражающих возможность оценки риска летального исхода у пациентов с ХТЭЛГ на основании шкалы стратификации риска, одобренной для пациентов с ЛАГ [Delcroix M.; 2018]. Исследования, посвященные оценке эффективности перехода с терапии ИФДЭ-5 на стимуляторы рГЦ у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, не достигших целей лечения, имеют преимущественно ретроспективный характер [Gall H.; 2018, Darocha S.; 2018]. Влияние риоцигуата на структурно-функциональные особенности ПЖ и ЛЖ, СС сопряжение, эластические свойства ЛА у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, ранее не получавших специфическую терапию, или при оптимизации терапии у пациентов, не достигших цели лечения на фоне силденафила, ранее не изучалось.

Таким образом, разработка моделей фенотипов пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в сочетании с комплексным изучением структурно-функционального состояния сердца с помощью современных ЭхоКГ технологий позволяет оценить тяжесть состояния пациентов, определить тактику лечения и прогноз, что является актуальной задачей современной кардиологии.

**Цель исследования:** Изучить фенотипы пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией на основании комплексного анализа клинико-лабораторных, демографических, гемодинамических и функциональных характеристик пациентов, особенностей сердечно-сосудистого сопряжения и ремоделирования сердца, профиля сопутствующей патологии.

**Задачи исследования:**

1. Разработать варианты фенотипов у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от демографических, клинических, гемодинамических, функциональных и лабораторных характеристик, профиля сопутствующей патологии; изучить их влияние на прогноз по данным ретроспективного анализа.
2. Изучить влияние терапии на особенности ремоделирования сердца у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ по данным эхокардиографии на основании оценки структурно-функционального состояния правого и левого желудочка в динамике.
3. Оценить динамику жесткости легочной артерии и сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на фоне терапии.
4. Изучить взаимосвязи между показателями сердечно-сосудистого сопряжения, структурно-функционального состояния желудочков сердца и особенностями клинико-функционального, гемодинамического статуса и уровня биомаркеров при различных фенотипах пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.
5. Оценить влияние 24-недельной терапии риоцигуатом на клинико-функциональный статус пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, показатели центральной гемодинамики, структурно-функциональное состояние сердца, сердечно-сосудистое

сопряжение и эластические свойства легочной артерии, уровень биомаркеров крови и качество жизни.

**Научная новизна.** В представленном исследовании впервые выделены фенотипы пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на основании оценки коморбидного статуса, этиологии ЛГ, демографических (пол и возраст), клинических (функциональный класс (ФК)) и гемодинамических особенностей (среднее давление в ЛА (срДЛА) и сердечный индекс (СИ) по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС)), описаны особенности выбора специфической терапии, определено влияние на прогноз.

Показано, что пациенты с ХТЭЛГ на момент дебюта заболевания и верификации диагноза старше, с анамнезом более частого тромбофлебита вен нижних конечностей и острой тромбоэмболии ЛА (ТЭЛА), более тяжелым клинико-функциональным статусом при сравнении с пациентами с ИЛГ. Впервые продемонстрировано, что у пациентов с ИЛГ без коморбидной патологии и у пациентов с индексом массы тела (ИМТ)  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с дислипидемией достоверно чаще наблюдается положительный результат острой фармакологической пробы (ОФП) на момент верификации диагноза (50% и 37%, соответственно) и реже наблюдается высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] месяцев лечения (47,8% и 42,9%, соответственно) при сравнении с пациентами с ИЛГ в сочетании с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемией, гипертонической болезнью (ГБ) и нарушениями углеводного обмена (НУО) (7,1 % и 88%, соответственно). Пациенты с ИЛГ с верификацией диагноза в возрасте  $\geq 50$  лет на фоне длительной специфической терапии достоверно реже достигают целей лечения (6,45%) при сравнении с пациентами моложе 50 лет (21%). У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ при ФК III-IV, СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. на момент верификации диагноза достоверно чаще выявлен высокий риск летального исхода с более редким достижением целей лечения на фоне терапии.

Впервые проведена оценка влияния длительной специфической терапии на динамику структурно-функционального состояния желудочков сердца, эластических свойств ЛА и СС сопряжения, клинико-функционального статуса, гемодинамики и уровня биомаркеров крови в зависимости от фенотипов пациентов ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ. Впервые установлена взаимосвязь между динамикой структурно-функционального состояния сердца, гемодинамики и особенностями клинико-функционального статуса у пациентов ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ с учетом фенотипа с помощью современных ЭхоКГ технологий.

Впервые выявлены предикторы эффективности длительной специфической терапии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, основанные на демографических (возраст на момент верификации диагноза), функциональных (дистанция в тесте шестиминутной ходьбы (Д6МХ)), гемодинамических (срДЛА и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)) и гуморальных характеристиках (N-терминальный промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) и динамика NT-proBNP), структурно-функциональном состоянии сердца (конечно-

диастолический объем (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ПЖ, фракция выброса (ФВ) ПЖ по данным трехмерной ЭхоКГ, КДО и КСО ЛЖ).

**Теоритическая и практическая значимость работы.** В результате проведенного исследования выделены фенотипы пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, изучено их влияние на особенности течения заболевания и прогноз пациентов. Показано, что у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ с коморбидным статусом, включающим сочетание ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемии, ГБ и НУО, в возрасте  $\geq 50$  лет на момент верификации диагноза, при наличии мужского пола, исходном ФК III-IV, СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. наблюдается менее благоприятное течение заболевания и прогноз. Впервые выявлено, что предикторами эффективности длительной терапии у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ являются: возраст на момент верификации диагноза, исходный КДО и КСО ПЖ, КСО ЛЖ, ЛСС и динамика NT-proBNP. Доказана безопасность и эффективность терапии риоцигуатом, отражающаяся в улучшении функционального статуса с приростом ДбМХ на  $\Delta +60$ м в общей группе к 24 неделе лечения, структурно-функционального состояния желудочков сердца с улучшением систолической функции ПЖ в виде увеличения систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) на  $\Delta +0,22$  см и ФВ ПЖ на  $\Delta +5,6\%$ , улучшении СС сопряжения и уменьшении жесткости ЛА, улучшении гемодинамики, уменьшении риска летального исхода и улучшении качества жизни как у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ, ранее не принимавших специфическую терапию, так и не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом. Сопоставление параметров функционального состояния ЛЖ и ПЖ, межжелудочкового взаимодействия и СС сопряжения с особенностями клинико-функционального, гемодинамического статуса и уровнем биомаркеров крови, а также проведение спировелоэргометрии (СВЭМ) дает комплексную оценку статуса пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, определяет достижение целей лечения и прогноз.

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

1. Фенотипирование пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на основании оценки сопутствующей патологии, демографических параметров, клинико-функционального и гемодинамического статуса позволяет определить характер течения заболевания и прогноз. На момент верификации диагноза наличие сопутствующей патологии в виде сочетания ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемии, ГБ и нарушений углеводного обмена, возраст  $\geq 50$  лет, мужской пол, функциональный класс III-IV, сердечный индекс  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>, среднее давление в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст указывают на неблагоприятное течение заболевания и необходимость назначения комбинированной специфической терапии.

2. Более выраженное нарушение структурно-функционального состояния желудочков сердца и повышение жесткости легочной артерии на момент верификации диагноза характерно для пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в возрасте  $\geq 50$  лет, при функциональном классе III-IV, сердечном индексе  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и среднем давлении в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст..

Более выраженное нарушение СС сопряжения ПЖ-ЛА характерно для мужчин, при сердечном индексе  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>; увеличение конечно-систолической жесткости левого желудочка для пациентов с функциональным классом III-IV и средним давлением в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст..

3. Терапия риоцигуатом в течение 24 недель демонстрирует безопасность и эффективность в виде улучшения функционального статуса, структурно-функционального состояния сердца, параметров центральной гемодинамики, качества жизни и снижения риска летального исхода у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ. Способ оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат является безопасным и эффективным как для пациентов с ИЛГ, так и для пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

**Внедрение результатов в практику.** Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, отдела ультразвуковых методов исследования НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

**Степень достоверности и апробация работы.** Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических, лабораторных и инструментальных методов, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России 12 ноября 2018 года (протокол № 10). Диссертация рекомендована к защите.

**Публикации.** По теме диссертации опубликована 21 печатная работа: 9 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 1 статья в зарубежном журнале, 1 - методические рекомендации, 10 тезисов. Материалы работы представлены на: IV Евразийском конгрессе кардиологов (Армения, 2016); IV и V Всероссийских конгрессах «Легочная гипертензия» (Москва 2016, 2017); XI международном симпозиуме по легочной гипертензии (Берлин, 2017); XXVII Европейском конгрессе по гипертонии (Милан, 2017); Европейском конгрессе кардиологов (Барселона, 2017); Европейском респираторном конгрессе (Милан, 2017); VII съезде кардиологов Сибирского федерального округа (Омск, 2017); Всероссийской научной сессии молодых ученых (Кемерово, 2018); 7-ой Всероссийской Конференции Противоречия современной кардиологии "спорные и нерешенные вопросы» (Самара, 2018).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 247 публикаций отечественных и зарубежных авторов. Диссертация изложена на 167 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 таблицами и 27 рисунками.

**Личный вклад автора:** Автором проведен отбор больных согласно критериям включения и исключения, обследование всех пациентов с помощью 2D/ 3D ЭхоКГ с персональной обработкой данных на рабочей станции и расчетом указанных параметров, а также СВЭМ. Осуществлено динамическое наблюдение за больными, участие в подборе и коррекции терапии. Автором создана база данных для статистической обработки материала, проведен анализ и научная интерпретация полученных данных. Автором подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ и в зарубежном журнале.

## СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «РКНПК» Минздрава России (№220 от 31.10.2016 г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В ретроспективную часть исследования включено 126 пациентов: 88 пациентов с верифицированным диагнозом ИЛГ (77 женщин и 11 мужчин в возрасте 38,5 [28,5; 51,0] лет) и 38 пациентов с диагнозом неоперабельной ХТЭЛГ (29 женщин и 9 мужчин в возрасте 53,5 [41,0; 58,0] лет) с давлением заклинивания ЛА (ДЗЛА)  $\leq 12$  мм рт.ст. и длительностью наблюдения на фоне ЛАГ-специфической терапии более 12 месяцев.

Для оценки статуса пациентов с зависимости от коморбидности все больные были разделены на 5 групп: группа 1 - Пациенты с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ с отсутствием коморбидной патологии (n=29); группа 2 - с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> (n=23); группа 3 - с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> в сочетании с дислипидемией (n=27); группа 4 – с ГБ в сочетании с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемией (n=30); группа 5 - с НУО и ГБ, ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемией (n=17). Для оценки статуса пациентов в зависимости от демографических, этиологии ЛГ, функциональных и гемодинамических особенностей на момент верификации диагноза все пациенты были разделены на группы: в зависимости от возраста (возраст  $< 50$  лет (n=69) и возраст  $\geq 50$  лет (n=57)); от пола (женщины (n=106) и мужчины (n=20)); от этиологии ЛГ (ИЛГ (n=88) и ХТЭЛГ (n=38)); от ФК согласно классификации Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) (ФК I-II (ВОЗ) (n=43) и ФК III-IV (ВОЗ) (n=83)); от значения СИ (СИ  $\leq 2$  (n=67) и СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (n=59)); от уровня срДЛА (КПОС) (срДЛА  $< 51$  (n=47) и срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. (n=79)).

При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от возраста учитывался средний возраст пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на момент верификации диагноза согласно данным национального и зарубежных регистров, проведенных за последнее десятилетие [McGoon M.D.; 2013, Чазова И.Е.; 2016]. Разделение пациентов на группы в зависимости от гемодинамических параметров проводилось на основании полученных медиан срДЛА и СИ в общей когорте пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ (51,0 [46,0; 61,0] и 2,0 [1,7; 2,4], соответственно).



В проспективное исследование было включено 24 пациента: 20- с ИЛГ и 4- с неоперабельной ХТЭЛГ с ФК II-III (ВОЗ) в возрасте 42,5 [37,25; 52,25] лет, из них 14 пациентов с впервые установленным диагнозом (13 женщин и 1 мужчина в возрасте 41,5 [35,0; 48,0] лет) (подгруппа 1), и 10 пациентов, ранее принимавших терапию силденафилом в течение 16,0 [12,0; 32,0] мес, но не достигших целей лечения (9 женщин и 1 мужчина в возрасте 47,0 [40,0; 51,0] лет) (подгруппа 2). На момент включения в исследование 4 пациента из подгруппы 2 принимали двухкомпонентную специфическую терапию силденафил + бозентан, 1 пациентка принимала силденафил + илопрост. Группа контроля состояла из 23 здоровых добровольцев (14 женщин и 9 мужчин) в возрасте 35,0 [30,0; 48,0] лет. После проведения КПОС при отсутствии резерва вазореактивности пациентам из подгруппы 1 была инициирована терапия риоцигуатом в дозе 1 мг 3 раза/сут. с дальнейшей титрацией дозы каждые 2 недели на 0,5 мг 3 раза/сут. при значении систолического артериального давления (САД)  $\geq 95$  мм рт.ст. до максимально рекомендованной дозы 7,5 мг/сут. Пациентам из подгруппы 2 через 24 часа после последнего приема силденафила была инициирована терапия риоцигуатом согласно вышеуказанному алгоритму титрации. На необходимость оптимизации терапии указывало не достижение целей лечения на фоне терапии силденафилом, сохранение промежуточного или высокого риска развития летального исхода в течение года согласно шкале стратификации риска.

В рамках ретроспективного исследования исходно, через 13,0 [12,0; 30,0] и 26,5 [16,25; 56,0] мес (у 35 и 80 пациентов в рамках проспективного наблюдения) проводились: тест шестиминутной ходьбы (Т6МХ) с определением индекса одышки по Боргу, 2D и 3D ЭхоКГ, СВЭМ. КПОС и определение уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, катехоламинов, цитокинов, ST2) проводилось исходно и через 13,0 [12,0; 30,0] мес наблюдения.

Этот комплекс исследований проводился и в рамках проспективного исследования до начала лечения риоцигуатом, через 12 и 24 недели на фоне терапии риоцигуатом с дополнительным проведением оценки качества жизни с помощью опросников SF-36 и EQ-5D. КПОС и оценка уровня биомаркеров крови (NT-proBNP, ST2, остеопонтин) проводились исходно и через 24 недели лечения. Оценка риска летального исхода в течение года у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ проводилась с помощью шкалы стратификации риска, представленной в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества [Galie N.; 2016].

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

Расчет систолического ДЛА (сДЛА) проводился по формуле:  $сДЛА = мГДсТК + ДПП$ , где мГДсТК – максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане (ТК), ДПП - давление в правом предсердии [Hatlé L.; 1981, Yock P.G.; 1984]. Расчет срДЛА проводился по формуле:  $срДЛА = срГДсТК + ДПП$ , где срГДсТК – средний систолический градиент на ТК [Aduen J.F.; 2009]. Для определения ДПП оценивался диаметр нижней полой вены и ее

коллабирование на вдохе. Расчет диастолического ДЛА (ДДЛА) проводился по формуле:  $ДДЛА = (3 \times \text{срДЛА} - \text{СДЛА})/2$ , полученной путем преобразования формулы  $\text{срДЛА} = (\text{СДЛА} + 2 \times \text{ДДЛА})/3$  [Rudski L.G.; 2010]. Для расчета ДЗЛА использовалась формула:  $\text{ДЗЛА} = 1,24 \times \text{Е/Е}' + 1,9$ , где Е - максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ, по данным импульсно-волновой доплерографии, Е' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана по данным тканевой миокардиальной доплерографии (ТМД) [Nagueh S.F.; 1997].

Для оценки систолической функции ПЖ в 2D режиме использовались показатели TAPSE и фракционное изменение площади ПЖ (FAC ПЖ). Оценка систолической функции ПЖ в 3D режиме проводилась с использованием матричного датчика с записью изображения в апикальной 4-камерной позиции. После переноса изображений на рабочую станцию EchoPac PC (GE Healthcare, США) в программе Tomtec определялись границы ПЖ во фронтальной, сагиттальной и поперечной плоскостях, проводился расчет ФВ ПЖ.

Для оценки систолической функции ЛЖ определялась ФВ по методу Симпсона, ударный объем (УО) и сердечный выброс (СВ). Для расчета УО использовалась формула:  $\text{УО} = \pi r^2 \times \text{VTI}$ , где r – радиус (1/2 диаметра) выходного тракта ЛЖ (ВТЛЖ), VTI – интеграл линейной скорости кровотока в ВТЛЖ. Для расчета СВ использовалась формула:  $\text{СВ} = \text{УО} \times \text{частоту сердечных сокращений (ЧСС)}$ . Для оценки диастолической функции ПЖ и ЛЖ использовались показатели транстрикуспидального и трансмитрального потока (соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения Е/А) и ТМД (Е', соотношение Е/Е').

Показатель межжелудочкового взаимодействия - диастолический индекс эксцентричности (ИЭ) рассчитывался как отношение двух взаимно перпендикулярных диаметров ЛЖ из парастеральной позиции по короткой оси ЛЖ на уровне папиллярных мышц.

Для расчета СС сопряжения использовалась формула:  $\text{СС сопряжение} = \text{Еа/Ес}$ , где Еа - эффективная артериальная жесткость, Ес – конечно-систолическая жесткость желудочка [Chen С.Н.; 1998, Chantler P.D.; 2008]. При оценке СС сопряжения ЛЖ и аорты расчет Еа аорты проводился по формуле:  $\text{Еа} = \text{КСД/УО ЛЖ}$ , расчет Ес ЛЖ- по формуле:  $\text{Ес} = \text{КСД/КСО ЛЖ}$ , где КСД – конечно – систолическое давление. Расчет КСД проводился по формуле:  $\text{КСД} = 0,9 \times \text{САД}$  [Kelly R.P.; 1992]. В малом круге кровообращения КСД имеет тесную связь со срДЛА, и в отличие от большого круга кровообращения при расчете Еа необходимо учитывать давление на выходе (ДЗЛА) [Morimont P.; 2008]. Таким образом, расчет СС сопряжения ПЖ и ЛА проводился по соответствующей формуле:  $\text{Еа ЛА} = (\text{срДЛА} - \text{ДЗЛА})/\text{УО ПЖ}$ ,  $\text{Ес ПЖ} = \text{срДЛА/КСО ПЖ}$  [Sanz J.; 2012]. Оценка УО ПЖ проводилась по формуле:  $\text{УО} = \pi r^2 \times \text{VTI}$ .

Для оценки эластических свойств ЛА определялись показатели деформации, эластичности и жесткости. Деформация была рассчитана как  $(\Delta D/D_{\text{min}}) \times 100\%$ , где  $\Delta D = D_{\text{max}} - D_{\text{min}}$ ,  $D_{\text{max}}$  - максимальный диаметр сосуда,  $D_{\text{min}}$  - минимальный диаметр сосуда.

Эластичность ЛА, представленная в виде коэффициента растяжимости и интегральной растяжимости, рассчитывалась по формулам:  $\Delta D / (D_{\min} * \Delta P)$  и  $УО / \Delta P$ , соответственно, где  $\Delta P$  – пульсовое давление. Жесткость ЛА представлена в виде индекса жесткости (ИЖ)  $\beta = \ln(P_{\text{систолическое}} / P_{\text{диастолическое}}) / (\Delta D / D_{\min})$ , модуля жесткости Петерсона =  $(D_{\min} * \Delta P) / \Delta D$  и интегральной жесткости =  $\Delta P / УО$  [Laurent S.; 2006].

Расчет ЛСС проводился по формуле:  $ЛСС = 80 \times (\text{срДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{СВ}$ .

**Катетеризация правых отделов сердца** проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Выполнялась прямая манометрия с определением ДПП, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Сван-Ганца и оксиметрия с определением сатурации смешанной венозной крови кислородом ( $SvO_2$ ), проводился расчет СВ, УО и ЛСС. Пациентам с ИЛГ проводилась ОФП с NO или ингаляционным илопростом для определения вазореактивности легочных сосудов. Пациентам с ХТЭЛГ КПОС дополнялась селективной ангиопульмонографией для оценки характера тромботического поражения легочного сосудистого русла и решения вопроса об операбельности пациента.

**Тест 6-минутной ходьбы** проводился по стандартному протоколу с оценкой выраженности одышки по 10-балльной шкале Борга, сатурации артериальной крови кислородом ( $SpO_2$ ) с помощью пульсоксиметра.

**Спировелоэргометрия** проводилась на электромагнитном велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro с газоанализатором Ganshorn Power Cube. Пиковое потребление кислорода -  $VO_2 \text{ peak}$  определялось в течение последних 30 сек. пиковой нагрузки. Кислородный пульс ( $O_2$  пульс)  $\text{peak}$  рассчитывался как отношение  $VO_2 \text{ peak}$  к ЧСС. Анаэробный порог определялся методом slope (методом линейной регрессии по изменению наклона кривой  $VCO_2 / VO_2$ ). Вентиляционный эквивалент по углекислому газу ( $VE / VCO_2 \text{ slope}$ ) определялся с помощью линейной регрессии соотношения минутной вентиляции к выделяемому углекислому газу.

**Оценка качества жизни** проводилась с помощью опросников SF-36 и Европейского опросника качества жизни (EQ-5D).

**Лабораторная диагностика.** Уровень NT-proBNP определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе "Elecsys 2100, Roche" с помощью наборов "proBNP II, Roche" (Германия), уровень норадреналина на приборе ESA Coulochem III (ESA Biosciences, Inc., США), уровень ИЛ-8 с помощью мультиплексного флуоресцентного анализатора MAGPIX™ (Luminex, Польша) с набором Bio-Plex Precision Pro™ (США). Определение уровня сывороточного ST2 проводилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере Luminometer Photometer LMA01 (450nm) (Beckman Coulter, США) с использованием тест-систем Presage ST2 Assay и Presage ST2 Assay Controls Kit (Critical Diagnostics, США), остеопонтина - с использованием тест-системы Human Osteopontin Platinum ELISA (eBioscience, Inc., США).

**Статистическая обработка данных.** Количественные показатели представлены в виде

медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (при двух группах сравнения) и Крускалла-Уоллиса (при 3-х и более группах сравнения). Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05. Для построения модели эффективности длительной специфической терапии использовались деревья классификации с применением метода полного перебора для одномерных ветвлений C&RT. Вклад факторов в прогноз эффективности длительной специфической терапии представлен в виде рангов значимости предикторов в условных единицах (у.е.).

### Результаты исследования и их обсуждение

**Разработка вариантов фенотипов у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.** На первом этапе при разделении пациентов на группы проводилась оценка статуса на момент верификации диагноза.

**Влияние статуса коморбидности.** У пациентов из группы 4 и 5 наблюдался достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой Д6МХ (314,0 [250,0; 340,0]м и 280,0 [205,0; 346,0]м, соответственно) по сравнению с пациентами из группы 1 и 3 (409,0 [341,0; 455,0]м и 407,0 [357,0; 467,0]м, соответственно). Пациенты с ИЛГ из группы 3 чаще имели положительный результат ОФП (50%) по сравнению с пациентами из группы 2, 4 и 5 (18,1%, 7,1%, 7,1%, соответственно), и пациенты из группы 1 чаще имели положительную ОФП (37%) при сравнении с пациентами из группы 4 и 5.

**Влияние этиологии ЛГ.** Пациенты с ХТЭЛГ были достоверно старше на момент дебюта заболевания (46,5 [39,0; 55,0] лет) и на момент верификации диагноза (53,5 [41,0; 58,0] лет) при сравнении с пациентами с ИЛГ (32,0 [21,0; 46,5] и 38,5 [28,5; 51,0] лет, соответственно), при этом время от дебюта симптомов до верификации диагноза достоверно не различалось (28,0 [10,0; 81,0] и 23,5 [10,5; 58,5] мес, соответственно). У пациентов с ХТЭЛГ в анамнезе достоверно чаще выявлен тромбоз вен нижних конечностей (ОШ=25,7 [95% ДИ 2,7-240,2]  $p=0,004$ ) с эпизодами острой ТЭЛА (ОШ=57,47 [95% ДИ 15,8-208,9]  $p=0,000001$ ). У пациентов с ХТЭЛГ отмечен достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой Д6МХ (313,0 [250,0; 390,0]м) по сравнению с пациентами с ИЛГ (377,5 [412,0; 425,5] м).

**Влияние демографических параметров.** У пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет выявлен достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с низкой Д6МХ (318,0 [249,0; 388,0]м) при сравнении с пациентами моложе 50 лет (400,0 [320,0; 450,0]м).

У мужчин с ИЛГ/ХТЭЛГ согласно данным КПОС выявлены достоверно более низкие значения СИ и SvO<sub>2</sub> (1,75 [1,6; 1,9] л/мин/м<sup>2</sup> и 55,0 [60,0; 61,0]%, соответственно) при сравнении с женщинами (2,1 [1,7; 2,5] л/мин/м<sup>2</sup> и 61,0 [55,0; 66,5]%, соответственно). Вместе с тем мужской пол у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ ассоциируется с уменьшением шансов наличия исходного СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (ОШ=0,04 [ДИ 95% 0,004-0,32]  $p=0,0022$ ). При анализе биомаркеров крови у мужчин наблюдался достоверно более высокий уровень NT-proBNP (1519,0 [432,9;

2288,0] пг/мл) по сравнению с женщинами с ИЛГ/ХТЭЛГ (512,4 [128,7; 1245,0] пг/мл).

**Влияние функционального статуса.** У пациентов с ФК III-IV (ВОЗ) отмечено достоверное снижение  $VO_2$  реак по данным СВЭМ (8,4 [6,2; 9,9] мл/мин/кг) по сравнению с пациентами с ФК I-II (11,5 [8,8; 14,6] мл/мин/кг). По данным КПОС при ФК III-IV наблюдался более редкий положительный результат ОФП на момент верификации диагноза (13,3%) (ОШ=0,21 [ДИ 95% 0,07-0,6]  $p=0,002$ ) при сравнении с пациентами с ФК I-II (44,19%). Достоверно более высокий уровень NT-proBNP и ИЛ-8 выявлен у пациентов с ФК III-IV (1057,0 [324,5; 2011,0] пг/мл и 23,2 [15,0; 35,7] пг/мл) по сравнению с пациентами с ФК I-II (205,3 [107,0; 734,5] и 6,9 [5,0; 13,6]).

**Влияние гемодинамических параметров.** У пациентов с СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> выявлен достоверно более сохраненный ФК (ВОЗ) с большей ДБМХ (400,0 [300,0; 456,0]м) при сравнении с пациентами с СИ ≤ 2 л/мин/м<sup>2</sup> (338,0 [254,0; 407,0]м). Наличие СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> ассоциируется с увеличением шансов положительного результата ОФП (42,86%) (ОШ=9,15 [ДИ 95% 2,71–30,89]  $p=0,0003$ ) при сравнении с пациентами с СИ ≤ 2 л/мин/м<sup>2</sup> (9%). Тогда как наличие срДЛА ≥ 51 мм рт.ст. ассоциируется с уменьшением шансов положительного результата ОФП (17,8%) (ОШ=0,26 [ДИ 95% 0,1-0,7]  $p=0,006$ ) при сравнении с пациентами со срДЛА < 51 мм рт.ст (34,1%). При сравнении уровня биомаркеров крови у пациентов с СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА < 51 мм рт.ст. наблюдались достоверно более низкие уровни NT-proBNP (208,5 [100,0; 790,0] и 154,3 [85,7; 1046,0] пг/мл), ST2 (26,6 [17,8; 28,3] и 22,2 [17,0; 28,3] нг/мл) и ИЛ-8 (8,1 [5,0; 20,3] и 6,7 [5,0; 9,7] пг/мл) при сравнении с пациентами с СИ ≤ 2 л/мин/м<sup>2</sup> (1120,0 [432,9; 2345,0] пг/мл, 41,5 [24,0; 44,6] нг/мл, 20,5 [8,9; 35,7] пг/мл) и срДЛА ≥ 51 мм рт.ст. (891,0 [324,5; 2011,0] пг/мл, 41,2 [25,5; 44,3] нг/мл, 17,5 [8,1; 31,7] пг/мл, соответственно).

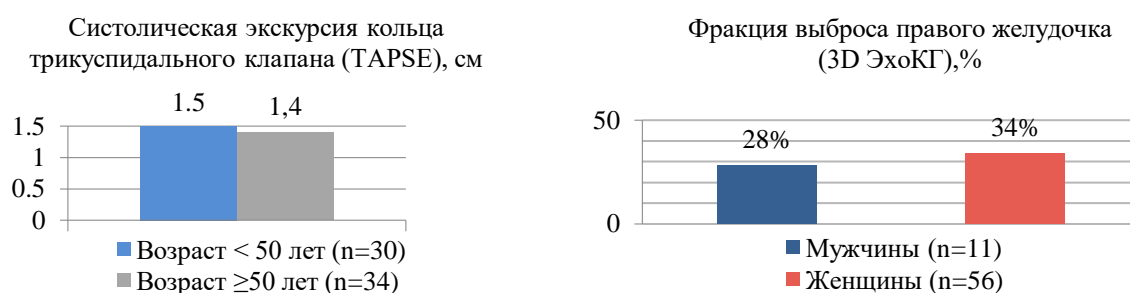
**Особенности лекарственной терапии у пациентов с ЛГ.** Отмечено, что период перехода с моно- на двойную комбинированную специфическую терапию был достоверно меньше у пациентов из группы 5 (7,0 [5,0; 10,0] мес) по сравнению с пациентами из группы 2 и 3 (25,0 [17,0; 48,0] и 30,0 [11,0; 60,0] мес, соответственно). Пациентам из группы 1 достоверно реже назначалась диуретическая терапия исходно и через 13,0 [12,0; 30,0] мес наблюдения (34,48%) по сравнению с пациентам из группы 2 (73,91%), 4 (63,33%) и 5 (70,59%), как и пациентам из группы 3 (44,44%) по сравнению с группой 2. Периоды с момента верификации диагноза до добавления второго и третьего специфического препарата были достоверно меньше у пациентов с ФК III-IV (12,0 [7,0; 19,0] и 8,0 [3,0; 13,0] мес) по сравнению с пациентами с ФК I-II (25,5 [14,0; 45,0] и 35,5 [12,5; 51,0] мес). У пациентов при СИ > 2 л/мин/м<sup>2</sup> выявлен более длительный период до добавления второго специфического препарата (20,0 [10,0; 48,0] мес) при сравнении с пациентами с СИ ≤ 2 л/мин/м<sup>2</sup> (12,0 [8,5; 20,5] мес).

**Структурно-функциональное состояние сердца в зависимости от фенотипов пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.** Согласно данным регрессионного анализа принадлежность к группе 4 ассоциируется с увеличением КДО ПЖ на В коэффициент = 53,17 мл ( $p=0,02$ ) и КСО

ПЖ на В коэффициент = 35,7 мл ( $p=0,01$ ) при сравнении с пациентами без коморбидности (группа 1).

У мужчин с ИЛГ/ХТЭЛГ выявлено достоверно более выраженное увеличение S ПП и базального размера ПЖ (26,0 [23,9; 31,0]  $\text{см}^2$  и 5,7 [4,6; 6,0] см), КДО и КСО ПЖ (148,0 [138,0; 212,0] мл и 109,0 [90,0; 144,0] мл) при сравнении с женщинами (22,9 [18,4; 27,8]  $\text{см}^2$ , 4,5 [4,2; 4,9] см, 117,0 [80,0; 148,0] мл, 76,0 [47,0; 100,0] мл, соответственно).

У пациентов мужского пола с ИЛГ/ХТЭЛГ, в возрасте  $\geq 50$  лет выявлено достоверно более выраженное нарушение систолической функции ПЖ по сравнению с пациентами женского пола, моложе 50 лет (Рисунок 1).



**Рисунок 1.** Систолическая функция ПЖ в зависимости от демографического статуса

У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ при ФК III-IV выявлено достоверно более выраженное увеличение S ПП и базального размера ПЖ (25,0 [20,0; 30,5]  $\text{см}^2$  и 4,8 [4,3; 5,4] см), КДО и КСО ПЖ (136,0 [106,0; 160,0] мл и 86,5 [68,0; 116,0] мл), уменьшение TAPSE и ФВ ПЖ (1,4 [1,3; 1,5] см и 30,0 [24,0; 35,0]%), уменьшение КДО и КСО ЛЖ, УО ЛЖ (60,0 [49,0; 74,0] мл и 22,0 [17,0; 26,0] мл, 43,0 [34,0; 53,0] мл) при сравнении с пациентами с ФК I-II (20,2 [18,0; 25,7]  $\text{см}^2$ , 4,5 [4,1; 4,8] см, 105,5 [71,0; 148,0] мл, 68,5 [40,5; 93,5] мл, 1,5 [1,5; 1,6] см, 39,4 [30,2; 49,5]%, 80,0 [66,0; 92,0] мл, 27,0 [23,0; 32,0] мл, 52,0 [46,0; 62,0] мл, соответственно).

У пациентов с СИ  $> 2$  л/мин/ $\text{м}^2$  и срДЛА  $< 51$  мм рт. ст. наблюдалось менее выраженное ремоделирование ПЖ с более сохранной его систолической функцией при сравнении с пациентами с СИ  $\leq 2$  л/мин/ $\text{м}^2$  и срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. (Таблица 1).

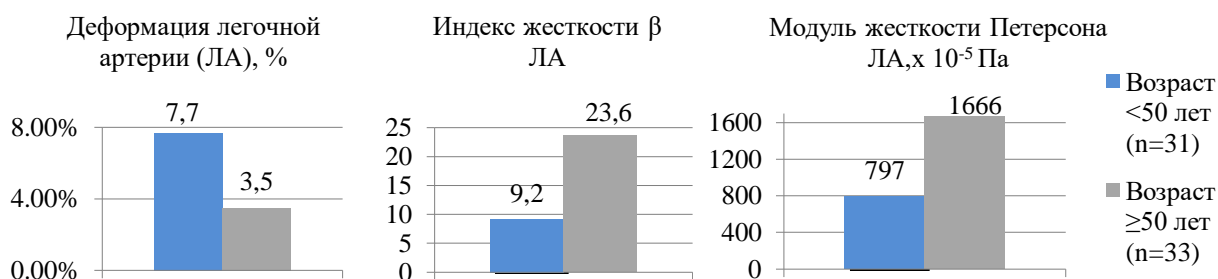
**Таблица 1.** Структурно-функциональное состояние сердца в зависимости от значения СИ и срДЛА

Параметр	СИ $\leq 2$ л/мин/ $\text{м}^2$ (n=67)	СИ $> 2$ л/мин/ $\text{м}^2$ (n=59)	срДЛА $< 51$ мм рт.ст. (n=47)	срДЛА $\geq 51$ мм рт.ст. (n=79)
Правые отделы сердца (2D Эхокардиография)				
Базальный размер ПЖ, см	4,8 [4,5; 5,5]*	4,4 [4,0; 4,8]*	4,5 [4,0; 4,8]*	4,7 [4,5; 5,4]*
УО ПЖ, мл <sup>#</sup>	44,0 [40,0; 60,0]*	62,0 [54,0; 70,0]*	57,5 [40,0; 64,0]	53,0 [42,0; 61,0]
TAPSE, см <sup>#</sup>	1,4 [1,3; 1,5]	1,5 [1,4; 1,6]	1,5 [1,4; 1,6]*	1,4 [1,2; 1,5]*
Правые отделы сердца (3D Эхокардиография)				
КДО ПЖ, мл <sup>§</sup>	138,0 [121,0; 191,0]*	99,0 [69,0; 146,0]*	103,0 [75,0; 135,0]*	139,0 [117,0; 175,0]*
КСО ПЖ, мл <sup>§</sup>	94,0 [82,0; 138,0]*	63,0 [40,0; 84,0]*	63,0 [41,0; 80,0]*	96,0 [72,0; 120,0]*

ФВ ПЖ, % <sup>§</sup>	31,0 [24,0; 35,0]*	35,0 [28,0; 49,0]*	34,0 [28,0; 46,0]	32,0 [24,0; 39,0]
Левые отделы сердца (2D Эхокардиография)				
КДО ЛЖ, мл	62,0 [45,5; 78,5]*	74,5 [60,0; 87,0]*	75,5 [62,0; 91,0]*	62,5 [46,0; 78,5]*
КСО ЛЖ, мл	23,0 [15,5; 28,0]	25,0 [20,0; 31,0]	26,0 [23,0; 32,0]*	21,0 [16,0; 26,5]*
УО ЛЖ, мл <sup>#</sup>	44,8 [34,0; 56,0]	49,0 [40,0; 53,0]	50,0 [40,0; 59,1]*	43,0 [28,0; 53,0]*
ИЭ ЛЖ <sup>#</sup>	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,6]	1,3 [1,2; 1,5]*	1,5 [1,4; 1,7]*

Примечание: \* - различия между группами ( $p < 0,05$ ); <sup>#</sup> - СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (n=41)/СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (n=23); <sup>#</sup> - срДЛА  $< 51$  мм рт.ст. (n=26)/срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. (n=38); <sup>§</sup> - СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (n=32)/СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (n=35); <sup>§</sup> - срДЛА  $< 51$  мм рт.ст. (n=27)/срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. (n=40).

**Эластические свойства ЛА и сердечно-сосудистое сопряжение в зависимости от фенотипов пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.** У пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет отмечено достоверно более выраженное уменьшение деформации ЛА и повышение жесткости ЛА при сравнении с пациентами моложе 50 лет (Рисунок 2).



**Рисунок 2.** Эластические свойства ЛА в зависимости от возраста

У мужчин с ИЛГ/ХТЭЛГ выявлено достоверно более высокое СС сопряжение ПЖ-ЛА (1,71 [1,48; 2,40]) при сравнении с женщинами (1,30 [0,85; 1,88]).

При оценке эластических свойств ЛА у пациентов с ФК III-IV выявлено достоверное уменьшение деформации ЛА (3,9 [3,2; 7,0]%) и коэффициента растяжимости ЛА (0,001 [0,0005; 0,001]  $\times 10^5$  Па<sup>-1</sup>), увеличение ИЖ  $\beta$  ЛА (21,2 [10,8; 30,3]) и Модуля жесткости Петерсона ЛА (1409,5 [791,0; 2000,0]  $\times 10^5$  Па) по сравнению с пациентами с ФК I-II (7,4 [6,4; 13,0]%, 0,0014 [0,0011; 0,003]  $10^5$  Па<sup>-1</sup>, 12,7 [7,5; 16,5] и 714,0 [370,0; 909,0]  $\times 10^5$  Па, соответственно). У пациентов с ФК III-IV выявлена достоверно более высокая Es ЛЖ (4,48 [3,65; 5,20] мм рт.ст./мл) по сравнению с пациентами с ФК I-II (3,60 [3,28; 4,30] мм рт.ст./мл).

У пациентов с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и со срДЛА  $< 51$  мм рт.ст. выявлена достоверно более низкая интегральная жесткость ЛА (0,83 [0,70; 1,07] и 0,83 [0,63; 1,06] мм рт.ст./мл) при сравнении с пациентами с СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. (1,10 [0,86; 1,5] и 1,11 [0,9; 1,49] мм рт.ст./мл, соответственно). У пациентов с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> выявлена достоверно более низкая Ea ЛА (0,56 [0,73; 0,83] мм рт.ст./мл) и СС сопряжение ПЖ-ЛА (0,89 [0,62; 1,47]), более высокая Es ПЖ при сравнении с пациентами с СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (0,91 [0,73; 1,25] и 1,69 [1,3; 2,11]). У пациентов со срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. выявлено достоверно более выраженное увеличение Ea ЛА (0,88 [0,68; 1,25] мм рт.ст./мл) и Es ЛЖ (4,50 [3,75; 6,18] мм рт.ст./мл) по сравнению с

пациентами с срДЛА < 51 мм рт.ст. (0,69 [0,58; 0,83] и 3,93 [3,17; 4,5] мм рт.ст./мл, соответственно).

**Динамика структурно–функционального состояния сердца, эластических свойств ЛА, СС сопряжения в зависимости от исходных характеристик.** При оценке динамики структурно-функционального состояния желудочков сердца к 13,0 [12,0; 30,0] мес на фоне специфической терапии у пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет отмечено достоверно более выраженное уменьшение базального размера ПЖ на медиану дельты ( $\Delta$ ) -0,2 см при сравнении с пациентами моложе 50 лет с  $\Delta + 0,2$  см. У пациентов с ФК III-IV выявлено достоверно более выраженное уменьшение КСО ПЖ ( $\Delta$ -18,3 мл), увеличение ФВ ПЖ ( $\Delta + 7,8$  %) и КДО ЛЖ  $\Delta + 11,0$  мл при сравнении с пациентами с ФК I-II ( $\Delta$ -2,0 мл,  $\Delta + 3,3\%$ ,  $\Delta - 6,5$  мл, соответственно). У пациентов с СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> наблюдалось достоверно более выраженное уменьшение КСО ПЖ на  $\Delta - 17,4$  мл при сравнении с пациентами с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> с  $\Delta - 8,2$  мл. Тогда как у пациентов со срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. отмечалась достоверно менее выраженная динамика базального размера ПЖ и TAPSE ( $\Delta + 0,1$  и  $\Delta + 0,2$  см) при сравнении с пациентами со срДЛА < 51 мм рт. ст. ( $\Delta - 0,2$  и  $\Delta + 0,5$  см, соответственно). При оценке динамики эластических свойств ЛА к 13,0 [12,0; 30,0] мес у пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет выявлено достоверно более выраженное увеличение деформации ЛА на медиану  $\Delta + 7,1\%$ , уменьшение ИЖ  $\beta$  ЛА на  $\Delta - 12,2$  и модуля жесткости Петерсона на  $\Delta - 910,3 \times 10^5$  Па при сравнении с пациентами младше 50 лет ( $\Delta + 2,5$  %,  $\Delta - 1,7$  и  $\Delta - 169,2 \times 10^5$  Па, соответственно). У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ и СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> наблюдалось достоверно более выраженное уменьшение СС сопряжения ПЖ–ЛА на  $\Delta - 0,5$  при сравнении с пациентами с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> с  $\Delta - 0,2$ .

Согласно данным регрессионного анализа у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ к 13,0 [12,0; 30,0] мес наблюдения на фоне специфической терапии увеличение  $\Delta$  КДО ЛЖ на 1 мл,  $\Delta$  TAPSE на 1 см,  $\Delta$  ФВ ПЖ на 1%,  $\Delta$  СИ на 1 л/мин/м<sup>2</sup> ассоциируется с увеличением  $\Delta$  ДбМХ на В коэффициент = 1,71м; (p=0,02), 141,93 м; (p=0,007), 4,22 м; (p=0,02), 41,97 м; (p=0,01), соответственно. Тогда как увеличение  $\Delta$  S ПП на 1 см<sup>2</sup>,  $\Delta$  КСО ПЖ на 1 мл и  $\Delta$  срДЛА на 1 мм рт.ст. (по данным КПОС) ассоциируется с уменьшением  $\Delta$  ДбМХ на В коэффициент = -8,99 м; (p=0,0000001), -1,34 м; (p=0,04) и -2,95 м; (p=0,0004), соответственно.

**Взаимосвязь исходного структурно–функционального состояния сердца, сердечно–сосудистого сопряжения, эластических свойств ЛА с функциональным статусом, особенностями гемодинамики и уровнем биомаркеров крови.** При проведении корреляционного анализа между параметрами структурно-функционального состояния сердца и функционального статуса, оцененного по данным ТбМХ и СВЭМ наиболее тесная связь выявлена для ИЭ ЛЖ и VE/VCO<sub>2</sub> (n=20) (r=0,73;p<0,05); между параметрами структурно-функционального состояния сердца, Ea ЛА, СС сопряжения ПЖ-ЛА и показателями гемодинамики наиболее тесная связь выявлена для Ea ЛА и ЛСС (r=0,77;p<0,05) (n=39); между параметрами структурно-функционального состояния сердца и биомаркерами крови наиболее тесная обратная связь выявлена для УО ЛЖ и ST2 (r=-0,72; p<0,05) (n=18), для FAS ПЖ и



норадреналина ( $r=-0,69$ ;  $p<0,05$ ) ( $n=64$ ), для TAPSE и NT-proBNP ( $r=-0,64$ ;  $p<0,05$ ) ( $n=64$ ), и прямая связь для СС сопряжения ПЖ-ЛА и NT-proBNP ( $r=0,61$ ;  $p<0,05$ ) ( $n=39$ ).

**Клинические исходы и прогноз.** При проведении стратификации риска летального исхода в зависимости от коморбидной патологии выявлено, что пациенты с ИЛГ из группы 1 и 3 достоверно реже имели высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес лечения (47,8% и 42,9 %) при сравнении с пациентами из группы 5 (88%).

У пациентов с ИЛГ моложе 50 лет достоверно чаще наблюдалось достижение целей лечения к 26,5 [16,25;56,0] мес (21,0%) при сравнении с пациентами в возрасте  $\geq 50$  лет (6,45%).

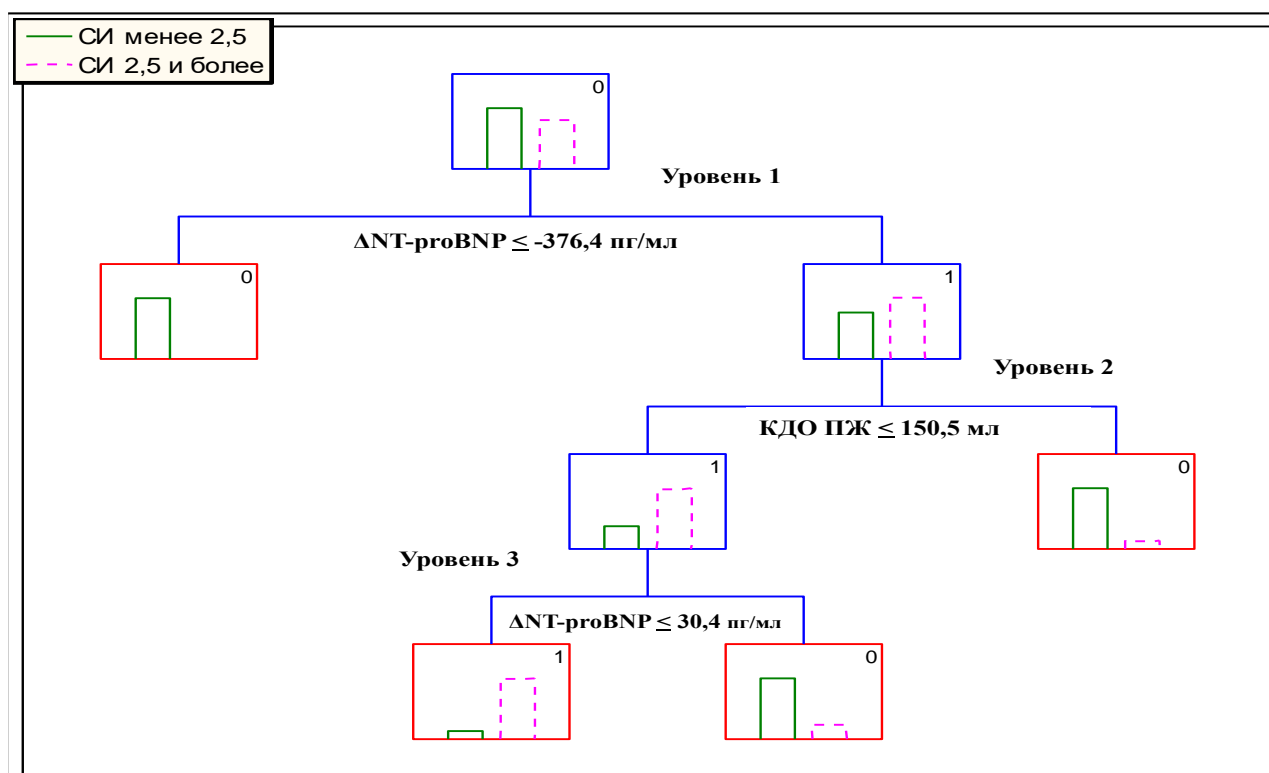
Мужчины с ИЛГ/ХТЭЛГ исходно достоверно чаще имели высокий риск летального исхода (90%) при сравнении с женщинами (61%). При этом на фоне терапии при повторных наблюдениях достоверных различий в риске в зависимости от пола выявлено не было.

Продолжительность жизни пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ при ФК III-IV составила 3,0 [2,0; 4,0] года, что достоверно меньше по сравнению с 7,0 [3,3; 10,0] годами у пациентов с ФК I-II. Через 13,0 [12,0;30,0] мес и 26,5 [16,25; 56,0] мес пациенты с III-IV ФК достоверно реже достигали цели лечения (3,61% и 8,43%) при сравнении с пациентами с ФК I-II (23,26% и 37,21%, соответственно).

При СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> достоверно чаще наблюдался высокий риск исходно и при повторных наблюдениях (93,9%, 62,2%, 60,6%) при сравнении с пациентами с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> (33,9%, 32,2%, 28,8%). Продолжительность жизни пациентов с СИ  $> 2$  л/мин/м<sup>2</sup> с момента верификации диагноза составила 5,0 [2,9; 7,5] лет, что достоверно больше при сравнении с 3,0 [2,0; 4,4] годами у пациентов с СИ  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>. При срДЛА  $\geq 51$  мм рт.ст. достоверно чаще наблюдался высокий риск исходно и при повторных наблюдениях (74,3%, 60,2%, 57,7%) по сравнению с пациентами со срДЛА  $< 51$  мм рт.ст. (51%, 27,6%, 25,5%).

**Предикторы эффективности длительной терапии у пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ.** Для построения обобщенной модели прогноза эффективности длительной специфической терапии у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ на момент верификации диагноза наиболее значимыми предикторами достижения СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> к 13,0 [12,0; 30,0] мес лечения явились: возраст (73 у.е.), КДО и КСО ПЖ (85 у.е. и 84 у.е.), а также  $\Delta$  NT-proBNP (100 у.е.).

Итоговая модель включает два фактора (Рисунок 3). На первом уровне дифференцировка проводилась на основании  $\Delta$ NT-proBNP к 13,0 [12,0; 30,0] мес на группы достижения ( $\Delta$ NT-proBNP  $> -376,4$  пг/мл) и не достижения значения СИ  $\geq 2,5$  л/мин/мин<sup>2</sup> ( $\Delta$  NT-proBNP  $\leq -376,4$  пг/мл). На втором уровне у лиц с  $\Delta$ NT-proBNP  $> -376,4$  пг/мл при величине КДО ПЖ  $\leq 150,5$  мл – достижение, при КДО ПЖ  $> 150,5$  мл не достижение. На третьем уровне лица с КДО ПЖ  $\leq 150,5$  мл дополнительно разделялись в зависимости от  $\Delta$ NT-proBNP:  $\Delta$  NT-proBNP  $\leq 30,4$  пг/мл - достижение,  $\Delta$ NT-proBNP  $\geq 30,4$  пг/мл не достижение СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>. Прогностическая значимость данной модели составляет 89,5 %, чувствительность - 88,2 %, специфичность - 90,5 %, значимость положительного/отрицательного теста - 88,2 %/ 90,5 %.



**Рисунок 3.** Модель прогноза эффективности длительной специфической терапии у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ по наиболее значимым предикторам

### Эффективность терапии риоцигуатом у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ, ранее не принимавших специфическую терапию (подгруппа 1) и не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом (подгруппа 2) к 12 и 24 неделе терапии риоцигуатом выявлено достоверное улучшение ФК (ВОЗ) с  $\Delta$  ДбМХ в общей группе +48,5 и +60м, улучшением параметров СВЭМ (Таблица 2).

**Таблица 2.** Динамика функционального статуса на фоне терапии риоцигуатом по данным ТбМХ и СВЭМ в общей группе пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ

Параметр	Группа контроля	Общая группа исходно	Общая группа 12 недель (n=24)	Общая группа 24 недели (n=24)
ФК I/II/III/IV(ВОЗ), n, %	-	0/8/16/0 (0/34/66/0%) 3,0 [2,0; 3,0]	6/10/8/0 (25/41/ 34/0%) 2,0 [1,5; 3,0]*	8/9/7/0 (34/37/29/0%) 2,0 [1,0;3,0] *
ДбМХ, м	-	400,0 [319,5; 453,0]	479,5[400,0;515,0]*	495,5[391,5; 521,0] *
Мощность нагрузки, Вт	99,9[75,0; 99,9]	40,0 [30,0; 55,0] ^	45,0 [45,0; 75,0]*	50,0 [45,0; 75,0] *
O <sub>2</sub> – пульс на максимуме нагрузки, %	9,5 [6,0;12,0]	6,0 [4,6; 7,5] ^	6,9 [5,4;8,0]	7,0 [5,9; 8,3] *
VO <sub>2</sub> реак, мл/кг/мин	18,0 [15,3;19,6]	9,4 [7,1; 14,3] ^	12,0 [9,8; 13,8]*	11,0 [8,9; 14,0]
VO <sub>2</sub> реак от должного, %	68,0 [48,0;85,0]	39,5 [29,0; 49,0] ^	45,5 [38,0; 61,0]*	46,0 [40,0; 58,0]*

Примечание: ^- различия исходных значений общей группы с группой контроля (p<0,05); \*- различия исходных значений с значениями через 12 недель и через 24 недели в общей группе (p<0,05).

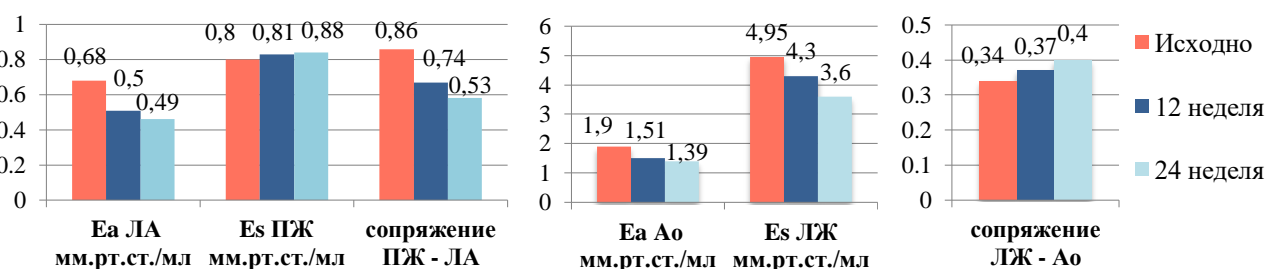
К 12 и 24 неделе на фоне терапии риоцигуатом у пациентов обеих подгрупп наблюдалось обратное ремоделирование ПЖ с увеличением TAPSE на  $\Delta$  +0,15 см и +0,22 см,

ФВ ПЖ на  $\Delta +3,6\%$  и  $+5,6\%$ , улучшением межжелудочкового взаимодействия, уменьшением жесткости и улучшением растяжимости ЛА (Таблица 3), уменьшением СС сопряжения ПЖ–ЛА и увеличением СС сопряжения ЛЖ-Ао (Рисунок 4).

**Таблица 3.** Динамика структурно-функционального состояния сердца, межжелудочкового взаимодействия, эластических свойств ЛА на фоне терапии риоцигуатом в общей группе

Параметры 2D и 3D ЭхоКГ	Группа контроля (n=23)	Общая группа Исходно (n=24)	Общая группа 12 недель (n=24)	Общая группа 24 недели (n=24)
Правые отделы сердца (2D и 3D ЭхоКГ)				
Базальный размер ПЖ, см	3,3 [3,2; 3,4]	4,4 [4,0; 4,8]^	4,1 [3,90; 4,6]*	4,0 [3,8; 4,6] *
TAPSE, см	2,20 [2,10; 2,40]	1,67 [1,40; 1,95]^	1,90 [1,70; 2,22]*	1,90 [1,70; 2,30] *
УО ПЖ, мл	49,0 [45,5; 57,5]	60,5 [51,5; 74,0]^	77,0 [56,5; 84,2]*	67,8 [54,5; 93,3] *
КДО ПЖ (3D ЭхоКГ), мл	71,0 [60,0; 83,00]	110,0 [83,0; 138,0]^	99,0 [72,9; 119,5]*	94,0 [69,5; 119,7] *
КСО ПЖ (3D ЭхоКГ), мл	34,5 [30,0; 39,0]	60,0 [50,1; 86,8]^	55,9 [42,9; 73,7]*	53,1 [39,1; 73,8] *
ФВ ПЖ (3D ЭхоКГ),%	52,5 [50,0; 54,0]	35,0 [28,5; 39,7]^	38,9 [33,0; 41,8]*	42,0 [35,5; 45,0] *
Левые отделы сердца (2D ЭхоКГ)				
КДО ЛЖ, мл	97,0 [90,0; 104,0]	56,4 [45,0; 79,15]^	61,6 [54,0; 79,0]*	68,0 [57,0; 84,5] *
КСО ЛЖ, мл	36,0 [34,0; 38,0]	20,0 [13,2; 26,0]^	23,0 [18,0; 30,0]*	26,5 [20,0; 37,0] *
УО ЛЖ, мл	56,0 [52,5; 62,0]	55,3 [41,0; 65,6]	63,3 [58,7; 74,7]*	67,0 [57,1; 79,0] *
ИЭ ЛЖ	1,00 [1,00; 1,00]	1,4 [1,15; 1,6]^	1,25 [1,07; 1,44]*	1,20 [1,03; 1,54] *
Эластические свойства ЛА				
Деформация ЛА, %	22,0 [21,5; 25,0]	10,0 [7,0; 14,0]^	12,0 [10,0; 16,0]*	13,0 [9,4; 18,1] *
Коэффициент растяжимости ЛА, $\times 10^{-3}$	0,01 [0,01; 0,02]	0,002 [0,002; 0,004]^	0,003 [0,002; 0,006]*	0,003 [0,002; 0,005] *
Интегральная растяжимость ЛА, мл/мм	4,00 [3,50; 4,75]	1,25 [0,97; 1,89]^	1,82 [1,26; 2,23]*	1,83 [1,28; 2,53] *
Индекс жесткости $\beta$ ЛА	3,4 [3,2; 3,8]	5,0 [3,4; 8,5]^	4,0 [2,9; 6,4]*	3,7 [2,6; 4,8] *
Модуль жесткости Петерсона ЛА, $\times 10^5$ Па	55,4 [49,0; 62,5]	455,0 [333,8; 733,7]^	362,1 [257,0; 434,9]*	324,6 [215,9; 427,2] *

Примечание: ^ - различия исходных значений общей группы с группой контроля ( $p < 0,05$ ) \*- различия исходных значений со значениями к 12 и 24 неделям в общей группе ( $p < 0,05$ );



**Рисунок 4.** Динамика СС сопряжения, Ea ЛА и Ao, Es ПЖ и ЛЖ на фоне терапии риоцигуатом

По данным КПОС к 24 неделе на фоне терапии риоцигуатом в общей группе выявлено достоверное снижение СДЛА на медиану  $\Delta -7$  мм рт.ст., срДЛА на  $\Delta -4,0$  мм рт.ст., среднего

ДПП на  $\Delta$ -1,5 мм рт.ст., ЛСС на  $\Delta$  -278 дин\*с\*см<sup>-5</sup> и повышение СИ на  $\Delta$  +0,3 л/мин/м<sup>2</sup>, SpaO<sub>2</sub> и SvO<sub>2</sub> на  $\Delta$  +2% и  $\Delta$  +4%, соответственно, при сравнении с исходными данными. К 24 неделе в общей группе наблюдалось достоверное снижение уровня NT-proBNP на медиану  $\Delta$ -71,5 пг/мл, ST2 на  $\Delta$ -3,2 нг/мл и остеопонтин на  $\Delta$ -2,9 нг/мл по сравнению с исходным.

К 12 неделе лечения в общей группе выявлено достоверное уменьшение количества пациентов, находящихся в высоком риске с 79% до 29 %, увеличение количества пациентов промежуточного риска с 17 % до 67%, низкий риск был выявлен у 4% . К 24 неделе количество пациентов низкого, промежуточного, высокого риска составило 4%, 55%, 41%, соответственно.

Согласно данным опросника EQ-5D к 24 неделе лечения в общей группе отмечалось достоверное улучшение общего состояния здоровья по шкале EQ-VAS с 55 до 72 баллов и увеличение EQ-5D индекса с 0,75 до 0,8. Согласно данным опросника SF-36 к 12 неделе лечения наблюдалось достоверное повышение жизненной активности с 45 до 65 баллов, улучшение психического здоровья с 62 до 68 баллов, улучшение физического компонента здоровья с 38,05 до 43,65 баллов, что сохранялось и к 24 неделе лечения.

За время лечения риоцигуатом не наблюдалось серьезных клинически значимых нежелательных явлений. Всем пациентам, завершившим 24-недельный период лечения, риоцигуат был рекомендован для дальнейшего лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Выделение фенотипов в зависимости от коморбидной патологии, демографических параметров, клинико-функционального и гемодинамического статуса у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ позволяет прогнозировать характер течения заболевания. Отсутствие сопутствующей патологии или сочетание индекса массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> с дислипидемией, возраст < 50 лет, женский пол, функциональный класс I-II, сердечный индекс > 2 л/мин/м<sup>2</sup> и среднее давление в легочной артерии < 51 мм рт.ст. у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ указывают на благоприятное течение заболевания.

2. Для пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в возрасте  $\geq 50$  лет, при функциональном классе III-IV, сердечном индексе  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> и среднем давлении в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст. на момент верификации диагноза характерно более выраженное нарушение структурно-функционального состояния желудочков сердца и повышение жесткости легочной артерии. Для мужчин, при сердечном индексе  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup> характерно увеличение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии; для пациентов с функциональным классом III-IV и средним давлением в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст. - увеличение конечно-систолической жесткости левого желудочка.

3. На фоне длительной специфической терапии более выраженное улучшение структурно-функционального состояния желудочков сердца достигается у пациентов в возрасте  $\geq 50$  лет, при функциональном классе III-IV, сердечном индексе  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>, при среднем давлении в легочной артерии < 51 мм рт.ст. Более выраженное уменьшение жесткости и

улучшение деформации легочной артерии отмечается у пациентов  $\geq 50$  лет, а уменьшение величины сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка - легочной артерии - у пациентов с сердечным индексом  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>.

4. При сопоставлении показателей структурно-функционального состояния сердца с параметрами клинико-функционального и гемодинамического статуса, биомаркерами крови продемонстрирована прямая зависимость величины индекса эксцентricности левого желудочка от значения вентиляционного эквивалента по углекислому газу ( $r=0,73;p<0,05$ ), эффективной жесткости легочной артерии от уровня ЛСС ( $r=0,77;p<0,05$ ), величины сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка - легочной артерии от уровня NT-proBNP ( $r=0,61;p<0,05$ ) и обратная зависимость ударного объема левого желудочка от уровня ST2 ( $r=-0,72; p<0,05$ ).

5. Терапия риоцигуатом в течение 24 недель демонстрирует безопасность и эффективность: позволяет достоверно улучшить функциональный статус, структурно-функциональное состояние сердца, параметры гемодинамики, качество жизни, и уменьшить риск летального исхода как у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ, ранее не получавших специфическую терапию, так и не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ рекомендовано учитывать следующие критерии неблагоприятного течения заболевания, указывающие на необходимость назначения комбинированной специфической терапии: наличие коморбидной патологии в виде сочетания ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>, дислипидемии, ГБ и нарушений углеводного обмена; возраст  $\geq 50$  лет; мужской пол; ФК III-IV; сердечный индекс  $\leq 2$  л/мин/м<sup>2</sup>; среднее давление в легочной артерии  $\geq 51$  мм рт.ст.

2. Оценка показателей эластических свойств легочной артерии, СС сопряжения правого желудочка и легочной артерии, левого желудочка и аорты рекомендуется для оценки как исходного статуса пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ, так и в динамике на фоне длительной специфической терапии.

3. Для прогнозирования эффективности специфической терапии с достижением сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> к 13,0 [12,0; 30,0] месяцам лечения у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ рекомендуется использование следующей модели: исходный КДО ПЖ  $\leq 150,5$  мл и  $-376,4 < \Delta$  NT-proBNP  $\leq 30,4$  пг/мл указывают на вероятное достижение сердечного индекса  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup>. Прогностическая значимость данной модели составляет 89,5%, чувствительность – 88,2 %, специфичность – 90,5 %.

4. Способ оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат рекомендуется использовать у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ старше 18 лет, при ФК II-III (ВОЗ) и не достижении низкого риска наступления фатального исхода на фоне терапии силденафилом на протяжении не менее 3 месяцев.

**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Легочная гипертензия - в борьбе за каждого пациента / Мартынюк Т.В., Валиева З.С., **Таран И.Н.**, Рябыкина Г.В., Лазуткина В.К., Данилов Н.М., Саидова М.А.// М.: Практическая медицина. – 2016. – С.7-64.
2. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, и идиопатическая легочная гипертензия: сравнительный анализ клинико-демографических особенностей и выживаемости по данным Российского Национального Регистра / Юдкина Н.Н., Валеева Э.Г., **Таран И.Н.**, Николаева Е.В., Парамонов В.М., Курмуков И.А., Валиева З.С., Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Волков А.В., Насонов Е.Л., Чазова И.Е.// Системные гипертензии. – 2016. – № 2. – С. 65–72.
3. Инновация в медикаментозном лечении пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат / **Таран И.Н.**, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Атеротромбоз. - 2016. - №2. - С. 14-26.
4. Первые результаты клинического анализа пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от их статуса операбельности согласно данным российского регистра легочной гипертензии/ **Таран И.Н.**, Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Чазова И.Е.// Тезисы IV Евразийского конгресса кардиологов. Евразийский Кардиологический журнал. -2016. - №3.- С. 134.
5. Инновация в медикаментозном лечении пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной, персистирующей/ резидуальной формами хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: стимулятор растворимой гуанилатциклазы - риоцигуат / **Таран И.Н.**, Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. - №4. – С. 87-95.
6. Клинический случай: возможность оптимизации терапии за счет замены ингибитора фосфодиэстеразы типа - 5 силденафила на стимулятор растворимой гуанилатциклазы – риоцигуат при идиопатической легочной гипертензии / **Таран И.Н.**, Парамонов В.М., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. // Евразийский кардиологический журнал. - 2016.- №4. - С. 84-93.
7. Вклад спировелоэргометрии в диагностический алгоритм обследования больных с легочной артериальной гипертензией / **Таран И.Н.**, Валиева З.С, Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. // Медицинский алфавит. – 2016. т. 3. - №30. - С. 19-25.
8. Роль спировелоэргометрии в оценке риска у больных идиопатической легочной гипертензией: клинический случай успешного лечения риоцигуатом / Валиева З.С., **Таран И.Н.**, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Медицинский алфавит.- 2017. т. 1.- №4. - С. 25-30.
9. Сердечно-сосудистое сопряжение правого желудочка – легочной артерии и ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с идиопатической легочной гипертензией при переходе с терапии силденафилом на риоцигуат / **Таран И.Н.**, Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Тезисы Всероссийской научно-практической конференции – 57 ежегодная сессия РКНПК. 2017. С. 24-25.

10. Гемодинамические и функциональные характеристики пациентов с различными формами легочной артериальной гипертензии согласно данным Российского Регистра больных Лёгочной артериальной гипертензией и Хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией/ **Таран И.Н.**, Архипова О.А., Валиева З.С., Выборов О.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.// Тезисы Всероссийской научно-практической конференции – 57 ежегодная сессия РКНПК. 2017. С. 25-26.
11. Особенности различных форм легочной артериальной гипертензии по данным российского регистра/ Грацианская С.Е., **Таран И.Н.**, Архипова О.А., Валиева З.С., Выборов О.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е.// Тезисы V Евразийского конгресса кардиологов, 2017. Евразийский кардиологический журнал. -2017.- №3.- С.89.
12. Impact of cardiopulmonary exercise test in pulmonary arterial hypertension patients risk stratification/ **Taran I.N.**, Valieva Z.S., Martynyuk T.V., Chazova I.E.// Journal of Hypertension, ESH Abstract book, Volume 35 –e-117, Issn Print: 0263-6352.
13. Elastic properties of pulmonary artery and right ventricular-arterial coupling in patients with IPAH and CTEPH / Belevskaya A.A., **Taran I.N.**, Saidova M.A. , Martynyuk T.V. , Rogoza A.N., Chazova I.E.// European Heart Journal. - 2017.- Vol. 38 -№1. - ehx504.P 4335.
14. The value of cardiopulmonary exercise test in assessment of the severity of pulmonary arterial hypertension patients/ **Taran I.N.**, Valieva Z.S., Martynyuk T.V., Chazova I.E. // European Respiratory Journal. -2017.- №50.- PA2396;
15. Evaluation of serum cytokines in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension with hypercholesterolemia / **Taran I.N.**, Arkhipova O.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E.// European Respiratory Journal.- 2017.-№50.- PA2413.
16. Спировелоэргометрия в стратификации риска пациентов с легочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / **Таран И.Н.**, Валиева З.С, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Евразийский кардиологический журнал. - 2017. - №4. – С. 86-92.
17. Влияние риоцигуата на сердечно-сосудистое сопряжение, ремоделирование правых отделов сердца у пациентов с идиопатической легочной гипертензией/ **Таран И.Н.**, Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.// Тезисы VII съезда кардиологов Сибирского федерального округа: сборник тезисов. Изд-во ОмГТУ. – 2017.- С. 154-156.
18. Initial riociguat monotherapy and transition from sildenafil to riociguat therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension: influence on right heart remodeling and right ventricular – pulmonary arterial coupling / **Taran I.N.**, Belevskaya A.A., Saidova M.A., Martynyuk T.V., Chazova I.E.// Lung. - 2018.- Vol.196. - №6.- P. 745-753.
19. Современный взгляд на место риоцигуата в лечении легочной гипертензии / Валиева З.С., **Таран И.Н.**, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Терапевтический архив. -2018. - №4. –С. 55-58.
20. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации / Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Наконечников С.Н., Недогода С.В., Саласюк А.С., **Таран И.Н.**, Грацианская С.Е.// Терапевтический архив. т.90.– 2018.-№ 9.-С. 101-109.

21. Phenotyping in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: features of the disease and prognosis/ **Таран И.Н.**, Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.// Тезисы 7-ой Всероссийской Конференции: Противоречия современной кардиологии "спорные и нерешенные вопросы», Самара, 2018 г. Сборник тезисов. -2018.-С. 116.

### Список сокращений

Ао – аорта	рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
БРПЖ – базальный размер правого желудочка	САД - систолическое артериальное давление
ВОЗ - Всемирная Организация Здравоохранения	СВ/ СИ - сердечный выброс/ сердечный индекс
ГБ – гипертоническая болезнь	СВЭМ - спировелоэргометрия
ДБМХ- дистанция шестиминутной ходьбы	СС сопряжение - сердечно-сосудистое сопряжение
ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии	Т6МХ - тест шестиминутной ходьбы
ДЛА/ДДЛА/СДЛА/срДЛА – давление в легочной артерии/ диастолическое давление в легочной артерии/ систолическое давление в легочной артерии/ среднее давление в легочной артерии	ТК - трикуспидальный клапан
ДПП - давление в правом предсердии	ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии
ИЛГ - идиопатическая легочная гипертензия	УО - ударный объем
ИМТ – индекс массы тела	ФВ - фракция выброса
ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	ФК - функциональный класс
ИЭ - индекс эксцентричности	ХТЭЛГ - хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
КДО - конечно-диастолический объем	ЭхоКГ - эхокардиография
КПОС - катетеризация правых отделов сердца	Еа - эффективная артериальная жесткость
КСО - конечно-систолический объем	Еs - конечно-систолическая жесткость желудочка
ЛА - легочная артерия	NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ЛГ/ ЛАГ – легочная гипертензия/ легочная артериальная гипертензия	ST2 – стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2
ЛЖ/ЛП – левый желудочек	ТАPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) - систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	VE/VCO2- вентиляционный эквивалент по углекислому газу
НУО – нарушения углеводного обмена	VO2 peak – потребление кислорода на максимуме выполненной нагрузки
ОФП - острая фармакологическая проба	
ПЖ/ПП- правый желудочек/ правое предсердие	