

На правах рукописи

КУЗНЕЦОВА ЭЛЬВИРА ГАЗИНУРОВНА

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА И
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА С ПОМОЩЬЮ
ТЕРАПИИ ТРИМЕТАЗИДИНОМ**

14.01.05 – Кардиология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва — 2019

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является редкой сердечно-сосудистой патологией неустановленной этиологии, при которой повышение сопротивления легочных сосудов, вследствие ремоделирования прекапиллярного русла легких, приводит к существенному повышению давления в легочной артерии. Заболевание характеризуется прогрессирующим течением с типичным финалом в виде правожелудочковой сердечной недостаточности [Galie N., 2016]. Довольно частым симптомом при ИЛГ является боль в груди различного характера, которая присутствует у 34% больных на момент верификации диагноза [Архипова О.А., 2014]. Одной из концепций развития болевого синдрома в груди является относительная коронарная недостаточность, связанная со сниженным сердечным выбросом (СВ) и слабым развитием коронарных коллатералей из-за выраженной гипертрофии правого желудочка (ПЖ), а также висцеро-висцеральный рефлекс [Gomez A., Vialostozky D., 2001].

В настоящее время, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее доступным неинвазивным визуализирующим методом диагностики легочной гипертензии (ЛГ), позволяющим получить детальную клиническую и прогностическую информацию [Моисеева О.М. 2016]. Однако, учитывая структурно-функциональные изменения в сердце при ИЛГ, особый интерес вызывает изучение перфузии деформированных зон миокарда. Так, выполнение перфузионной сцинтиграфии позволяет получить первичную информацию о жизнеспособности миокарда [Бокерия Л.А., Шурупова И.В. 2010]. Показано, что у больных с ИЛГ, с выявленными нарушениями перфузии миокарда по данным позитронно-эмиссионной томографии миокарда, отмечалось более высокое давление в правом предсердии (ПП) и конечно-диастолическое давление (КДД) ПЖ, а также более низкая сатурация венозной крови, чем у пациентов без признаков нарушений перфузии [Tuunanen H., Engblom E., 2008]. Это можно объяснить тем, что при ИЛГ отмечается переключения метаболических процессов на модель анаэробного гликолиза [Piao L., Fang Y.H., 2010].

В настоящее время появилась возможность проводить оценку клеточной перфузии миокарда ЛЖ и ПЖ с помощью другого метода радионуклидной диагностики – однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ). Исследования, посвященные оценке клеточной перфузии миокарда при ИЛГ, немногочисленны. Известно, что при ОЭКТ миокарда у пациентов с ИЛГ выявляются нарушения перфузии ЛЖ и ПЖ, которые можно расценивать, как участки фиброза различной степени выраженности и распространенности, а также как ишемизированные участки с низкой оксигенацией [Mazraeshahi R.M., Striet J., 2010].

Нарушенная перфузия миокарда по данным ОЭКТ и боли в груди у пациентов с ИЛГ не только снижают качество жизни пациентов, но и являются предикторами неблагоприятных исходов. Поэтому лечение данной категории больных должно быть комплексным и включать как ЛАГ – специфическую, так и вспомогательную терапию. В последние годы интерес вызывают метаболические модуляторы, такие как триметазидин, имеющий антигипоксический и цитопротективный эффект [Montalescot G., Sechtem U., 2013]. При ИЛГ данный препарат изучался лишь в экспериментальных работах на модели у крыс с перевязкой легочной артерии [Fang Y.H., Piao L., 2012].

Учитывая патогенетические особенности ИЛГ с развитием метаболических нарушений миокарда, наличие в клинической картине у пациентов с ИЛГ болевого синдрома в груди и необходимость его коррекции, а также возможность визуализации субстрата ишемии миокарда с помощью перфузионной ОЭКТ, представляется актуальным изучение особенностей клинического течения и данных инструментальных исследований у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди. В задачи исследования включена разработка методики количественной оценки нарушений перфузии и сократимости ЛЖ и ПЖ по данным перфузионной ОЭКТ миокарда у больных ИЛГ, сопоставление клинических данных с результатами комплексного инструментального обследования, а также исследование возможностей оценки коррекции

выявленных нарушений при назначении триметазидина в дополнение к ЛАГ-специфической терапии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: оценить особенности клинического течения и данные инструментальных исследований у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди, а также возможности применения триметазидина у этой категории больных.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ:

1. Изучить особенности клинико-функционального статуса и результатов инструментальных методов исследования у пациентов с ИЛГ в зависимости от наличия болевого синдрома в груди.
2. Выявить особенности структурно-функционального состояния сердца и перфузии миокарда правого и левого желудочков у пациентов с ИЛГ по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ.
3. Сопоставить параметры клинико-функционального и гемодинамического статуса с данными холтеровского мониторирования ЭКГ, эхокардиографии, катетеризации правых отделов сердца, а также перфузионной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc -МИБИ с нагрузочной пробой у пациентов с ИЛГ.
4. Оценить влияние 24-недельной терапии триметазидином у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди на параметры клинико-функционального статуса, ремоделирования и перфузии миокарда.
5. Оценить взаимосвязь динамики состояния перфузии миокарда с показателями клинико-функционального статуса и инструментальных данных у пациентов с ИЛГ в результате 24-недельной терапии триметазидином.

Научная новизна. В результате настоящего исследования впервые установлено, что пациенты с ИЛГ и болевым синдромом в груди характеризуются более давним сроком ЛГ, меньшей дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), более низкими баллами физического компонента качества жизни, более высокой средней частотой сердечных сокращений (ЧСС) и большей частотой выявления

ишемических изменений по данным холтеровского мониторирования электрокардиографии (ХМ ЭКГ), более высоким систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА), установленным по результатам ЭхоКГ.

У пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди впервые в отечественной практике применен новый метод обработки данных перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ, что позволило количественно оценить нарушения перфузии и функции миокарда ЛЖ и ПЖ. Определены характерные особенности перфузии миокарда у этих пациентов, к которым относится высокое накопление МИБИ в ПЖ и наличие стойких дефектов перфузии в МЖП. К особенностям сократимости миокарда при ИЛГ относится выраженная дилатация ПЖ с снижением его ФВ, компрессия ЛЖ с уменьшением его ударного объема без падения ФВ, акинез или дискинез МЖП. Выявлена высокодостоверная обратная корреляционная связь между тяжестью нарушений перфузии ЛЖ в МЖП и уменьшением КДО ЛЖ и ФВ ПЖ. Более выраженные нарушения перфузии ЛЖ сопряжены с меньшей дистанцией при Т6МХ, меньшими значениями СВ, более высоким СДЛА и ЧСС. Физический компонент здоровья по опроснику SF-36 ниже у пациентов с более выраженными дефектами перфузии, более высоким значением LHR, меньшей дистанцией в Т6МХ и двойным произведением.

На фоне терапии триметазидином к 24 неделе отмечается снижение частоты выявления болевого синдрома в груди, снижение частоты выявления ишемических изменений по данным ХМ ЭКГ и увеличение суммы баллов физического компонента здоровья по данным опросника SF-36.

Практическая значимость. В результате исследования показана целесообразность выполнения перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ у пациентов с ИЛГ для оценки нарушений перфузии ЛЖ и ПЖ и выявления вероятного субстрата болевого синдрома в груди. Сопоставлены показатели различных инструментальных методов в указанной группе пациентов, что позволило оценить взаимоотношения структурно-функциональных нарушений миокарда ЛЖ и ПЖ при ИЛГ. Показано, что визуализация миокарда с помощью

перфузионной ОЭКТ позволяет увеличить диагностическую точность нагрузочного теста с учетом низкой информативности ЭКГ-критериев и низкой толерантности к физической нагрузке (ТФН) у пациентов с ИЛГ. Показано, что проведение перфузионной ОЭКТ целесообразно для оценки динамики перфузии и функционального состояния ЛЖ и ПЖ на фоне терапии ЛГ. Впервые установлено, что триметазидин улучшает качество жизни у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди (по данным опросника SF-36), и может рассматриваться в качестве вспомогательной терапии у данных пациентов.

Положения выносимые на защиту.

1. Проведение перфузионной ОЭКТ миокарда у пациентов с ИЛГ целесообразно с целью выявления субстрата болевого синдрома в груди.
2. К характерным особенностям перфузии миокарда при ИЛГ относится высокое накопление МИБИ в ПЖ и наличие стойких дефектов перфузии в МЖП.
3. Проведение нагрузочного теста (ВЭМ) при ИЛГ у пациентов с болевым синдромом в груди недостаточно информативно в виду снижения переносимости физических нагрузок и низкой информативности ЭКГ – критериев.
4. Триметазидин в течение 24 недель терапии позитивно влияет на качество жизни пациентов с ИЛГ, имеющих болевой синдром в груди.

Конкретное участие автора в получении научных результатов. Автор лично проанализировала отечественную и зарубежную литературу по теме исследования. Совместно с научными руководителями была определена цель исследования, для реализации которой сформулированы задачи и выбраны методы их решения. Автор разрабатывала дизайн исследования, проводила отбор больных в соответствии с критериями включения и исключения, проводила клинический осмотр, анкетирование с помощью опросника SF-36, курировала пациентов во время госпитализации, проводила ХМ ЭКГ, вносила данные в базу, анализировала полученные результаты и их статистическую обработку. На

основании полученных данных сформулированы выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования в практику. Полученные результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, отдела радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России.

Апробация диссертации. Апробация диссертации состоялась на межотделенческой научной конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России 14 мая 2018 года (протокол № 3). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 печатных работ, в том числе 7 статей в изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Основные результаты диссертации представлены на международных и российских конференциях: XXV Европейская конференция по гипертонии и сердечно-сосудистой профилактике (Милан, 2015), XXV Международный конгресс Европейского респираторного общества (Амстердам, 2015), III Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2015), IV Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2016), V Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия» (Москва, 2017), XXVII Международный конгресс Европейского респираторного общества (Милан, 2017).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 113 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы, результаты и их обсуждение), выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 198 отечественных и иностранных источников. Диссертация содержит 34 таблиц и 19 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В исследование было включено 74 пациента с верифицированным диагнозом ИЛГ (70 женщин и 4 мужчины), находившихся на стационарном лечении в лаборатории легочной гипертензии Отдела гипертонии (отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца) НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦК Минздрава России с сентября 2014 г. по январь 2017 г.

Критериями включения были: возраст старше 18, диагноз ИЛГ, постоянная лекарственная терапия в течение не менее, чем 3-х месяцев, функциональный класс (ФК) I-III (ВОЗ), отрицательная острая фармакологическая проба, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

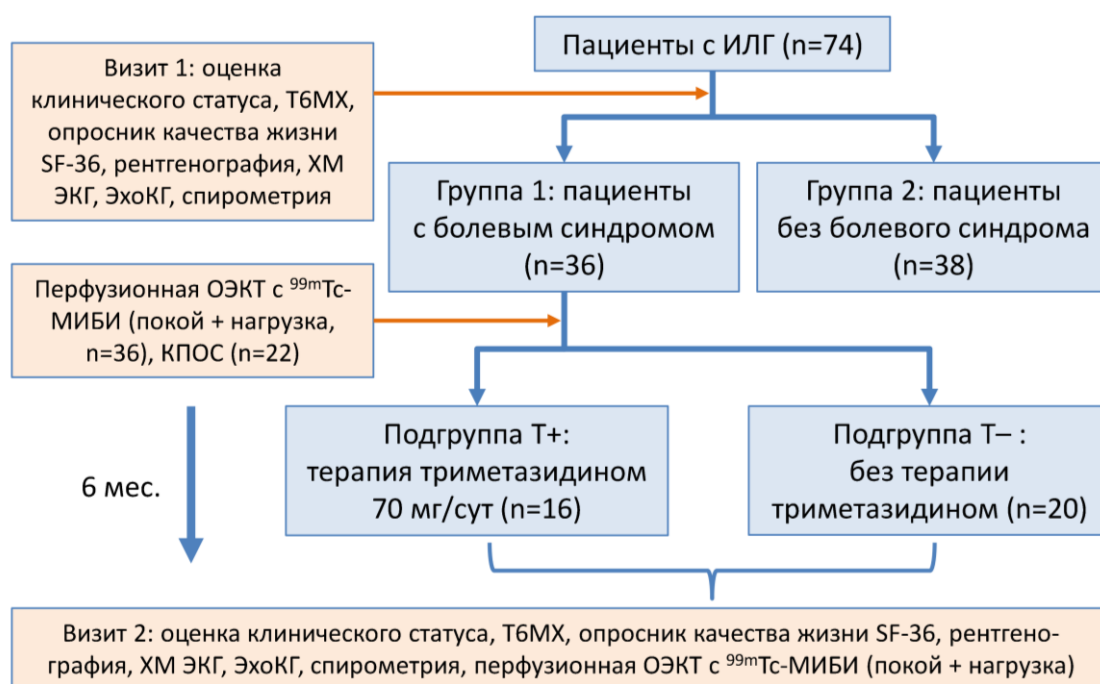
Критерии исключения: ЛАГ другой этиологии, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, ишемическая болезнь сердца, по данным коронароангиографии (КАГ), компрессия ствола левой коронарной артерии стволом легочной артерии по данным мультиспиральной компьютерной томографии или КАГ, цереброваскулярные события за последние 6 месяцев, ФК IV (ВОЗ), беременность, лактация, заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению велоэргометрии (ВЭМ), потребность в коррекции стандартной и ЛАГ-специфической терапии, предшествующий прием триметазидина.

Пациенты были разделены на 2 группы в зависимости от наличия жалоб на боли в груди, которые были сопоставимы по возрасту и ФК. Пациенты с болевым синдромом в груди имели большую длительность заболевания ИЛГ ($p < 0.01$).

Пациентам с болевым синдромом (группа 1, $n=36$) с целью возможного выявления субстрата болевого синдрома дополнительно выполнена перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ в покое и после нагрузочной пробы на велоэргометре. Далее пациенты группы 1 были разделены методом конвертов на 2 подгруппы – пациентам 1-ой подгруппы ($n=16$) была назначена терапия

триметазидином в дозе 70 мг/сут в течение 6 месяцев (Т+), пациенты 2-ой подгруппы (n=20) продолжали прием подобранной терапии без дополнительного назначения триметазида (Т–). Через 6 месяцев (в среднем 25±3 недели) всем больным повторно проводился комплекс исследований: сбор анамнеза, оценка клинического статуса, анализ жалоб, проведение Т6МХ с оценкой одышки по Боргу, определение ФК (ВОЗ), оценка качества жизни с помощью опросника SF-36, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ и ХМ ЭКГ, трансторакальная ЭхоКГ, исследование функции внешнего дыхания (спирометрия), лабораторные анализы крови, кроме КПОС. Для оценки динамики распространенности и степени выраженности нарушений перфузии миокарда, проводилась повторная ОЭКТ в покое и после нагрузки (рис 1).

Рис. 1. Дизайн исследования.



Сбор жалоб, анамнестических сведений, физикальный осмотр осуществлялся по общепринятой схеме.

Тест 6-минутной ходьбы проводился по стандартному протоколу с оценкой пройденной дистанции и степени одышки по 10-балльной шкале Борга.

Оценка качества жизни проводилась при помощи опросника Short Form (SF)-36 по 8 показателям: физическое функционирование, ролевое физическое

функционирование, шкала боли, общее состояние здоровья, шкала жизненной активности, шкала социального функционирования, ролевое эмоциональное функционирование, психическое здоровье. После вычисления значений указанных шкал, рассчитывались 2 интегральных показателя: физический компонент здоровья (Physical Health, PH) и психологический компонент здоровья (Mental Health, MH) [Ware J.E., 2000].

Рентгенография органов грудной клетки проводилась на приборе "Philips Medio 65 CP-N" в двух проекциях: ПП и ЛПК с контрастированием пищевода бариевой смесью. Оценивались следующие параметры: кардиоторакальный индекс (%), коэффициенты Люпи и Мура (%), диаметр правой и левой ЛА.

Электрокардиография проводилась с использованием трехканального электрокардиографа "General Electric 1200 ST" (США) в 12 отведениях. Определялось наличие значимых нарушений ритма и проводимости сердца, а также наличие признаков гипертрофии и дилатации правых отделов сердца.

24-часовое холтеровское мониторирование ЭКГ проводили на приборе ООО «ДМС Передовые технологии» (Россия). Регистрировался основной ритм, отсутствие или наличие нарушений ритма и проводимости сердца, оценивалась максимальная/минимальная/средняя ЧСС, количество желудочковых и наджелудочковых экстрасистол.

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковой системе Vivid 7 (GE Medical Systems, США). Измеряемые параметры: диаметр ствола ЛА; передне-задний и апикальный размеры ПЖ, толщина передней стенки ПЖ; площадь ПП; с расчетом СДЛА, ДЗЛА; КДР, КСР, ФВ ЛЖ.

Проба с физической нагрузкой (ВЭМ). Критерием отрицательной пробы было: достижение заданной возрастной ЧСС или максимальной ЧСС по данным ХМ ЭКГ, отсутствия клинических проявлений, изменений на ЭКГ (включая отсутствие дальнейших изменений исходно измененной ЭКГ или нормализацию/улучшение исходно измененной ЭКГ). Положительная проба

выявлялась при усугублении исходно измененной ЭКГ (увеличение депрессии ST не менее чем в двух соседних отведениях относительно исходного уровня или аналогичной по амплитуде элевации ST в случае изначального нахождения его на изолинии) и/или появления типичного ангинозного приступа, появления преходящих нарушений ритма, неадекватного ответа АД. В случае достижения критериев остановки нагрузочной пробы внутривенно вводили радиофармпрепарат (РФП), после чего пациент продолжал выполнять нагрузку еще в течение 1-2 мин для достижения ишемического равновесного состояния.

ОЭКТ миокарда. Перфузионная ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ выполнялась на двухдетекторной ротационной гамма-камере Philips XCT с LEHR-коллиматорами, с КТ-коррекцией поглощения излучения и синхронизацией с ЭКГ. В результате стандартной количественной обработки томосцинтиграмм получали следующие параметры: SRS, SSS и SDS. SRS (Summed Rest Score) – сумма баллов нарушений перфузии по шкале от 0 до 4 по 17 сегментам при исследовании в покое. SSS (Summed Stress Score) – сумма баллов нарушений перфузии при исследовании после нагрузки. SDS (Summed Difference Score) вычисляется как разность между SSS и SDS, и является интегральным показателем преходящей ишемии миокарда ЛЖ [Knollmann D., Knebel I., 2008]. Значение SSS>8 трактуется как умеренные, >13 – как выраженные нарушения перфузии, SDS>4 – как умеренная, >8 – как выраженная преходящая ишемия миокарда [Nachamovitch R., Hayes S.W., 2004]; показатель патологического захвата МИБИ легкими: LHR (Lung-Heart Ratio), в покое и после нагрузочной пробы; показатели сократимости ЛЖ: КДО, КСО и ФВ. Использовался новый способ обработки изображений ПЖ, предложенный в отделе радионуклидной диагностики и позитронно-эмиссионной томографии НМИЦК [Аншелес А.А., 2016]. Совершалась реориентация изображений отдельно для ЛЖ и ПЖ. Далее проводилось оконтуривание ЛЖ и ПЖ с использованием программы AutoQUANT (QPS, QGS, Cedars-Sinai), в ручном режиме с использованием Constrain и Mask. После этого вычислялись показатели соотношения накопления РФП в ПЖ и ЛЖ (RV/LV) и в МЖП и боковой стенке ЛЖ (IVS/LW). Расчет коэффициента RV/LV вычисляли с использованием наборов

данных в покое (RST) и после нагрузки (STR), с коррекцией поглощения (AC) и без нее (nAC), с использованием усредненных значений по всей боковой стенке [Аншелес А.А., Валеева Э.Г., 2016]. Показатель IVS/LW рассчитывали используя тот же набор данных, что и при расчете коэффициента RV/LV, только используя данные относительной перфузии МЖП и боковой стенки ЛЖ. Данные показатели сравнивались с показателями здоровых добровольцев, группа контроля из архивной базы отдела радионуклидной диагностики ФГБУ НМИЦК (n=20).

Статистическая обработка. Для оценки различий между группами и подгруппами внутри групп использовался критерий Манна-Уитни (U-критерий). Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Для определения связей между количественными показателями проводился корреляционный анализ по Пирсону. При сравнении других видов номинальных данных в двух или более группах (таблицы 2x3 или больше) использовался критерий χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-функциональный статус. В обеих группах пациентов с ИЛГ спектр жалоб был типичным для данного заболевания. Группы достоверно различались только по разделяющему симптому – наличию болевого синдрома в груди. По данным Т6МХ, у пациентов группы 1 (с болевым синдромом в груди) пройденная дистанция была достоверно меньше, чем в группе 2 (табл. 1).

Табл. 1. Функциональные параметры у пациентов с ИЛГ.

Параметры		Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=38)	p
Дистанция при Т6МХ, м		439,1 ± 107,4	488,9 ± 99,1	0,04*
Одышка по Боргу, баллы		3 [3-4]	3 [2-4]	н.д.**
ФК (ВОЗ)	I	11 (30,6%)	16 (42,1%)	н.д.***
	II	11 (30,6%)	10 (26,3%)	
	III	14 (38,9%)	12 (31,6%)	

* t-тест, ** U-тест Манна-Уитни, *** тест χ^2

Оценка качества жизни. Результаты опросника SF-36 у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди выявили низкие показатели физического компонента здоровья, что отражается на ухудшении жизненной активности в целом (табл. 2).

Табл. 2. Параметры шкалы SF-36 качества жизни у пациентов с ИЛГ с наличием (группа 1) или отсутствием (группа 2) болевого синдрома в груди.

Шкала	Группа 1 (n=36)	Группа 2 (n=38)	p*
GH (общее здоровье)	47** ± 13	69 ± 29	<0.01
PF (физическое функционирование)	39 ± 18	49 ± 20	0.03
RP (ролевое физическое функционирование)	34 ± 31	56 ± 29	<0.01
RE (ролевое эмоциональное функционирование)	54 ± 38	62 ± 40	н.д.
SF (социальное функционирование)	48 ± 13	48 ± 19	н.д.
BP (шкала боли)	52 ± 19	68 ± 20	<0.01
VT (жизненная активность)	49 ± 13	66 ± 22	<0.01
MH (психическое здоровье)	56 ± 15	69 ± 42	0.08
РН (физический компонент здоровья)	34 ± 7	42 ± 8	<0.01
МН (психологический компонент здоровья)	43 ± 8	47 ± 10	0.06

* t-тест ** Принимаемые значение – от 0 до 100, большие значения означают лучшее состояние.

Рентгенография органов грудной клетки. У пациентов группы с болевым синдромом в груди отмечалось более выраженное расширение нисходящей ветви правой ЛА (p=0.09), а также левой ЛА (p=0.02). Других достоверных различий между группами выявлено не было.

ЭКГ. У всех пациентов регистрировались признаки гипертрофии правых отделов сердца. У 25 (69,4%) больных отмечалось отклонение электрической оси сердца вправо, среднее произведение $RV_1+SV_5 = 12,6 \pm 6,3$ мм, среднее значение высоты R в отведении V1 – $6,5 \pm 4,5$ мм, у 36,1% больных отмечалась блокада правой ножки пучка Гиса.

ХМ ЭКГ. Несмотря на жалобы на сердцебиение у 18 (50%) пациентов, значимые нарушения ритма не выявлялись. У 8 (22.2%) пациентов в группе 1 и у 1 (2,6%)

пациента в группе 2 отмечались изменения конечной части желудочкового комплекса: горизонтальные или косонисходящие депрессии сегмента ST $>$ 1.5 мм, преимущественно в отведениях V4-6, которые были трактованы как ишемические ($p=0.03$). У пациентов группы 1 отмечались несколько более высокие значения средней ЧСС ($71,7\pm 7,5$ против $68,4\pm 6,7$ уд/мин, $p=0.05$).

ЭхоКГ. В обеих группах отмечались дилатация ПП и ПЖ, а также расширение ствола ЛА. При этом в группе 1 СДЛА было достоверно выше, чем в группе 2 ($78,3\pm 21,9$ и $67,9\pm 21,1$ мм рт.ст., соответственно, $p=0.04$).

КПОС. Различия между параметрами в двух группах не достигали критериев достоверности ввиду малого объема выборки.

ВЭМ. У 56% пациентов определялась низкая толерантность к физической нагрузке, у 44% больных – средняя. Среднее время пробы составило $4,9\pm 2,1$ мин, общее время нагрузки – $9,7\pm 3,3$ мин. У 13,9% больных наблюдалась депрессия сегмента ST (усугубление депрессии при исходно измененной конечной части желудочкового комплекса). У 19,4% больных критерием остановки пробы явились: возникновение (или усугубление) болевого синдрома в груди, который имел различную локализацию и характер (от острой до ноющей). У 72,2% пациентов критерием остановки пробы была непосредственно нарастающая одышка. Остальные параметры ВЭМ приведены в табл. 3.

Табл.3. Данные нагрузочной пробы ВЭМ у больных с ИЛГ.

Параметр	Значение
ЧСС макс, уд/мин	$132,5\pm 22,8$
ЧСС исходное уд/мин	$82,7\pm 10,3$
ВТ макс	$49,3\pm 20,3$
время восстановления, мин	$4,6 \pm 1,7$
САД макс мм ртст	$123,4\pm 17,9$
ДАД макс, мм ртст	$78,1\pm 9,1$

Перфузионная ОЭКТ миокарда. У всех пациентов с ИЛГ на томосцинтиграммах визуализировался гипертрофированный ПЖ. Показатель RV/LV в среднем составил 0.60 ± 0.09 , (норма 0.29 ± 0.03 , $p < 0.01$). Распределение РФП в свободной стенке ПЖ было диффузно неравномерным, но без очаговых дефектов перфузии. Распределение РФП во всех стенках ЛЖ, кроме МЖП, было достаточно равномерным. Наиболее характерным являлось снижение включения РФП в базальные и средние отделы МЖП, имитирующее очагово-рубцовое или фиброзное изменение. Показатель IVS/LW в среднем составил $0,58 \pm 0.06$ (норма 0.76 ± 0.09 , $p < 0.01$). У 5 пациентов на нагрузочных изображениях отмечалось распространение зоны снижения перфузии на средний и прилежащий к верхушке сегмент МЖП, что имитировало преходящую ишемию миокарда. Истинную преходящую ишемию миокарда можно было предположить у 2 пациентов, у которых преходящий дефект перфузии визуализировался в передне-верхушечных сегментах. Параметр SSS выходил за рамки нормальных значений у 29 (80,6%) пациентов, за рамки начальных нарушений – у 12 (33,3%) пациентов. При этом параметр SDS не выходил за рамки критериев начальной преходящей ишемии у 34 (94,4%) пациентов.

У пациентов с ИЛГ отмечается уменьшение полости ЛЖ, по сравнению с группой контроля. ФВ ЛЖ у всех пациентов находилась в пределах нормы ($>50\%$), нарушения локальной сократимости ЛЖ во всех случаях были представлены гипо-, а- или дискинезом МЖП. На фоне дилатации ПЖ, ФВ ПЖ была резко снижена. Отмечалось достоверно более высокое значение LHR, отражающее повышенное относительное накопление МИБИ в легких (табл. 4).

Табл. 4. Параметры перфузии и сократимости миокарда ЛЖ и ПЖ в норме и у пациентов с ИЛГ.

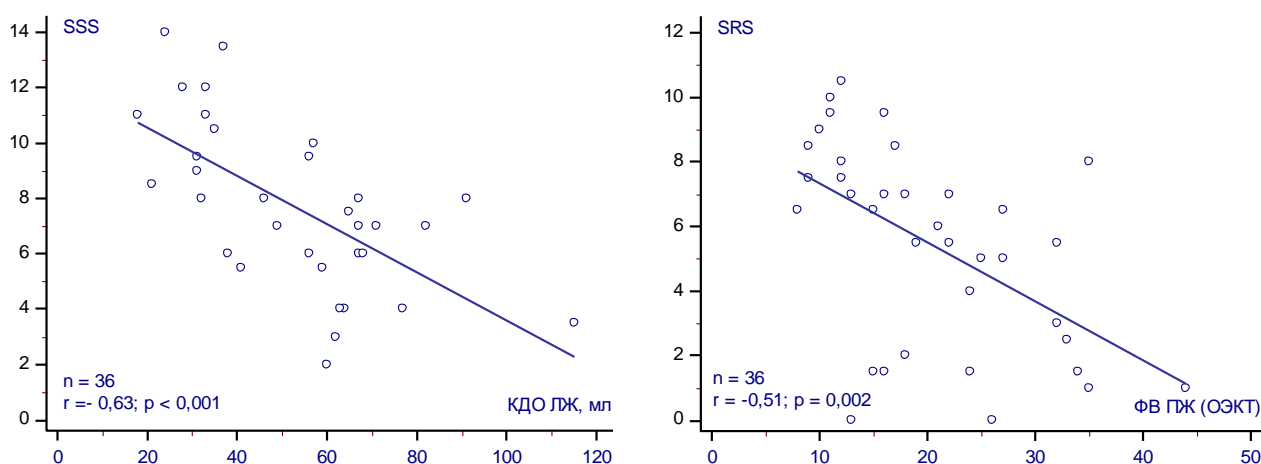
		Группа ИЛГ (n=36)	Группа контроля (n=20)	p
ЛЖ	КДО, мл	53 ± 22	62 ± 21 ¹	0.08 ³
	КСО, мл	18 ± 13	23 ± 9 ¹	0.06 ³
	ФВ, %	67 ± 14	64 ± 13 ¹	н.д. ³

ПЖ	КДО, мл	103 ± 51	- ²	-
	КСО, мл	84 ± 48	- ²	-
	ФВ, %	22 ± 6	- ²	-
SRS		6 [2-8]	3 [2-3]	<0.01 ⁴
SSS		8 [6-10]	3 [2-4]	<0.01 ⁴
SDS		3 [2-4]	2 [1-3]	н.д. ⁴
RV/LV		0.60 ± 0.09	0.29±0.03	<0.01 ³
IVS/LW		0,58 ± 0.06	0.76±0.09	<0.01 ³
Rest LHR		0,33 ± 0,06	0,25 ± 0,04	<0.01 ³
Stress LHR		0,31 ± 0,06	0,25 ± 0,04	<0.01 ³

¹ в подгруппе контроля пациентов женского пола. ² в норме при исследовании с МИБИ ПЖ практически не визуализируется (количественные расчеты неприменимы). ³ t-тест. ⁴ U-тест Манна-Уитни.

При корреляционном анализе тяжесть нарушений перфузии ЛЖ (локализованных, как было указано выше, в МЖП) увеличивается по мере уменьшения КДО ЛЖ ($r=-0.63$, $p<0.01$) и ФВ ПЖ ($r=-0.51$, $p<0.01$), увеличения LHR ($r=0.42$, $p<0.01$) и RV/LV ($r=0.39$, $p<0.01$), рис. 2).

Рис. 2. Сопоставление параметров перфузионной ОЭКТ миокарда



Более выраженные нарушения перфузии ЛЖ сопряжены с меньшей дистанцией при Т6МХ ($r=-0.32$, $p<0.05$), меньшими значениями СИ/СВ, более высоким СДЛА ($r=0.42$, $p<0.05$) и ЧСС ($r=0.46$, $p<0.05$). Из 8 пациентов с

ишемическими изменениями по данным ХМ ЭКГ, преходящие нарушения перфузии миокарда по данным ОЭКТ выявлены лишь у 1.

Физический компонент здоровья по опроснику SF-36 оказался ниже у пациентов с более выраженными дефектами перфузии ($r=-0,41$), более высоким значением LHR ($r=-0,60$), меньшей дистанцией при Т6МХ ($r=0,54$) и двойным произведением ($r=0,48$, все $p<0,01$) (Таб. 5.).

Табл. 5. Сопоставление параметров Т6МХ, ЭхоКГ, ХМ ЭКГ и ВЭМ с физическим и психологическим компонентом здоровья по данным опросника SF-36

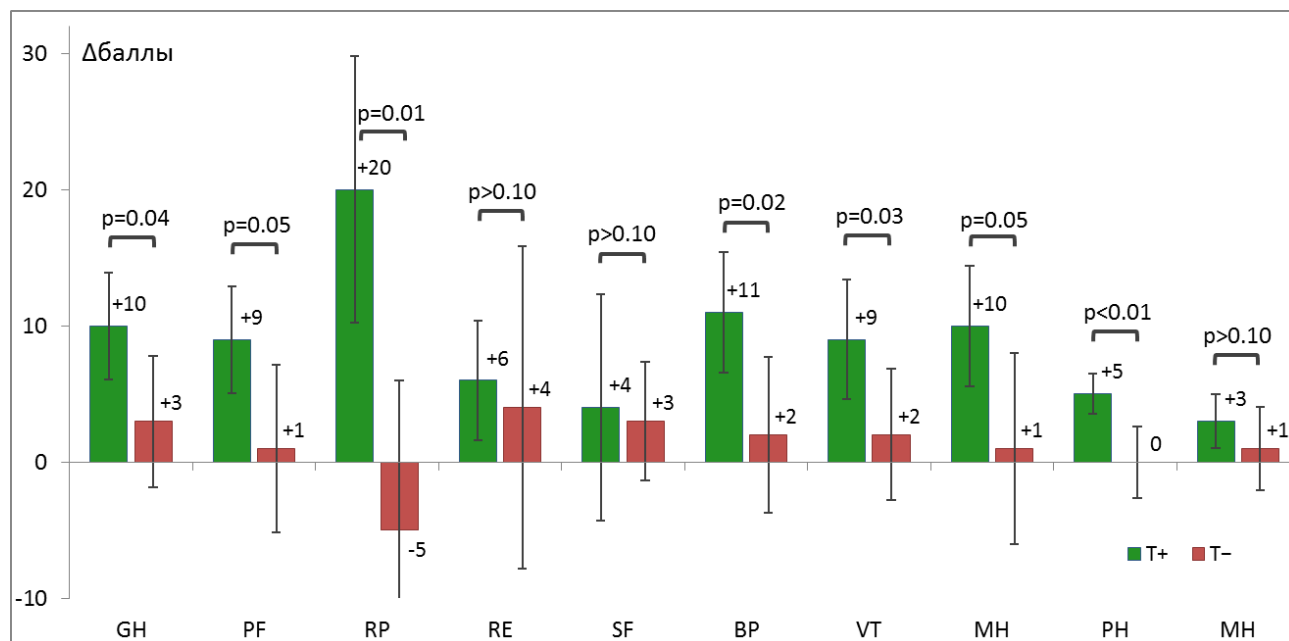
	Т6МХ	ЭхоКГ						ХМ ЭКГ	ВЭМ	
	Дистанция	ПЗР ПЖ	ТПС ПЖ	СДЛА	ДЗЛА	КДР ЛЖ	КСР ЛЖ	ср. ЧСС	общее время	Дв. произв
РН	0,54	-0,21	0,04	-0,26	-0,10	0,09	0,22	-0,08	0,17	0,48
МН	0,17	0,09	-0,12	-0,24	-0,01	0,34	0,24	-0,21	0,13	0,01

Динамика клинико-функционального статуса. Исходно пациенты подгруппы Т+ и Т- не различались по параметрам клинико-функционального статуса. Через 6 месяцев у больных подгруппы Т+ на фоне вспомогательной терапии триметазидином отмечается снижение частоты болевого синдрома в груди с 100% до 68,8% ($p=0,05$), в подгруппе Т- до 90%, различия между этими изменениями не достигли критериев достоверности из-за небольшого объема групп. Изменения частоты других симптомов в подгруппах также были недостоверными. Дистанция в Т6МХ несколько увеличилась в обеих подгруппах, достоверных различий между уровнями прироста и значениями баллов одышки по Боргу в подгруппах не выявлено.

Динамика показателей качества жизни. К 24-неделе лечения триметазидином в дозе 35 мг 2 раза в сутки (подгруппа Т+) выявлено достоверное улучшение физического компонента здоровья. Также отмечалось достоверное улучшение показателей общего здоровья ($p=0,04$), физического функционирования ($p=0,05$), ролевого функционирования (оценка физического состояния) ($p=0,01$),

интенсивности боли ($p=0,02$), жизненной активности ($p=0,03$), психического здоровья ($p=0,05$). При анализе суммарного физического компонента здоровья (РН) отмечалась положительная динамика у пациентов подгруппы Т+, где исходный показатель составил 36 ± 9 балла, а через 24 недели наблюдения – 40 ± 8 балла ($p < 0,01$) (рис. 3).

Рис. 3. Динамика параметров качества жизни (по данным опросника SF-36) у пациентов с ИЛГ.



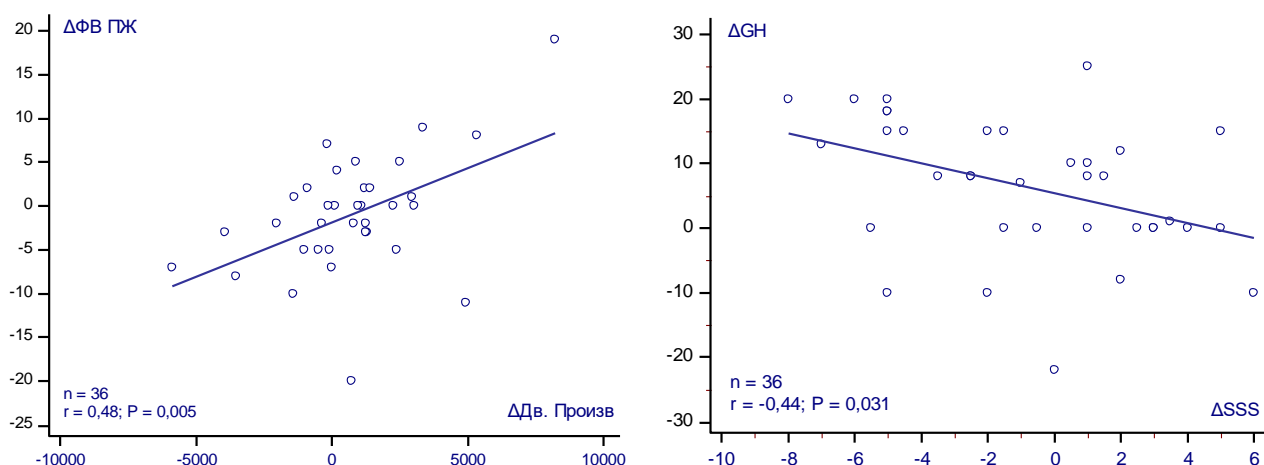
При оценке в динамике ХМ ЭКГ, ЭхоКГ, ОЭКТ достоверной динамики показателей к 24 неделе лечения триметазидином не отмечалось.

ВЭМ. Исходно у 18,8% больных подгруппы Т+ на высоте нагрузочной пробы регистрировалась депрессия сегмента ST более 1,5 мм, на второй точке указанные изменения регистрировались у 6,3%.

ОЭКТ миокарда. При сопоставлении динамики параметров перфузионной ОЭКТ миокарда, отмечается, что увеличение ПЖ сопряжено с усугублением нарушений перфузии ЛЖ ($r=0,32$, $p=0,05$), уменьшением ФВ ЛЖ ($r=-0,34$, $p=0,03$), увеличением параметра LHR при нагрузке ($r=0,40$, $p=0,01$). Изменение СДЛА имело прямую связь с увеличением RV/LV ($r=0,37$, $p=0,02$). Утолщение стенок ПЖ и МЖП было связано с уменьшением ФВ ЛЖ ($r=-0,31$, $p=0,04$). Средняя ЧСС увеличивалась у пациентов с ухудшением параметров перфузии ЛЖ ($r=0,34$,

$p=0.03$), двойное произведение при ВЭМ увеличивалось при увеличении ФВ ПЖ ($r=0,48$, $p<0.01$). Выявлены корреляционные связи между улучшением физического компонента здоровья по опроснику SF-36 и улучшением перфузии ЛЖ ($r=-0,44$, $p<0.01$), увеличением ФВ ЛЖ ($r=0,47$, $p<0.01$), уменьшением КДО ПЖ ($r=-0,42$, $p=0.01$), уменьшением показателя RV/LV ($r=-0,45$, $p<0.01$), уменьшением СДЛА ($r=-0,32$, $p=0.04$) и ДЗЛА ($r=-0,32$, $p=0.04$) по данным ЭхоКГ (рис. 4).

Рис. 4. Взаимосвязь динамики показателей перфузионной ОЭКТ и данных других инструментальных методов



ВЫВОДЫ

1. Наличие болевого синдрома в груди у пациентов ИЛГ с отсутствием ишемической болезни сердца и компрессии ствола левой коронарной артерии ассоциируются с большей длительностью течения заболевания ($p<0.01$), более высоким систолическим давлением в легочной артерии по данным эхокардиографии ($p=0.04$), более высокой средней частотой сердечных сокращений и частой регистрацией ишемических изменений по данным холтеровского мониторирования ЭКГ ($p=0.05$), меньшей дистанцией в тесте 6-ти минутной ходьбы ($p=0.04$), более низким компонентом физического здоровья по данным опросника SF-36 ($p<0.01$).

2. При перфузионной ОЭКТ у пациентов ИЛГ выявлена выраженная дилатация и снижение фракции выброса правого желудочка, компрессия левого желудочка с уменьшением его ударного объема при сохранной фракции выброса, акинез или дискинез межжелудочковой перегородки. Особенности перфузии миокарда при ИЛГ являются интенсивное накопление МИБИ в миокарде правого желудочка и наличие стойких дефектов перфузии в межжелудочковой перегородке.

3. Более выраженные нарушения перфузии левого желудочка отмечаются у пациентов ИЛГ с меньшей дистанцией в тесте 6-ти минутной ходьбы ($r=-0.32$, $p<0.05$), более высокой средней частотой сердечных сокращений по данным холтеровского мониторирования ЭКГ ($r=0.46$, $p<0.05$), более высоким систолическим давлением в легочной артерии по данным эхокардиографии ($r=0.42$, $p<0.05$). Физический компонент здоровья по опроснику SF-36 достоверно снижается у пациентов с более выраженными дефектами перфузии ($r=-0.41$, $p<0.01$), более высоким LHR ($r=-0.60$, $p<0.01$), меньшей дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы ($r=0.54$) и двойным произведением ($r=0.48$, $p<0.01$).

4. Терапия триметазидином у больных с ИЛГ к 6 мес. приводит к снижению частоты выявления болей в груди, увеличению суммы баллов физического компонента здоровья по данным опросника SF-36. Прирост суммы баллов физического компонента здоровья по опроснику SF-36 достоверно коррелирует со степенью уменьшения конечно-диастолического объема правого желудочка ($r=-0.42$, $p=0.01$), показателем RV/LV ($r=-0.45$, $p<0.01$), улучшением перфузии левого желудочка ($r=-0.44$, $p<0.01$), уменьшением систолического давления в легочной артерии ($r=-0.32$, $p<0.05$) по данным эхокардиографии.

5. При сопоставлении параметров перфузионной ОЭКТ миокарда в динамике выявлено, что увеличение объема правого желудочка определяет усугубление нарушений перфузии ($r=0.32$, $p=0.05$) и снижение фракции выброса левого желудочка ($r=-0.34$, $p=0.03$), увеличение LHR при нагрузке ($r=0.40$, $p=0.01$). Увеличение соотношения RV/LV находится в прямой взаимосвязи с увеличением систолического давления в легочной артерии по данным эхокардиографии

($r=0.37$, $p=0.02$); SSS в отрицательной связи с конечно-диастолическим объемом ЛЖ ($r=-0.63$, $p<0.01$), фракцией выброса правого желудочка ($r=-0.51$, $p<0.01$), в прямой - с LHR ($r=0.42$, $p<0.01$) и RV/LV ($r=0.39$, $p<0.01$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИЛГ визуализация миокарда с помощью метода перфузионной ОЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -МИБИ рекомендуется с целью повышения диагностической ценности нагрузочного теста с учетом низкой информативности ЭКГ-критериев и низкой толерантности пациентов к физической нагрузке.
2. Оконтуривание правого желудочка при обработке данных перфузионной ОЭКТ миокарда рекомендуется для оценки параметров перфузии и сократимости правого желудочка и улучшает возможности оценки результатов лечения у пациентов с ИЛГ.
3. Триметазидин у пациентов с ИЛГ и болевым синдромом в груди рекомендуется в качестве вспомогательной терапии с целью улучшения клинической симптоматики и качества жизни.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ишемия миокарда у пациентов с легочной артериальной гипертензией / Архипова О.А., Мартынюк Т.В., **Валеева Э.Г.** // Системные гипертензии – 2015; 12 (4) – С: 52–56.
2. Современный взгляд на возможности вспомогательной терапии, корректирующей метаболические показатели у пациентов с легочной гипертензией: в фокусе внимания – триметазидин / **Валеева Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Иванов К.П., Сергиенко В.Б., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. // Евразийский кардиологический журнал – 2016 - №4 – С. 18-26.
3. Новый способ количественной радионуклидной оценки перфузии миокарда при легочной гипертензии / Аншелес А.А., **Валеева Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. // Вестник рентгенологии и радиологии. –2016. т. 97. – № 6. – С. 340-347.
4. Оценка качества жизни у больных с идиопатической легочной гипертензией: первый опыт применения триметазида /

Кузнецова Э.Г., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. // Системные гипертензии. – 2017. т. 14. – № 2. – С. 57-64.

5. Радионуклидная диагностика при легочной гипертензии / Сергиенко В.Б., **Валеева Э.Г.** // Евразийский кардиологический журнал. – 2017. – № 1. – С. 50-56.

6. Инфаркт миокарда правого желудочка у больной с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией при малоизменённых коронарных артериях / Архипова О.А., **Кузнецова Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // Евразийский кардиологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 60-71.

7. Изучение особенностей симпатической активности и перфузии миокарда левого и правого желудочков по данным однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с идиопатической легочной гипертензией. Аншелес А.А., **Кузнецова Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. Вестник рентгенологии и радиологии. 2018; 99(5) С. 244-252.

8. Возможности оценки структурно-функциональных нарушений миокарда желудочков сердца у больных с легочной артериальной гипертензией / **Валеева Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Чазова И.Е., Рябыкина Г.В., Сергиенко В.Б., Иванов К.П., Архипова О.А. // Тезисы III Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия» (Москва, 10-11 декабря 2015 г.) – М., 2015 – С. 10-11.

9. Результаты 6-месячной терапии триметазидином у пациентов с идиопатической легочной гипертензией / **Валеева Э.Г.**, Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б., Рябыкина Г.В., Чазова И.Е. // В книге: легочная гипертензия сборник тезисов IV Всероссийского конгресса. 2016. с. 12.

10. Особенности перфузионной и нейротропной однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда у пациентов с идиопатической легочной гипертензией / **Кузнецова Э.Г.**, Аншелес А.А., Мартынюк Т.В., Сергиенко В.Б. // Тезисы V Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия» (Москва, 13-14 декабря 2017 г.) – М., 2017 – С. 12.

11. The influence of trimetazidine on quality of life in patients with idiopathic arterial pulmonary hypertension / **E.G. Kuznetsova**, T.V. Martynyuk, G.V. Ryabykina, V.B. Sergienko, I.Ye. Chazova. / European Respiratory Journal. – 2017 – Vol. 50 Issue suppl 61. P. 4739

12. Ischemic changes on holter electrocardiography monitoring in pulmonary arterial hypertension patients with angina-like symptoms / **E.G. Valeeva**, G.V. Ryabykina, T.V. Martynyuk, I.E. Chazova, J.V. Zhernakova / Journal of Hypertension. – June 2015 – Vol. 33 – e-Supplement 1 – ESH 2015 Abstract Book - P. e421.

13. Myocardial ischemia in patients with pulmonary hypertension of different etiology / **E.G. Kuznetsova**, T.V. Martynyuk, G.V. Ryabykina, O.A. Arkhipova, I.Ye. Chazova. / European Respiratory Journal. – 2015 – Vol 46 Issue suppl 59. P. 2454

Список сокращений

ДЗЛА – давление заклинивания в легочной артерии	СДЛА – систолическое давление в легочной артерии
ИЛГ– идиопатическая легочная гипертензия	Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы
КДО (КДР) – конечно-диастолический объем (размер)	ФВ – фракция выброса
КПОС – катетеризация правых отделов сердца	ФК – функциональный класс
КСО (КСР) – конечно-систолический объем (размер)	ХМ ЭКГ – холтеровское мониторирование ЭКГ
ЛА – легочная артерия	ЧСС – частота сердечных сокращений
ЛАГ– легочная артериальная гипертензия	ЭКГ – электрокардиография
ЛГ– легочная гипертензия	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛЖ – левый желудочек	99mTc-МИБИ – технеций-99m-метокси-изобутил-изонитрил
ЛП – левое предсердие	(n)AC – коррекция поглощения (без коррекции) (Attenuation Correction)
МЖП – межжелудочковая перегородка	SDS – разность сумм баллов при нагрузке и в покое (Summed Difference Rate, показатель обратимости дефекта)
ОЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография	SRS – суммарное количество баллов в покое (Summed Rest Score)
ПЖ – правый желудочек	SSS – суммарное количество баллов при нагрузке (Summed Stress Score)
ПП – правое предсердие	SE – площадь дефектов перфузии при нагрузке (Stress Extent)
РФП – радиофармпрепарат	
СВ/СИ – сердечный выброс/индекс	