

На правах рукописи

ГРАЦИАНСКАЯ СВЕТЛАНА ЕВГЕНЬЕВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И
ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРОСТЫМИ
ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА**

14.01.05 кардиология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2020

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

Научный руководитель:

Доктор медицинских наук

Мартынюк Тамила Витальевна

Официальные оппоненты:

Затейщиков Дмитрий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий первичным сосудистым отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница №51 Департамента здравоохранения города Москвы»

Платонов Дмитрий Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий кардиологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тверской области «Областная клиническая больница»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «__» ____ 2020 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 «__» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Ускач Татьяна Марковна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Известно, что лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с простыми врождёнными пороками сердца (ВПС), по сравнению с идиопатической лёгочной гипертензией (ИЛГ), отличается лучшим прогнозом, однако нередко ошибочно классифицируется как ИЛГ [Hopkins W.E.; 1996, Мартынюк Т.В.; 2013]. К простым ВПС относятся дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), частичный аномальный дренаж легочных вен (ЧАДЛВ), открытый артериальный проток (ОАП). При отсутствии своевременной хирургической коррекции простые ВПС могут осложняться развитием ЛАГ в любом возрасте и повлиять на качество жизни, физическую активность, заболеваемость и смертность пациентов [Dimopoulos K.; 2013].

Согласно Европейским и российским рекомендациям по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (ЛГ), в клинической классификации выделяют четыре основные группы ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС): 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-лёгочными шунтами, 3) ЛАГ, ассоциированная с малыми дефектами, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков (резидуальная ЛАГ) [Чазова И.Е.; 2015, Galie N.; 2016,]. ЛАГ-ВПС заметно отличается от других форм ЛАГ, не только этиологическим фактором, но и клиническим исходом. В основном ЛАГ-ВПС имеет замедленный темп прогрессирования заболевания и увеличение ожидаемой продолжительности жизни по сравнению с другими формами ЛАГ [McLaughlin V.V.; 2004]. Так, в регистре REVEAL 3-х летняя выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС достигала 85% и не снижалась к 6-му году проспективного наблюдения. Напротив, в группе ИЛГ к 3-му и 5-му годам наблюдения выживаемость больных составила 75% и 62% соответственно [McGoon M.D.; 2012]. Однако следует подчеркнуть гетерогенность ЛАГ-ВПС в зависимости от клинического варианта в соответствии с вышеуказанной клинической классификацией.

В клинической практике наиболее актуальным является вопрос выбора

специфической терапии у пациентов с ЛАГ-ВПС. Традиционно лечение больных ЛАГ-ВПС ограничено паллиативными методами и поддерживающей терапией и основывается на мнении экспертов, а не на результатах клинических испытаний. В последнее время доступность ЛАГ-специфической терапии открыла новый этап клинического ведения данных пациентов. Тем не менее, в отличие от ИЛГ, при ЛАГ-ВПС имеется дефицит доказательной базы об оптимальных терапевтических подходах, возможности применения стратификации риска и влиянии на прогноз в разных клинических группах ЛАГ-ВПС [vanDissel A.C.; 2017, Manes A.; 2014].

Тщательный мониторинг состояния пациентов на фоне патогенетической терапии, возможность комплексной оценки клинико-функциональных и гемодинамических изменений являются факторами для определения прогноза пациента и своевременного решения вопроса об эскалации терапии. Для достижения оптимального эффекта рационально использовать лекарственные средства с различными механизмами действия, которые могут влиять на разные звенья патогенеза и потенцировать эффекты друг друга. Согласно данным современных рекомендаций, последовательная лекарственная комбинированная терапия рекомендуется для лечения больных с недостаточным ответом на начальную моно- и стартовую пероральную комбинированную терапию (класс / уровень доказательности: IIА-С) [Чазова И.Е.; 2015, Galie N.; 2016].

Степень разработанности темы.

В единичных зарубежных работах у больных с ЛАГ-ВПС предпринимались попытки поиска клинических, функциональных и гемодинамических различий среди подгрупп [Manes A.; 2014, Vijarnsorn C.; 2018].

Таким образом, комплексное изучение особенностей клинического течения и факторов, определяющих темпы прогрессирования ЛАГ-ВПС, позволит оценить эффективность и переносимость различных видов патогенетической медикаментозной терапии, разработать стратегию выбора специфической терапии и оценить прогноз, что определяет актуальность работы с научной и практической точки зрения.

Цель исследования: изучить особенности клинического течения и факторы, определяющие темпы прогрессирования и прогноз пациентов с ЛАГ, ассоциированной с простыми ВПС, а также оценить эффективность и переносимость различных видов патогенетической медикаментозной терапии.

Задачи исследования:

1. Изучить клинико-демографические особенности у больных с различными клиническими вариантами ЛАГ, ассоциированной с ВПС – синдромом Эйзенменгера, ЛАГ с преобладающими системно-легочными шунтами, резидуальной ЛАГ после хирургической коррекции простых ВПС.
2. Исследовать особенности клинического течения ЛАГ, ассоциированной с ВПС, взаимосвязь с тяжестью гемодинамических и функциональных нарушений, выраженностью ремоделирования сердца, в зависимости от клинического варианта заболевания.
3. Провести сравнительный анализ клинико-демографических и гемодинамических характеристик у больных с ЛАГ вследствие ВПС и ИЛГ.
4. Изучить возможности спировелоэргометрии в комплексной оценке клинического статуса больных с ЛАГ вследствие ВПС, определении риска развития фатального исхода и достижении целей терапии.
5. Изучить частоту назначения различных видов специфической терапии больным с ЛАГ-ВПС и определить долгосрочную эффективность и переносимость, влияние на клинико-функциональные, гемодинамические параметры, уровни биомаркеров крови.

Научная новизна. Впервые на основании комплексного анализа дана детальная характеристика клинико-функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров у пациентов с различными клиническими вариантами ЛАГ-ВПС сопоставимого функционального класса (ФК) в сравнении с группой ИЛГ. В группе с преобладающими системно-легочными шунтами показано наиболее выраженное ремоделирование сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) с наибольшими значениями передне-заднего размера (ПЗР) правого желудочка (ПЖ), индекса эксцентricности (ИЭ); в группе

резидуальной ЛАГ – наиболее низкие значения TAPSE и максимальная дилатация нижней полой вены (НПВ). Впервые у больных ЛАГ-ВПС показана зависимость уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови от дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ), площади ПП (СПП), давления в легочной артерии (ДЛА).

При изучении факторов, определяющих темпы прогрессирования и прогноз у больных ЛАГ-ВПС, показан существенный вклад спировелоэргометрии (СВЭМ) в определении риска фатального исхода и достижении целей терапии. Впервые показано, что данные СВЭМ улучшают возможности стратификации риска у 55% с ЛАГ-ВПС.

Впервые в российском исследовании показана эффективность долгосрочной специфической терапии с достижением общей выживаемости пациентов с синдромом Эйзенменгера 80,5%, ЛАГ с преобладающими системно-легочными шунтами – 93,5%, резидуальной ЛАГ – 47,9%, ИЛГ – 48%.

Теоретическая и практическая значимость работы. При установлении диагноза целесообразно определять клиническую форму ЛАГ-ВПС с целью выбора рациональной тактики лечения. Отличительными симптомами при дебюте синдрома Эйзенменгера являются кровохарканье и слабость, при ЛАГ с преобладающими системно легочными шунтами – боли в груди и сердцебиение. Пациенты с синдромом Эйзенменгера характеризуются сниженной сатурацией артериальной крови кислородом (SaO_2) как в покое, так и после нагрузки, наиболее выраженной гипертрофией ПЖ, наибольшими значениями ДЛА, легочного сосудистого сопротивления (ЛСС).

Впервые показана практическая значимость показателей СВЭМ в стратификации риска у больных с ЛАГ-ВПС, что может снизить потребность в проведении катетеризации правых отделов сердца (КПОС) для оценки клинического статуса, определения темпов прогрессирования и прогноза пациентов. В связи с риском развития тяжелой резидуальной ЛАГ всем пациентам после коррекции ВПС целесообразно тщательное наблюдение с ежегодным

проведением ЭхоКГ с целью своевременной диагностики ЛАГ, особенно в случае поздней коррекции ВПС.

Длительная (до 24 мес.) специфическая монотерапия и различные режимы комбинированной терапии способствуют снижению ДЛА и риска прогрессирования ЛАГ-ВПС за счет улучшения дистанции в Т6МХ, ФК и TAPSE, уменьшения SПП и ствола легочной артерии (ЛА).

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При сравнительном анализе клинико-демографических особенностей групп ЛАГ-ВПС с сопоставимым функциональным классом пациенты с синдромом Эйзенменгера при верификации диагноза в среднем на 10 лет моложе, характеризуются наиболее длительным периодом от начала симптомов до верификации ЛАГ, более низкой SaO_2 в покое и после нагрузки, наиболее выраженной гипертрофией ПЖ и наибольшими значениями ДЛА и ЛСС.
2. Для пациентов ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо выявлены достоверные корреляционные связи: дистанция в Т6МХ находится в обратной зависимости от ширины правого корня легкого ($r=-0,56$, $p<0,05$); ФК (ВОЗ) коррелирует с SПП ($r=0,51$, $p<0,05$) и рентгенометрическими показателями – индексом Мура ($r=0,84$, $p<0,05$), индексом Люпи ($r=0,53$, $p<0,05$), шириной правого корня легкого ($r=0,64$, $p<0,05$). Для группы резидуальной ЛАГ выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь дистанции в Т6МХ с SПП ($r=-0,52$, $p<0,05$).
3. При сравнительном анализе групп ЛАГ-ВПС и ИЛГ пациенты с некорректированными ВПС имеют наиболее длительный период до установления диагноза. Пациенты с синдромом Эйзенменгера характеризуются более выраженной гипертрофией ПЖ и высокими значениями ДЛА и ЛСС; пациенты ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо – наибольшей дилатацией ПЖ и ствола легочной артерии по сравнению с группой ИЛГ.

4. Применение показателей СВЭМ обеспечивает увеличение доли больных с высоким и промежуточным риском на 35% и 20%, соответственно, что следует учитывать при выборе начальной специфической терапии.
5. При анализе режимов специфической терапии к 24 месяцу наблюдения доля больных с резидуальной ЛАГ наибольшая в группе тройной терапии (67%); с синдромом Эйзенменгера (46%) – в группе монотерапии. Общая выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера достоверно лучше, чем при резидуальной ЛАГ (80,5% и 47,9% соответственно).

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования внедрены в научную и практическую работу отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» 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 16 декабря 2019 года (протокол №5). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации. По теме диссертации опубликована 9 печатных работ: 5 статей в журналах, входящих в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки РФ, 4 тезиса. Материалы работы представлены на: VI Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (Москва 2018); Профессиональном симпозиуме по легочной гипертензии (Вашингтон, 2019), Европейском респираторном конгрессе (Мадрид, 2019).

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций и списка цитированной литературы, включающего 131 публикацию отечественных и зарубежных

авторов. Диссертация изложена на 124 страницах машинописного текста, иллюстрирована 21 таблицей и 28 рисунками.

Личный вклад автора: Автором проведен отбор больных, согласно критериям включения и исключения. Осуществлено динамическое наблюдение за больными, участие в подборе и коррекции терапии, обследование пациентов с помощью СВЭМ. 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.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России (№ 230 от 30.10.2017г.). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование было включено 135 больных с ЛАГ, находившихся на госпитализации на базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. Согласно критериям включения/исключения было отобрано 106 пациентов, из них 81 пациент с ЛАГ-ВПС (66 женщин и 15 мужчин) в возрасте 36,0 [23,0: 49,0] лет, которые были разделены на группы, согласно клинической классификации (Рис. 1).

Для оценки биомаркеров крови была использована группа контроля, которая включала 20 здоровых добровольца (14 женщин и 6 мужчин) в возрасте 35,0 [30,0; 48,0] лет. Все пациенты, включенные в наше исследование, были сопоставимы по возрасту, полу и ФК.

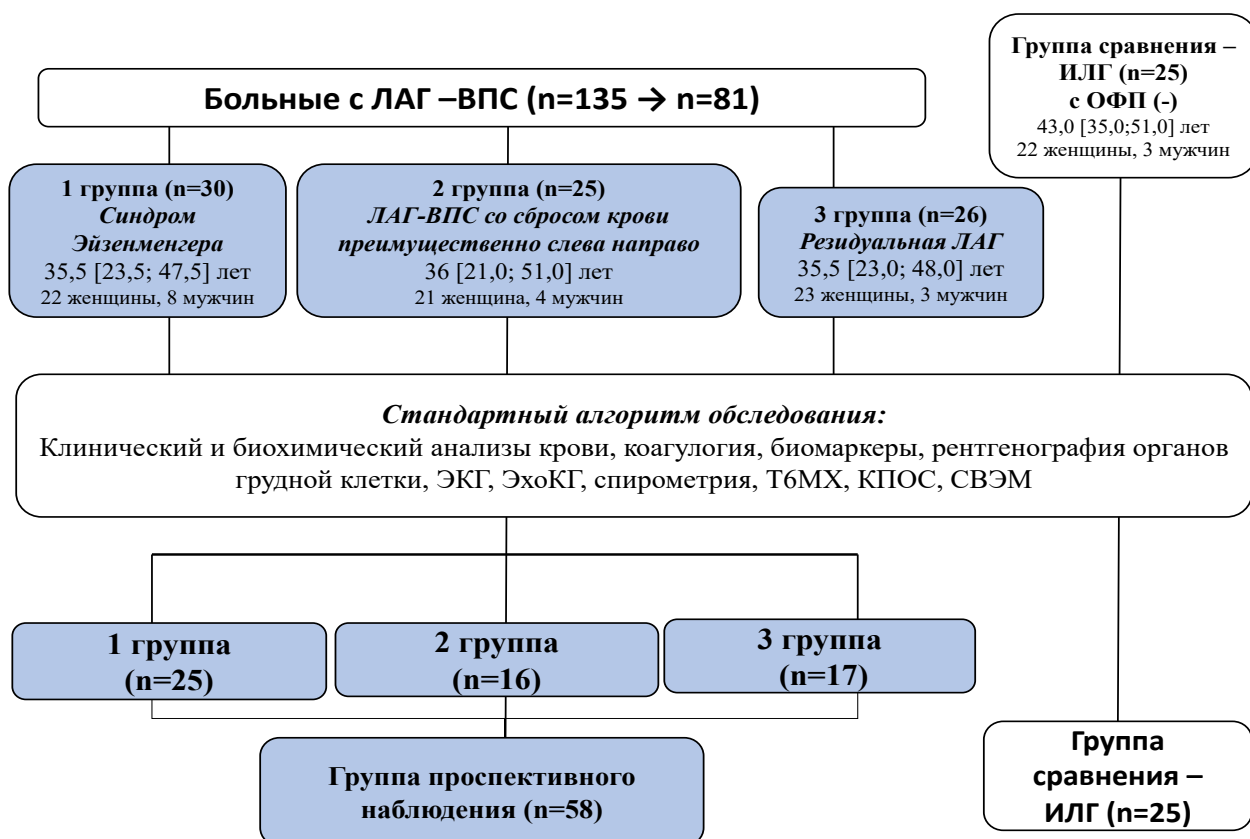


Рис. 1. Дизайн исследования

Диагноз ЛАГ-ВПС у всех пациентов был верифицирован на основании данных комплексного клиничко-инструментального обследования, который представлен на рисунке 1.

Настоящее исследование состоит из ретроспективной и проспективной части. В ретроспективную часть исследования были скринированы пациенты, впервые госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ кардиологии» в период с 2015г. по 2017г. 58 пациентов наблюдались проспективно на протяжении 24 мес.: динамическое наблюдение в рамках госпитализации через 12 мес. и через 24 мес., на которых также был выполнен полный комплекс лабораторно-диагностических обследований. Дополнительно проведена оценка качества жизни с помощью опросников SF-36 и EQ-5D через 6 месяцев и 18 месяцев после включения в исследование.

Трансторакальная ЭхоКГ проводилась по стандартному протоколу на ультразвуковом аппарате системы GEVivid 9 (США). У всех пациентов получали стандартные трансторакальные проекции и сечения, использовалась синхронная запись с электрокардиографией (ЭКГ).

МРТ сердца проводилась пациентам для подтверждения диагноза ВПС и определения соотношения системного и легочного кровотоков (Q_p/Q_s) на томографе "MagnetomAvanta" 1,5 T (Siemens, ФРГ).

МСКТ сердца с контрастированием и ЭКГ синхронизацией проводились для исключения ВПС на мультиспиральном компьютерном томографе "Aquilion" (Toshiba, Япония).

Катетеризация правых отделов сердца проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Проводилось измерение давления в правых отделах сердца, ДЛА (систолического (СДЛА), среднего (срДЛА), диастолического (ДДЛА)), давления заклинивания ЛА (ДЗЛА), сатурация венозной крови кислородом (SvO_2), Q_p/Q_s , сердечный выброс (СВ) (непрямой метод Фика), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ) и ЛСС.

Тест 6-минутной ходьбы проводился по стандартному протоколу с оценкой выраженности одышки, согласно шкале 10-бальной шкале Борга. SaO_2 оценивалась с помощью пульсоксиметра.

Спировелоэргометрия проводилась на электромагнитном велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro с газоанализатором Ganshorn Power Cube. Определялись V_{O_2} peak, вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/V_{CO_2}) slope.

Оценка качества жизни проводилась с помощью опросников SF-36 и Европейскому опроснику качества жизни (EQ-5D).

Лабораторная диагностика. NT-proBNP определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе "Elecsys 2010, Roche" с помощью наборов "proBNP II, Roche" (Германия), ЭТ-1 – методом твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах Quantikine ELISA (США), тромбоксана В2 и 6-кетопростациклина – методом твердофазного ИФА с использованием реактивов компании AssayDesigns (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 и Крускалла-Уоллиса. Критическим уровнем статистической значимости принималась величина 0,05. Выживаемость оценивалась с помощью кривых выживаемости Каплана-Майера.

Результаты исследования и их обсуждение

Изучение клинико-демографических особенностей у больных с различными клиническими вариантами ЛАГ-ВПС. При сравнительном анализе демографических данных трех клинических групп ЛАГ-ВПС пациенты были сопоставимы по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Однако возраст на момент манифестации симптомов ЛАГ был достоверно меньше и составил 17,0 [8,0;25,0] лет у пациентов с синдромом Эйзенменгера, чем при ЛАГ, на фоне больших ВПС со сбросом крови слева направо (27,0 [15,0;38,0] лет) и резидуальной ЛАГ (27,0 [23,0;44,0] лет) ($p=0,03$). Период от начала симптомов до верификации диагноза ЛАГ при синдроме Эйзенменгера был сопоставим с таковым в группе ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо и составил около 3 лет. В группе ЛАГ после коррекции дефекта срок верификации диагноза составил 9 месяцев ($p=0,0006$).

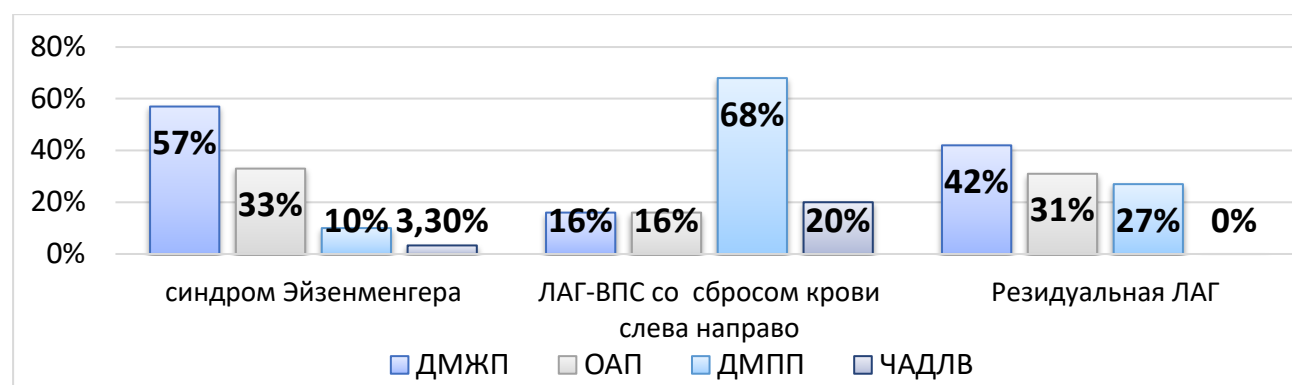


Рис. 2. Частота распределения различных ВПС в зависимости от клинических групп ЛАГ-ВПС

DMPP достоверно оказался наиболее распространенным дефектом, приводящим к ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо, чем при синдроме Эйзенменгера ($p=0,0001$) и резидуальной ЛАГ ($p=0,008$). CHDLV также достоверно чаще встречался у пациентов с ЛАГ на фоне системно-легочных шунтов, чем у пациентов с синдромом Эйзенменгера ($p=0,04$) и резидуальной ЛАГ ($p=0,01$). Превалирующим дефектом, приводящим к синдрому Эйзенменгера

($p=0,0009$) и резидуальной ЛАГ ($p=0,03$), стал ДМЖП по сравнению с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (Рис. 2).

У пациентов с резидуальной ЛАГ хирургическая коррекция ДМПП, приводящая к развитию тяжелой ЛАГ, проводилась в зрелом возрасте (медиана - 50,0 лет). ЛАГ развивалась в среднем спустя 4 года после коррекции ДМПП. Медиана возраста коррекции ДМЖП и ОАП составила 5,0 лет. ЛАГ развивалась в среднем спустя 20 лет после коррекции ДМЖП и ОАП. По данным анамнеза 35% пациентов не знали о наличии ВПС на момент верификации диагноза, 18% из них составили ДМПП, 15% - ОАП и 2% - ДМЖП. Причинами не проведенной коррекции ВПС стали такие факторы, как отказ родителей (39%), удаленность проживания от специализированных медучреждений (28%), позднее обращение к кардиохирургу (33%).

Анализируя клинические проявления, во всех группах главным симптомом являлась одышка (93,3%, 92% и 92,31% соответственно). При ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо такие жалобы, как боли в груди ($p=0,004$) и сердцебиение ($p=0,04$), возникали достоверно чаще при манифестации ЛАГ, чем при синдроме Эйзенменгера. Кровохарканье ($p=0,02$) и слабость ($p=0,03$) достоверно чаще встречались при синдроме Эйзенменгера, чем при резидуальной ЛАГ.

При анализе клинических симптомов ЛАГ-ВПС через 12 мес. после верификации диагноза в 100% случаев во всех трех группах основным симптомом являлась одышка. При сравнении других симптомов значимого различия выявлено не было. При изучении длительности клинических симптомов жалобы на синкопе были значимо дольше при синдроме Эйзенменгера, чем при других ЛАГ-ВПС (3,0 [3,0;3,17] лет ($p=0,004$)).

Особенности клинического течения ЛАГ-ВПС в зависимости от тяжести гемодинамических и функциональных нарушений, выраженности ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ. При исходной оценке пациенты ЛАГ-ВПС были сопоставимы по дистанции в Т6МХ и ФК и в большинстве принадлежали к 3 ФК (ВОЗ). Отмечалось достоверное снижение $СаО_2$ как в покое,

так и после нагрузки у пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с другими группами ЛАГ-ВПС ($p=0,0002$) и достоверное снижение SaO_2 после нагрузки у пациентов с ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо по сравнению с резидуальной ЛАГ ($p=0,008$).

В группе ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо выявлена отрицательная корреляционная связь дистанции в Т6МХ и ширины правого корня легкого ($r=-0,56$). Также были выявлены достоверные положительные связи между ФК (ВОЗ) и СПП ($r=0,51$) по данным ЭхоКГ, индексом Мура ($r=0,84$), индексом Люпи ($r=0,53$) и шириной правого корня ($r=0,64$) по данным рентгенографии органов грудной клетки ($p<0,05$) (Рис. 3). При резидуальной ЛАГ была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь дистанции в Т6МХ и СПП ($r=-0,52$, $p<0,05$).

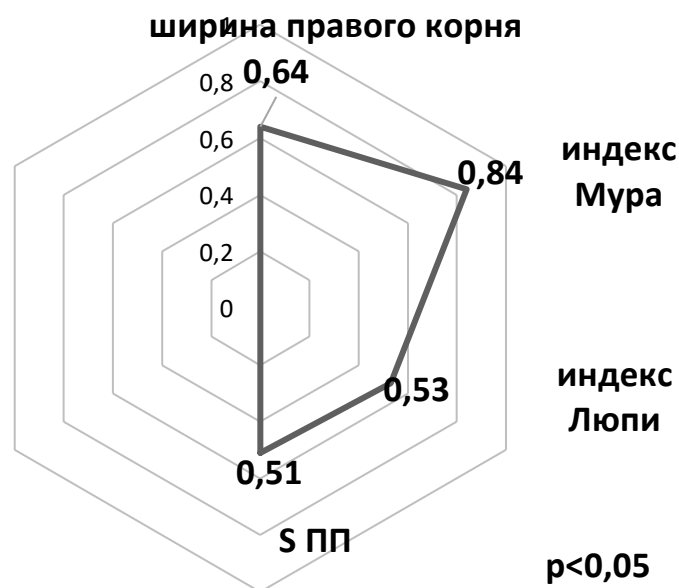


Рис. 3. Корреляции ФК и параметров рентгенографии органов грудной клетки и ЭхоКГ при ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо

При сравнительном анализе отмечались достоверно более высокие значения ИЭ и ПЗР ПЖ у пациентов с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо по сравнению с синдромом Эйзенменгера ($p=0,02$). У пациентов с синдромом Эйзенменгера отмечалась значимо большая толщина передней стенки ПЖ (ТПСПЖ) по сравнению с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо ($p=0,03$) и резидуальной ЛАГ ($p=0,01$), достоверно большие значения срДЛА по сравнению ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо ($p=0,03$) и резидуальной ЛАГ ($p=0,04$).

У пациентов с резидуальной ЛАГ отмечался достоверно больший размер ПЖ по сравнению с синдромом Эйзенменгера ($p=0,005$), наибольшая СПП ($p=0,05$), наименьший TAPSE ($p=0,03$) и наибольшая дилатация НПВ ($p=0,03$) по сравнению с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо (Таблица 1).

Таблица 1. Показатели ЭхоКГ у пациентов с ЛАГ-ВПС

Показатели	Группа 1 Синдром Эйзенменгера (n= 30)	Группа 2 ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо (n= 25)	Группа 3 Резидуальная ЛАГ (n=26)	P
S ПП, см ²	19,0 [17,5;22,0]	20,0 [16,0;29,0]	21,7 [18,0;30,0]	0,005**
ПЗР ПЖ, см	3,6 [3,05;3,85]	4,05 [3,7;4,6]	3,7 [3,3;4,4]	0,02*
ТПСПЖ, см	1,1 [0,8;1,2]	0,9 [0,8;1,0]	0,8 [0,7;1,1]	0,03* 0,01**
TAPSE, см	1,6 [1,35;1,95]	1,7 [1,45;2,05]	1,35 [1,15;1,65]	0,03***
Аорта, см	3,1 [2,9;3,4]	3,0 [2,8;3,3]	3,3 [2,9;3,4]	0,02***
ЛП, см	3,5 [3,2;3,9]	3,6 [2,9;4,2]	3,5 [3,2;4,0]	0,8
КДР ЛЖ, см	4,1 [3,8; 4,5]	4,0 [3,7;4,5]	4,5 [3,8;5,0]	0,1
Ствол ЛА, см	3,6 [3,4;4,0]	4,0 [3,4;4,4]	3,3 [3,0;4,2]	0,1
СДЛА, мм	100 [85,0;115,0]	95,5 [78,5;112,5]	90,5 [72,0;109,0]	0,4
срДЛА, мм рт.ст.	73,0 [65,0;75,0]	56,0 [45,0;66,0]	55,0 [48,0;67,0]	0,03* 0,04**
ДДЛА, мм	49,5[43,5;55,0]	48,5 [38,0;62,0]	44,0 [27,0;51,5]	0,3
НПВ, см	1,95 [1,8;2,2]	1,8 [1,7;2,0]	2,0 [1,8;2,5]	0,03***

* p в группе 1 по сравнению с группой 2; ** p в группе 1 по сравнению с группой 3; *** p в группе 2 по сравнению с группой 3

По данным КПОС у всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст.). У пациентов с синдромом Эйзенменгера были выявлены достоверно более высокие значения СДЛА ($p=0,0006$), срДЛА ($p=0,001$), ДДЛА ($p=0,005$), более низкие значения SaO₂ ($p=0,002$) и ЛСС ($p=0,02$) при сравнении с пациентами 2й и 3й групп.

Сравнительный анализ клиничко-демографических, функциональных и гемодинамических характеристик у больных с ЛАГ-ВПС и ИЛГ. При сравнении клиничко-демографических характеристик больных с ЛАГ-ВПС и группы ИЛГ пациенты были сопоставимы по возрасту и полу. Пациенты с ИЛГ отличались наибольшим ИМТ, более коротким временем от начала симптомов до

установления диагноза (11 месяцев) по сравнению с некоррегированными пороками, были достоверно старше на момент дебюта симптомов (Таблица 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ

Показатели	Группа 1 Синдром Эйзенменгера (n= 30)	Группа 2 ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо	Группа 3 Резидуальная ЛАГ (n=26)	Группа ИЛГ (n= 25)	P
Возраст, лет	35,5 [28,0;53,0]	36 [21,0;51,0]	35,5 [23,0;48,0]	43,0 [35,0;50,0]	0,16
Пол: Ж М	22 (73%) 8 (27%)	21 (84%) 4 (16%)	23 (88%) 3 (12%)	22 (88%) 3 (12%)	0,17
ИМТ, кг/м ²	22,5 [19,7;25,0]	20,7 [19,0;23,0]	23,4 [21,1;26,6]	26,0 [21,0;29,0]	0,008* 0,012**
Возраст дебюта симптомов, лет	17,0 [8,0;25,0]	27,0 [15,0;38,0]	27,0 [23,0;44,0]	38,0 [30,0;47,0]	0,00000 8* 0,025**
Время от дебюта до диагноза ЛАГ, мес.	37,0 [12,0;144,0]	36,0 [6,0;168,0]	9,0 [6,0;51,0]	11,0 [6,0;59,0]	0,005*

* р группа 1 в сравнении с группой ИЛГ, ** р группа 2 в сравнении с группой ИЛГ, *** р группа 3 в сравнении с группой ИЛГ

Отличительным симптомом на момент дебюта заболевания у группы ИЛГ стали синкопе (у 36% больных) (p=0,004). Группы ЛАГ-ВПС и ИЛГ были сопоставимы по ФК и дистанции в Т6МХ и большинство принадлежало 3 ФК (70%, 60%, 64% и 60% соответственно). У пациентов с синдромом Эйзенменгера отмечалось достоверное снижение SaO₂ как в покое, так и при нагрузке по сравнению с ИЛГ (p=0,0023). Отмечалось значимое снижение SaO₂ после нагрузки в группе ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо по сравнению с ИЛГ (p=0,0007).

По данным ЭхоКГ: пациенты с синдромом Эйзенменгера отличались более высокими параметрами ДЛА (СДЛА 100 против 76 мм рт.ст., p=0,005; срДЛА 73 против 50 мм рт.ст.), ТПСЖ (1,1 против 0,7 см, p=0,00004) и наименьшим ИЭ (1,36 против 1,6, p=0,028) по сравнению с ИЛГ. У пациентов с ЛАГ-ВПС и преимущественным сбросом крови слева направо отмечалось наибольшая дилатация ПЖ (4,05 против 3,7 см, p=0,015) и ствола ЛА (4,0 против 3,0 см, p=0,003), ТПСЖ (0,9 против 0,7 см, p=0,01) по сравнению с ИЛГ. У пациентов с

резидуальной ЛАГ отмечались наибольшие значения ТПСЖ (0,8 против 0,7 см, $p=0,019$) по сравнению с ИЛГ.

По данным КПОС пациенты с синдромом Эйзенменгера отличались более высокими параметрами ДЛА (СДЛА 117,5 против 85,0 мм рт.ст., $p=0,00009$), ЛСС (2329,0 против 1109,0 $\text{дин}^*\text{с}^*\text{см}^{-5}$, $p=0,012$) и наименьшей SaO_2 по сравнению с группой ИЛГ.

При сравнительном анализе сопутствующей терапии у пациентов групп ЛАГ-ВПС и ИЛГ на момент верификации диагноза и к 24 мес. наблюдения отмечалось, что антикоагулянты, петлевые диуретики и статины назначались чаще при ИЛГ, чем при ЛАГ-ВПС. Антагонисты кальция были полностью отменены у пациентов с синдромом Эйзенменгера к 24 мес. наблюдения.

Изучение возможности СВЭМ в комплексной оценке клинического статуса больных с ЛАГ-ВПС, определении риска развития фатального исхода и достижении целей терапии. Для оценки вклада СВЭМ в стратификацию риска, пациентам ЛАГ-ВПС исходно проводилась оценка риска, включающая данные комплексного анализа без учета показателей СВЭМ. 10% пациентов относились к группе высокого риска, 60% - к промежуточному риску и 30% - к низкому риску. При учете результатов СВЭМ дополнительно 35% пациентов были отнесены к группе высокого риска и 20% - к промежуточному риску развития летального исхода и клинического ухудшения в течение года (Рис. 4).

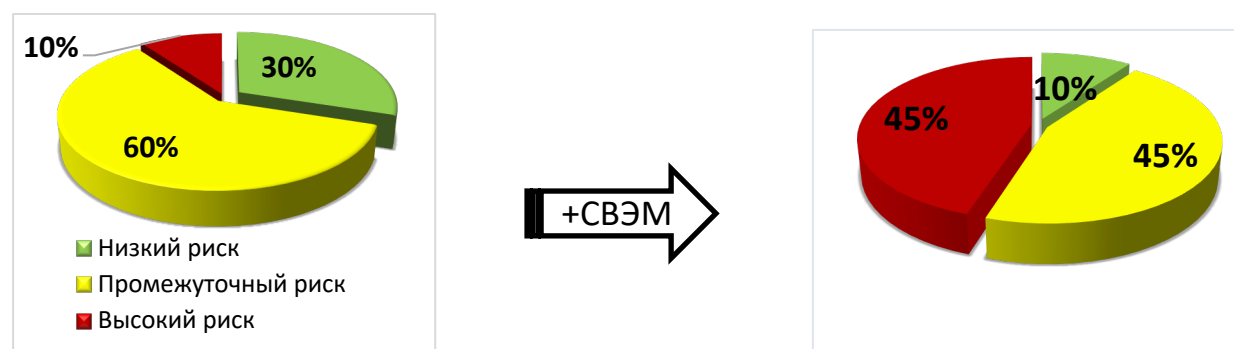


Рис. 4. Стратификация риска пациентов с ЛАГ-ВПС до и после проведения СВЭМ

При оценке вклада СВЭМ в стратификацию риска пациентов разных групп ЛАГ-ВПС выявлено, что наибольший процент больных, относящихся к высокому

рisku, после учета показателей СВЭМ увеличивается у пациентов синдромом Эйзенменгера (с 13 до 50%). После стратификации риска с учетом СВЭМ ранее не леченым пациентам с ЛАГ-ВПС была инициирована патогенетическая терапия одним препаратом, а пациентам, получавшим монотерапию (35%), был добавлен второй патогенетический препарат. Кроме того, две пациентки с резидуальной ЛАГ в связи с невозможностью эскалации терапии были направлены на трансплантацию легких.

По данным корреляционного анализа: VO_2 peak по данным СВЭМ у больных ЛАГ-ВПС коррелирует с дистанцией в Т6МХ ($r=0,64$; $p<0,05$), обнаружена отрицательная корреляционная связь между VE/V_{CO_2} с величиной СИ по данным КПОС ($r=-0,68$; $p<0,05$).

Изучение частоты назначения различных видов специфической терапии больным с ЛАГ-ВПС и определение долгосрочной эффективности и переносимости, влияния на клиничко-функциональные, гемодинамические параметры, уровни биомаркеров крови. При ретроспективной оценке особенностей медикаментозной терапии было выявлено, что пациенты ЛАГ-ВПС получали специфическую терапию разными группами препаратов, причем около 30% получали комбинированную терапию. Самыми распространенными препаратами стали силденафил и бозентан (Рис. 5).

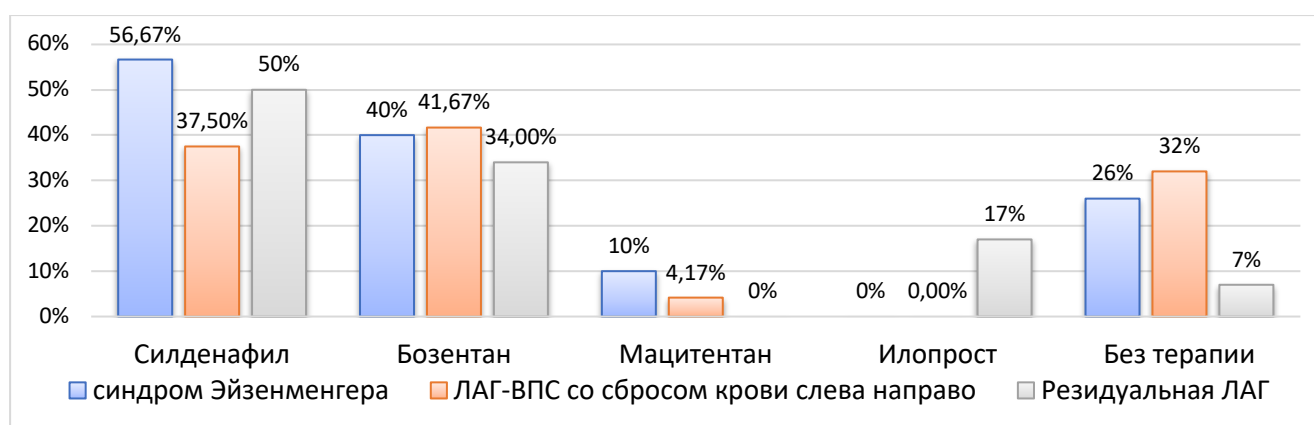


Рис. 5. Ретроспективный анализ ЛАГ-специфической терапии при ЛАГ-ВПС

Во всех группах пациентов с ЛАГ-ВПС к 24 мес. наблюдения отмечался прирост пациентов с комбинированной специфической терапией вдвое, а у пациентов с резидуальной ЛАГ это число составило 67% всех наблюдений.

При оценке длительности специфической терапии было выявлено, что длительность терапии силденафилом составила 3,5 [2,0;5,0] года в группе с синдромом Эйзенменгера, 3,5 [1,0;7,5] года – при ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо и 3,0 [2,0;5,0] года – при резидуальной ЛАГ. Длительность терапии бозентаном составила 4,0 [2,0;5,0] года, 1,5 [1,0;2,5] года и 3,0 [2,0;7,0] года соответственно, и была достоверно дольше у пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо ($p=0,016$).

Для оценки различных видов специфической терапии среди больных с ЛАГ-ВПС из пациентов, наблюдавшихся проспективно, были сформированы три группы, согласно количеству принимаемых препаратов к 24 мес. наблюдения: монотерапия, двойная и тройная терапия. Отмечалось превалирование числа пациентов с синдромом Эйзенменгера в группе моно- и двойной терапии (48 и 38% соответственно). Группу пациентов, получающих тройную терапию, преимущественно составили пациенты с резидуальной ЛАГ, что подчеркивает тяжесть течения ЛАГ у данной категории больных.

К 24 мес. наблюдения чаще всего пациенты с ЛАГ-ВПС получали силденафил (52% пациентов) и бозентан (62%), причем в 24% случаев в составе комбинированной терапии. У пациентов всех режимов ЛАГ-специфической терапии отмечалось улучшение функционального статуса.

При сравнении гемодинамических параметров в режиме монотерапии к 24 мес. отмечалась положительная динамика в виде снижения срДЛА, уменьшения дилатации ПЖ; в режиме двойной терапии – снижения срДЛА, уменьшения ствола ЛА; в режиме тройной терапии – уменьшения ствола ЛА, уменьшения дилатации ПЖ, увеличение TAPSE.

При оценке уровней биомаркеров крови пациенты с резидуальной ЛАГ характеризовались достоверно наиболее высокими исходными уровнями NT-proBNP (555 пг/мл) и ЭТ-1 по сравнению с ИЛГ и группой с синдромом Эйзенменгера (3,1, 1,38 и 1,75 пг/мл соответственно). Обнаружена отрицательная корреляционная связь уровня ЭТ-1 и дистанции Т6МХ ($r=-0,033$, $p<0,05$),

положительная связь ЭТ-1 и СДЛА ($r=0,41$, $p<0,05$), ЭТ-1 и срДЛА ($r=0,44$, $p<0,05$), ЭТ-1 и СПП ($r=0,44$, $p<0,05$).

Согласно данным опросника SF-36, к 18 мес. наблюдения не отмечалось значимой разницы между показателями физического и психического здоровья у пациентов разных групп ЛАГ-ВПС.

В группе монотерапии отмечалось снижение доли пациентов с высоким риском к 24 мес. с 43 до 26%, при этом наибольший процент низкого риска составляли пациенты с синдромом Эйзенменгера как исходно, так и в динамике (40 и 60% соответственно). У пациентов, получавших двойную терапию, отмечалось снижение доли пациентов с высоким риском к 24 мес. (с 65 до 59%). Наибольший процент низкого риска составляли пациенты с синдромом Эйзенменгера как исходно, так и в динамике (40 и 100% соответственно). У пациентов, получавших тройную терапию, отмечалось снижение доли пациентов с высоким риском к 24 мес. (до 67%). Пациенты с резидуальной ЛАГ составили 100% в данной группе (Рис. 6).

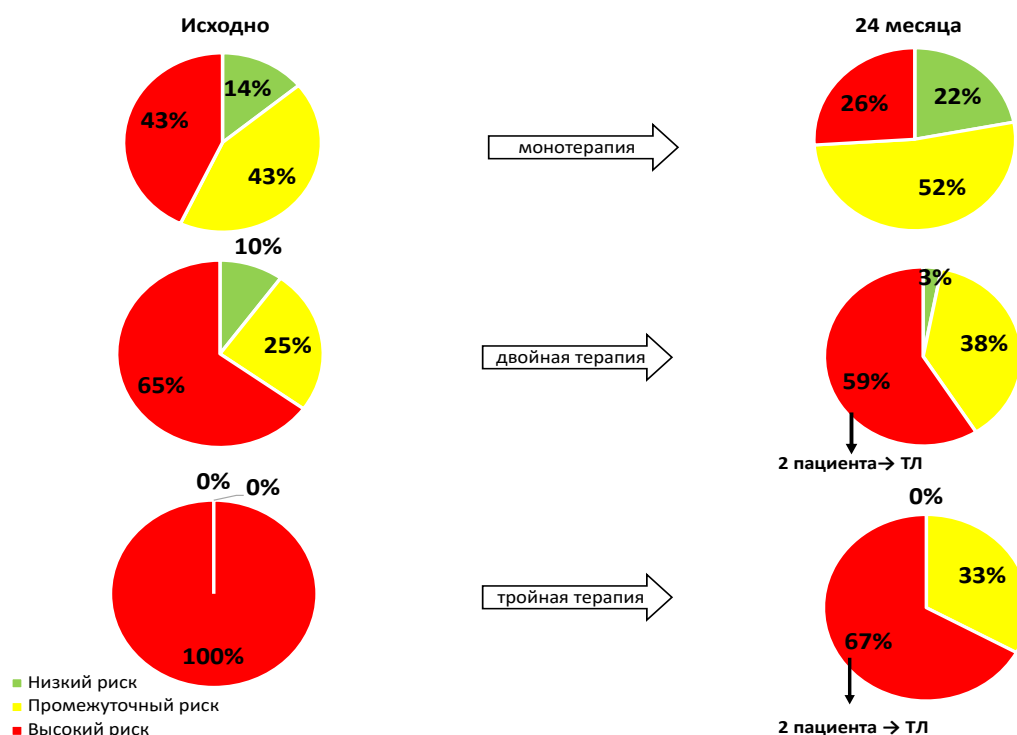


Рис. 6. Оценка риска у пациентов на разных режимах терапии к 24 мес. наблюдения

При анализе результатов длительной терапии было показано, что к 2,5 годам монотерапии у 20% пациентов Δ дистанции в Т6МХ составила -20 м, что

потребовало эскалации ЛАГ-специфической терапии до двойной. К 2,5 годам ЛАГ-специфической терапии процент комбинированной терапии составил 60%.

Общая выживаемость пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ была оценена с помощью кривых Каплана-Майера от момента первого обращения к врачу. Выживаемость группы пациентов с ЛАГ и синдромом Эйзенменгера составила 80,5%, ЛАГ-ВПС и сбросом крови слева направо – 93,5%, резидуальной ЛАГ – 47,9%, ИЛГ – 48%. (Рис. 7).

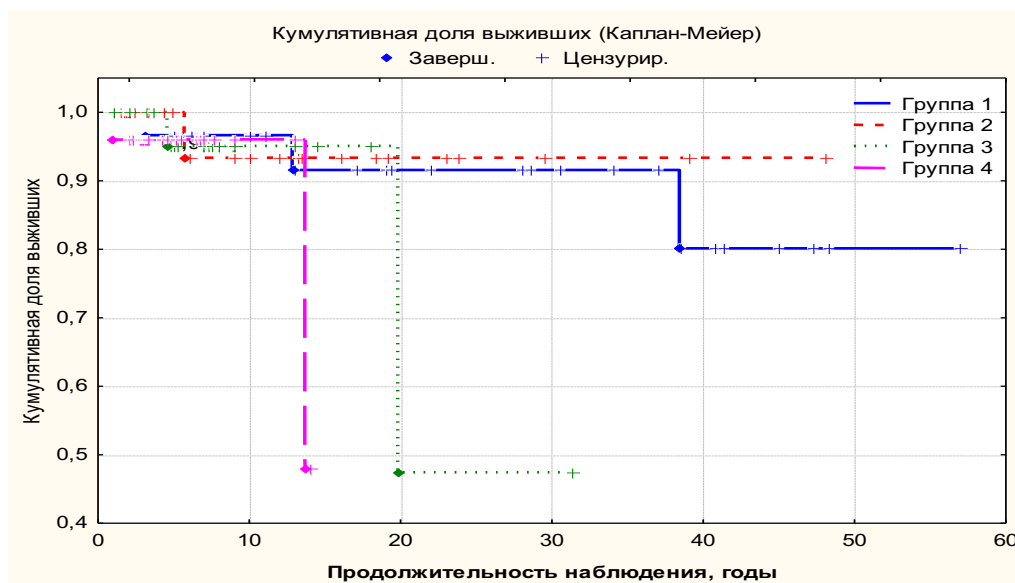


Рис. 7. Общая выживаемость пациентов ЛАГ-ВПС и ИЛГ: группа 1 – ЛАГ с синдромом Эйзенменгера, группа 2 – ЛАГ со сбросом крови слева направо, группа 3 – резидуальная ЛАГ, группа 4 – ИЛГ

Таким образом, больше половины пациентов принадлежало к промежуточному и высокому риску прогрессирования заболевания в течение 1 года. При оценке качества жизни отмечалось снижение физического компонента у пациентов на тройной терапии. Худшую выживаемость имели пациенты с резидуальной ЛАГ и были сопоставимы с группой ИЛГ.

ВЫВОДЫ

1. При сравнительном анализе клинико-демографических особенностей групп ЛАГ-ВПС с сопоставимым функциональным классом установлено, что пациенты с синдромом Эйзенменгера при верификации диагноза в среднем на 10 лет моложе, характеризуются наиболее длительным периодом от начала

симптомов до верификации ЛАГ, более низкой SaO_2 в покое и после нагрузки, наиболее выраженной гипертрофией ПЖ и наибольшими значениями ДЛА и ЛСС.

2. Для пациентов ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо выявлены достоверные корреляционные связи: дистанция в Т6МХ находится в обратной зависимости от ширины правого корня легкого ($r=-0,56$, $p<0,05$); ФК (ВОЗ) коррелирует с СПП ($r=0,51$, $p<0,05$) и рентгенометрическими показателями – индексом Мура ($r=0,84$, $p<0,05$), индексом Люпи ($r=0,53$, $p<0,05$), шириной правого корня легкого ($r=0,64$, $p<0,05$). Для группы резидуальной ЛАГ выявлена достоверная отрицательная корреляционная связь дистанции в Т6МХ с СПП ($r=-0,52$, $p<0,05$).
3. При сравнительном анализе групп ЛАГ-ВПС и ИЛГ установлено, что пациенты с некорректированными ВПС имеют наиболее длительный период до установления диагноза. Пациенты с синдромом Эйзенменгера характеризуются более выраженной гипертрофией ПЖ и высокими значениями ДЛА и ЛСС; пациенты ЛАГ-ВПС со сбросом крови слева направо – наибольшей дилатацией ПЖ и ствола легочной артерии по сравнению с группой ИЛГ.
4. Пиковое потребление кислорода по данным СВЭМ у больных ЛАГ-ВПС надежно коррелирует с дистанцией в Т6МХ ($r=0,64$; $p<0,05$); вентиляционный эквивалент по углекислому газу – с величиной сердечного индекса по данным катетеризации правых отделов сердца ($r=-0,68$; $p<0,05$). Применение показателей СВЭМ обеспечивает увеличение доли больных с высоким и промежуточным риском на 35% и 20%, соответственно, что следует учитывать при выборе начальной специфической терапии.
5. При анализе режимов специфической терапии к 24 месяцу наблюдения доля больных с резидуальной ЛАГ была наибольшей в группе тройной терапии (67%); с синдромом Эйзенменгера (46%) – в группе монотерапии. Общая выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера достоверно лучше, чем при резидуальной ЛАГ (80,5% и 47,9% соответственно).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При установлении диагноза ЛАГ-ВПС целесообразно определять клиническую форму патологии с целью выбора рациональной тактики лечения, основанной на применении шкалы стратификации риска при ЛАГ.
2. Рекомендуется проведение спировелоэргометрии с целью комплексной оценки клинического статуса больных с ЛАГ-ВПС, определения исходного и модифицированного риска клинического ухудшения и летальности.
3. Исходная оценка эндотелина-1 в плазме крови рекомендуется для оценки тяжести состояния пациентов с ЛАГ-ВПС.
4. Пациентам после коррекции системно-легочных шунтов рекомендуется тщательное динамическое наблюдение с проведением ЭхоКГ с целью своевременной диагностики резидуальной ЛАГ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Грацианская С.Е., Архипова О.А., Зорин А.В., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Клинические особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными системно-легочными шунтами. Евразийский кардиологический журнал. – 2017. - № 4. – С. 28-33.
2. Грацианская С.Е., Таран И.Н., Архипова О.А., Валиева З.С., Выборов О.Н., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Особенности различных форм легочной артериальной гипертензии по данным Российского регистра. Евразийский кардиологический журнал. – 2017. - № 3 – С.89.
3. Грацианская С.Е., Архипова О.А., Давыдов А.И., Мартынюк Т.В. , Ананичева Н.А., Белкорей О.С., Чазова И.Е. Клинический случай: возможность оптимизации специфической терапии за счет замены бозентана на мацитентан у пациентки с врожденным пороком сердца и синдромом Эйзенменгера. Евразийский кардиологический журнал. – 2018. - № 1. – С. 72-76.
4. Архипова О.А., Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Оценка эффективности и безопасности первого российского генерического бозентана у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. – 2018. – Т. 15. - № 4. – С. 53-58.
5. Грацианская С.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Сравнительный анализ клинического течения заболевания и прогноза у больных с идиопатической легочной гипертензии и легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца, по данным Национального регистра. Тезисы VI Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия 2018» – 2018. – С. 11.
6. Грацианская С.Е., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Клинический случай пациентки с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с большим дефектом межпредсердной перегородки. Тезисы VI Всероссийского конгресса «Легочная гипертензия 2018» –2018. – С. 17-18.

7. Грацианская С.Е., Валиева З.С., Зорин А.В., Мартынюк Т.В. Клинико-функциональный и гемодинамический профиль пациентов с синдромом Эйзенменгера в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензии, особенности выбора стартовой специфической терапии. Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. - № 3. – С. 29–35.
8. Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В. Сравнительная клиническая характеристика пациентов с различными формами легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца, согласно клинической классификации. Евразийский кардиологический журнал. – 2019. - № 4. – С. 108-114.
9. S. Gratsianskaia, Z. Valieva, I. Taran, T. Martynyuk The role of the cardiopulmonary exercise testing in assessment of the severity of patients with PAH associated with congenital heart disease. European Respiratory Journal. – 2019 – Vol. 54 Issue suppl 63. PA 4759.

Список сокращений

ВПС – врожденный порок сердца	правого желудочка
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии	СВ – сердечный выброс
ДЛА/СДЛА/срДЛА/ДДЛА – давление в легочной артерии/ систолическое ДЛА/ среднее ДЛА/ диастолическое ДЛА	СВЭМ – спирометрия
ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки	СИ – сердечный индекс
ДМПП – дефект межпредсердной перегородки	Т6МХ – тест шестиминутной ходьбы
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия	ТПСПЖ – толщина передней стенки правого желудочка
ИМТ – индекс массы тела	УО – ударный объем
ИЭ – индекс эксцентricности	ФК – функциональный класс
КПОС – катетеризация правых отделов сердца	ЧАДЛВ – частичный аномальный дренаж легочных вен
ЛА – легочная артерия	ЭКГ – электрокардиография
ЛГ/ЛАГ – легочная гипертензия/ легочная артериальная гипертензия	ЭТ-1 – эндотелин-1
ЛАГ-ВПС – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденным пороком сердца	ЭхоКГ – эхокардиография
ЛП – левое предсердие	NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление	Qp/Qs – соотношение легочного и системного кровотока
МРТ – магнитно-резонансная томография	ППП – площадь правого предсердия
МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография	SaO ₂ – сатурация артериальной крови кислородом
НПВ – нижняя полая вена	SvO ₂ – сатурация венозной крови кислородом
ОАП – открытый артериальный проток	TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
ПЖ/ПП – правый желудочек/ правое предсердие	VE/VC _{O2} – вентиляционный эквивалент по углекислому газу
ПЗР ПЖ – передне-задний размер	VO ₂ peak – пиковое потребление кислорода