

Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра

И.Е. Чазова¹, З.С. Валиева¹, С.Н. Наконечников¹, И.Н. Таран^{1,2}, Т.В. Мартынюк¹

¹Отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.А. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», лаборатория реабилитации отделения мультифокального атеросклероза, Кемерово, Россия

Резюме

Цель: провести комплексный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) по данным Российского регистра на момент верификации диагноза, а также изучить особенности лекарственной терапии и ее влияние на прогноз.

Материалы и методы. В ретроспективном исследовании приняли участие 193 больных с ИЛГ и 130 – с неоперабельной ХТЭЛГ в возрасте старше 18 лет. Все больные являлись участниками Российского регистра (www.medibase.pro) в 15 экспертных центрах России в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) и ХТЭЛГ (2016 г.).

Результаты. В рамках данного исследования проанализировано 193 пациента с ИЛГ (31 мужчина и 162 женщины) и 130 – с неоперабельной ХТЭЛГ (40 мужчин и 90 женщин). Пациенты с ХТЭЛГ были старше по сравнению с пациентами с ИЛГ: 52,2 [41,1; 60,6] года и 36,5 [26,8; 36,5] лет соответственно. Период от появления симптомов до подтверждения диагноза ХТЭЛГ составлял в среднем 1,08 [доверительный интервал (ДИ): 0,2; 3,1] года, при ИЛГ – 2,01 [ДИ: 0,6; 4,2] года. Более 80% пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ имели III и IV функциональный класс (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения на момент постановки диагноза против 61% пациентов с ИЛГ.

Заключение. Пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ по сравнению с группой ИЛГ, по данным Российского регистра, старше, характеризуются более тяжелым исходным ФК и частой сопутствующей патологией (артериальная гипертония, хроническая сердечная недостаточность, повышенный индекс массы тела). При сопоставимой степени ЛГ по оценке среднего давления в легочной артерии (срДЛА) при эхокардиографии в группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечалась большая площадь правого предсердия. При оценке параметров центральной гемодинамики при ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения срДЛА и более низкие значения сатурации крови кислородом. В условиях частого применения стартовой комбинированной терапии у 75% пациентов с ХТЭЛГ (у 40% – комбинация риоцигуата и илопроста) 5-летняя выживаемость достигла 93% против 86,5% у пациентов с ИЛГ.

Ключевые слова: идиопатическая легочная гипертензия, неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, риоцигуат, национальный регистр легочной гипертензии.

Для цитирования: Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343

Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry

I.E. Chazova¹, Z.S. Valieva¹, S.N. Nakonechnikov¹, I.N. Taran^{1,2}, T.V. Martynyuk¹

¹National Medical Research Center of Cardiology, Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Moscow, Russia;

²Scientific Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Department of Multifocal Atherosclerosis, laboratory of rehabilitation, Kemerovo, Russia

Aim: to perform the complex analysis of clinical, functional, hemodynamics profile in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) compared to the idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) group at the time of diagnosis verification according to the Russian registry, and to evaluate the features of medical therapy and its influence on prognosis in these patients.

Materials and methods. In the retrospective study 193 patients with IPAH and 130 patients with inoperable CTEPH older than 18 years were included. All included patients were the participants of Russian registry (www.medibase.pro) in 15 Russian expert centers during the period from 01.01.2012 to 31.12.2018 year. The diagnosis was verified according to the algorithm, reflected in the Russian guidelines on diagnosis and treatment of PH and CTEPH (2016 year). The comparison analysis of clinical, functional, hemodynamics parameters in patients with IPAH and inoperable CTEPH was made.

Results. The status of 193 patients with IPAH (32 male and 162 female) and 130 patients with inoperable CTEPH – (40 male and 90 female) was analyzed during the study. The CTEPH patients were older compared to the IPAH patients: 52.2 [41.1; 60.6] and 36.5 [26.8; 36.5]

years, respectively. The median period since symptom occurrence till CTEPH verification was 1.08 [0.2; 3.1] years, in IPAH patients – 2.01 [0.6; 4.2] years. More than 80% of inoperable CTEPH patients had III and IV functional class (FC) according to the World Health Organization classification at the time of diagnosis verification versus 61% of IPAH patients. According to echocardiography the level of mean pulmonary arterial pressure was comparable in two groups of PH patients. However in inoperable CTEPH patients the right atrial area was larger. The significantly higher value of mean pulmonary arterial pressure and lower value oxygen saturation of arterial blood according to the right heart catheterization were revealed. The 5-year survival in CTEPH patients, receiving initial dual combination therapy in 75% cases (in 40% – combination of riociguat and iloprost) was 93% versus 86.5% in patients with IPAH.

Conclusion: It was revealed, that inoperable CTEPH patients were significantly older with severe functional and hemodynamics status at the time of diagnosis verification, although with higher level of 5-year survival compared to the IPAH patients according to the Russian registry.

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, riociguat, cardiopulmonary exercise test, national registry of pulmonary hypertension.

For citation: Chazova I.E., Valieva Z.S., Nakonechnikov S.N., et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Therapeutic Archive*. 2019; 91 (9): 77–87. DOI: 10.26442/00403660.2019.09.000343

АГ – артериальная гипертония
 АРЭ – антагонисты рецепторов эндотелина
 АФС – антифосфолипидный синдром
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
 ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
 ДИ – доверительный интервал
 ДТ6МХ – дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
 ИЛГ – идиопатическая легочная гипертония
 ИМТ – индекс массы тела
 ИФДЭ-5 – ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5
 КТИ – кардиоторакальный индекс
 КПОС – катетеризация правых отделов сердца
 ЛА – легочная артерия
 ЛАГ – легочная артериальная гипертония
 ЛГ – легочная гипертония
 ЛЖ – левый желудочек
 ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
 ОФП – острая фармакологическая проба
 ПЖ – правый желудочек
 ПЦ – простагландин
 рГЦ – растворимая гуанилатциклаза
 РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

СВЭМ – спирометрия
 СИ – сердечный индекс
 СОЭ – скорость оседания эритроцитов
 СРБ – С-реактивный белок
 срДЛА – среднее давление в легочной артерии
 срДПП – среднее давление в правом предсердии
 ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭЭ – тромбэндартерэктомия
 ФК – функциональный класс
 ХСН – хроническая сердечная недостаточность
 ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности
 ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности
 ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертония
 ЭхоКГ – эхокардиография
 NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
 NO – оксид азота
 SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
 SPP – площадь правого предсердия
 VE/VCO₂ slope – вентиляционный эквивалент по углекислому газу
 VO₂ peak – пиковое потребление кислорода

В спектре различных форм легочной гипертонии (ЛГ) согласно клинической классификации особое место занимают две группы – легочная артериальная гипертония (ЛАГ; группа I) и хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ; группа IV). В эру современной патогенетической терапии удалось значительно улучшить прогноз пациентов с ЛАГ. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ) или ЛАГ неизвестной этиологии – это тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы, которое является эталонной формой группы I. Пациенты с этой патологией составляли не менее 50% в популяции рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), доказавших клиническую эффективность новых лекарственных препаратов [1, 2]. ЛАГ-специфическая терапия воздействует на три патогенетические мишени – это активация системы эндотелина-1, дефицит эндогенного простагландина (ПЦ) и оксида азота (NO). Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), стабильные аналоги ПЦ, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ) способны замедлить темпы прогрессирования заболевания, улучшить функциональные возможности и прогноз больных [1, 2].

ХТЭЛГ представляет собой особую, потенциально излечимую патологию с помощью хирургического лечения – операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Решение об операбельности основывается на тщательном анализе данных инвазивной диагностики, мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии и скинтиграфии легких, что позволяет оценить анатомические характеристики тромбоэмболического поражения и возможные риски вмешательства. У большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается значительный регресс ЛГ с достижением нормальных уровней гемодинамических параметров у боль-

Сведения об авторах:

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, проф., д.м.н., директор Института клинической кардиологии, руководитель отд. гипертонии НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Наконецников Сергей Николаевич – д.м.н., генеральный директор РМОАГ, проф. каф. кардиологии фак-та ДПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

Таран Ирина Николаевна – аспирант отд. легочной гипертонии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; м.н.с. лаб. реабилитации отд. мультифокального атеросклероза ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., руководитель отд. легочной гипертонии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России; проф. каф. кардиологии фак-та ДПО Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова

ХТЭЛГ представляет собой особую, потенциально излечимую патологию с помощью хирургического лечения – операции легочной тромбэндартерэктомии (ТЭЭ). Решение об операбельности основывается на тщательном анализе данных инвазивной диагностики, мультиспиральной компьютерной ангиопульмонографии и скинтиграфии легких, что позволяет оценить анатомические характеристики тромбоэмболического поражения и возможные риски вмешательства. У большинства пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечается значительный регресс ЛГ с достижением нормальных уровней гемодинамических параметров у боль-

Контактная информация:

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., н.с. отд. легочной гипертонии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, тел.: 8(495)414-68-33, e-mail: v.zarina.v@gmail.com

шинства больных. Клиническое улучшение продолжается в течение полугода после хирургического лечения. В отделенном периоде 5-летняя выживаемость составляет 88–90% [3, 4]. Однако по результатам Европейского регистра операбельными являются примерно 60% пациентов. В патогенезе неоперабельных форм важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, когда включаются характерные для ЛАГ патофизиологические механизмы. В последнее десятилетие возросла роль баллонной ангиопластики легочных артерий в случае невозможности ТЭЭ или сохранения ЛГ после операции. Баллонная ангиопластика представляет собой эндоваскулярное вмешательство, при котором проводится поэтапная дилатация пораженного сегмента легочной артерии под контролем ангиопульмонографии.

Патогенетическая терапия, применяемая при ЛАГ, у пациентов с ХТЭЛГ не может заменить хирургическое вмешательство, однако играет важную роль в неоперабельных случаях или при остаточной ЛГ (резидуальная/персистирующая форма) после ТЭЭ, а также в случае отказа больных от предложенного оперативного лечения.

Вместе с тем не все классы ЛАГ-специфической терапии доказали клиническую эффективность при неоперабельных формах ХТЭЛГ. В нашей стране с 2014 г. для лечения не только ЛАГ, но и неоперабельной, резидуальной/персистирующей формы ХТЭЛГ одобрен риоцигуат [2, 5, 6]. Возможности применения этого препарата для лечения пациентов с неоперабельной или персистирующей/резидуальной формой ХТЭЛГ основываются на результатах РКИ CHEST-1 и открытого длительного исследования CHEST-2. Помимо убедительных данных в плане улучшения дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ; первичная конечная точка), препарат позитивно влиял на вторичные конечные точки [функциональный класс (ФК), ключевые гемодинамические параметры, N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)] [7–9]. Таким образом, внедрение риоцигуата в клиническую практику можно назвать настоящим прорывом в лечении пациентов с ХТЭЛГ, которым невозможно провести ТЭЭ [7–9].

Илопрост – единственный зарегистрированный в нашей стране препарат в ингаляционной форме, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ [1, 10].

При этом важно отметить, что современная терапия пациентов с ЛАГ направлена на достижение целей лечения, которые включают достижение ФК I или II по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нормализацию размеров правых отделов сердца согласно трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ)/магнитно-резонансной томографии [площадь правого предсердия (СПП) <18 см², отсутствие жидкости в перикарде], снижение среднего давления в правом предсердии (срДПП) <8 мм рт. ст. и повышение сердечного индекса (СИ) $\geq 2,5$ л/мин/м² [по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС)], ДТ6МХ более 440 м, значение пикового потребления кислорода (VO₂peak) >15 мл/мин/кг и вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO₂ slope) <36 мл/мин/кг согласно данным спирометрии (СВЭМ), нормальные значения NT-proBNP и др. [11]. В то же время для пациентов с ХТЭЛГ на настоящий момент не разработаны определенные цели лечения и затруднена стратификация риска летального исхода с помощью вышеуказанных параметров. Существуют лишь единичные работы по оценке стратификации риска летального исхода у пациентов с ХТЭЛГ, получающих медикаментозное лечение, в которых продемонстрирована возмож-

ность применения шкалы стратификации риска, предложенной в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. как для оценки исходного статуса пациентов с ХТЭЛГ, так и для анализа динамики на фоне проводимого лечения [6].

Важно отметить, что сходство клинической симптоматики у пациентов с дистальным типом ХТЭЛГ и ИЛГ часто приводит к поздней диагностике заболевания – при достижении ФК III или IV (ВОЗ) и развитии тяжелой правожелудочковой недостаточности. Поэтому **целью** настоящего исследования явилось проведение комплексного анализа показателей клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ по данным Российского регистра на момент верификации диагноза, а также изучение особенностей лекарственной терапии и ее влияние на прогноз.

Материалы и методы

В период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. в базу данных регистра включено 197 пациентов с ИЛГ и 205 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в возрасте старше 18 лет. Все больные являлись участниками Российского регистра в 15 экспертных центрах России в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. Доступ осуществляется через интернет на сайте www.medibase.pro с использованием индивидуального логина и пароля.

В рамках настоящего исследования проанализированы данные 193 пациентов с ИЛГ (31 мужчина и 162 женщины) и 130 – с неоперабельной ХТЭЛГ (40 мужчин и 90 женщин), у которых осуществлялось качественное динамическое наблюдение с ежегодными госпитализациями и получены надежные сведения о достаточной приверженности к проводимой патогенетической терапии. Пациенты с потенциально возможным проведением баллонной ангиопластики легочных артерий, а также больные после ТЭЭ (с резидуальной/персистирующей ЛГ) из ретроспективного исследования исключались.

В анализ включены пациенты с ИЛГ с отрицательной острой фармакологической пробой (ОФП) и «классической» неоперабельной формой ХТЭЛГ. Статус операбельности пациентов с ХТЭЛГ оценивался экспертной комиссией в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгеноэндоваскулярного хирурга, пульмонолога.

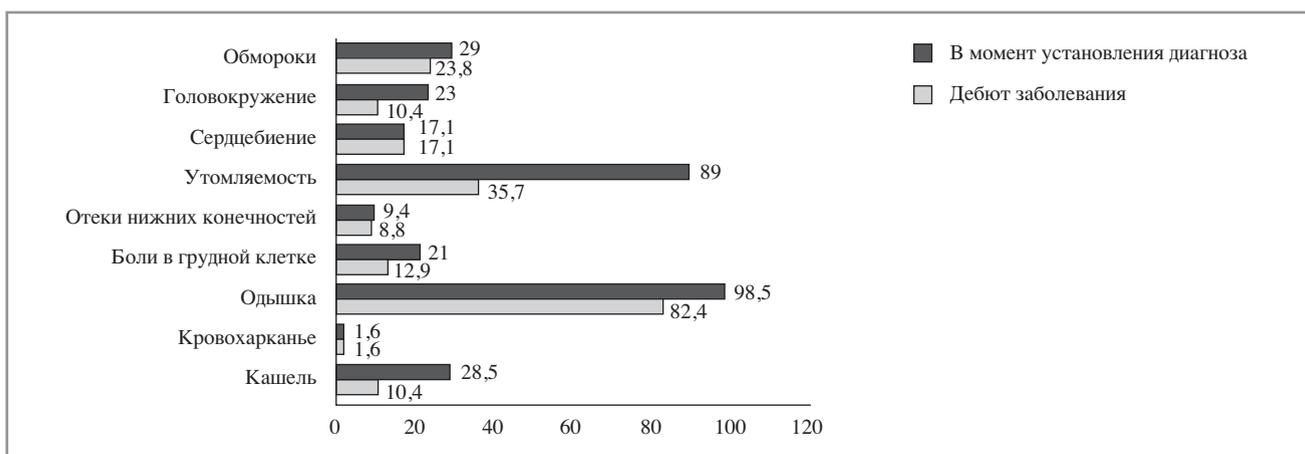
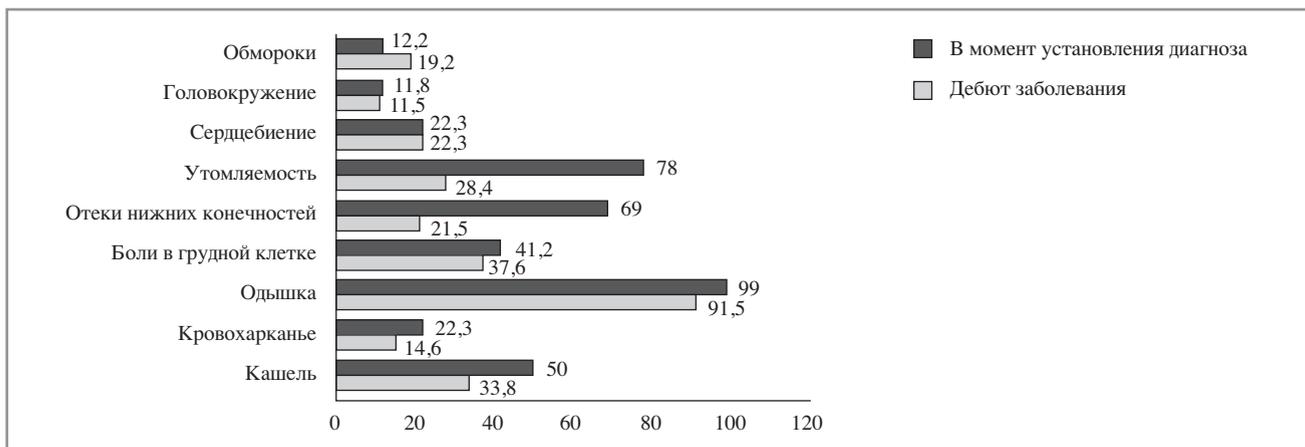
Основной причиной неоперабельности был дистальный тип поражения (90,7%), значительное повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) >1500 дин·с·см⁻⁵ отмечалось в 7% случаев, в 2,3% проведение ТЭЭ не представлялось возможным из-за тяжелой сопутствующей патологии.

Диагноз ИЛГ и ХТЭЛГ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ и ХТЭЛГ (2016 г.) [1, 2, 11]. Трансторакальная ЭхоКГ проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США). Для регистрации изображений в 2D-режиме использовался датчик M5S-D, для регистрации изображений в 3D-режиме использовался датчик 4V-D. КПОС для пациентов с ИЛГ дополнялась проведением ОФП с ингаляционным оксидом азота 20–40 ppm или ингаляционным илопростом 10 мкг – 1 мл в течение 5 мин и селективной ангиопульмонографией для пациентов с ХТЭЛГ. Функциональный статус оценивался с помощью ДТ6МХ. Данные СВЭМ, заявленные для стратификации риска пациентов, в нашем исследовании не анализировались, в связи с тем, что исследование проводилось менее чем у 10% больных ХТЭЛГ из-за низкого функционального статуса и тяжести состояния.

Таблица 1. Демографическая характеристика пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
Возраст на момент дебюта симптомов, годы	32,0 [21,0; 46,5]	46,5 [39,0; 55,0]	0,00001*
Возраст на момент установления диагноза, годы	36,5 [26,8; 36,5]	52,2 [41,1; 60,6]	0,00001*
Пол, м/ж, n (%)	31 (16,15)/162 (83,85)	40 (30,77)/90 (69,23)	0,0019*
ИМТ, кг/м ²	25,2 [14,6; 46,4]	28,4 [18; 65]	0,0001*
АГ, n (%)	14,5 (28)	48,6 (63,2)	0,0001*
ХСН, n (%)	44 (23)	105 (81)	0,0001*
Время с момента появления жалоб до установления диагноза, годы	2,01 [0,6; 4,2]	1,08 [0,2; 3,1]	0,0006*

Примечание. *Статистически значимо различающиеся показатели. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения.

**Рис. 1. Частота жалоб (в %) в дебюте заболевания и к моменту установления диагноза у пациентов с ИЛГ.****Рис. 2. Частота жалоб (в %) в дебюте заболевания и к моменту установления диагноза у пациентов с ХТЭЛГ.**

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы STATISTICA 10,0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% процентилей. Использовались следующие статистические методы для оценки полученных результатов: U-тест Манна–Уитни, анализ статистической значимости различий признака в независимых и зависимых выборках с использованием t-критерия Стьюдента, тест по критерию χ^2 , точный тест Фишера, критерий Фридмана. Функции выживаемости рассчитывали с использованием метода Каплана–Майера, результаты представлены в виде графиков с указанием 95% доверительных областей для вероятности выживаемости. Сравнение выживаемости групп выполняли log-rank тестом.

Результаты

При анализе демографического статуса пациентов в зависимости от этиологии ЛГ выявлено, что в дебюте заболевания и на момент верификации диагноза пациенты с ХТЭЛГ были достоверно старше (46,5 [ДИ: 39,0; 55,0] лет и 52,2 [ДИ: 41,1; 60,6] года соответственно) при сравнении с пациентами с ИЛГ (32,0 [ДИ: 21,0; 46,5] года и 46,5 [ДИ: 39,0; 55,0] лет соответственно; **табл. 1**). Женщины преобладали в обеих группах ЛГ, вместе с тем среди пациентов с ИЛГ наблюдалась максимальная доля женщин (83,85% против 69,23% в группе ХТЭЛГ; $p=0,0019$).

Период времени от дебюта симптомов до верификации диагноза ИЛГ был достоверным дольше: в среднем для уста-

новления диагноза требовалось 2,01 года, тогда как у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в среднем через 1,08 года уже выставлялся правильный диагноз (см. табл. 1).

При анализе симптомов дебюта заболевания и к моменту установления диагноза наиболее частой жалобой больных являлась одышка (82,4% – при ИЛГ и 91,5% – при неоперабельной ХТЭЛГ). Обмороки и утомляемость в дебюте заболевания достоверно чаще выявлялись у пациентов с ИЛГ – в 35,7% случаев (рис. 1, 2). К моменту установления диагноза отмечалось значительное прогрессирование частоты жалоб на кашель (с 10,4 до 28,5%), одышки (с 82,4 до 98,5%), болей в грудной клетке (с 12,9 до 21%), утомляемости (с 35,7 до 89%), головокружения (с 10,4 до 23%), обмороки (с 23,8 до 29%; см. рис. 1, 2).

У пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ помимо одышки наиболее частыми симптомами были кашель (21,8%), кровохарканье (9,4%), боли в грудной клетке (24,2%; см. рис. 2). Следует отметить, что к моменту установления диагноза у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ жалобы на отеки нижних конечностей увеличились с 21,5 до 69%. Жалобы на кашель к моменту установления диагноза предъявляли 50% больных с ХТЭЛГ, отмечалось прогрессирование частоты жалоб на кровохарканье с 14,6 до 22,3%, на утомляемость с 28,4 до 78%; жалобы на одышку в момент установления диагноза отмечали 99% больных ХТЭЛГ (см. рис. 2).

При оценке профиля сопутствующей патологии на момент установления диагноза отмечено, что пациенты в группе ХТЭЛГ имели более высокий индекс массы тела (ИМТ) в сравнении с группой ИЛГ (28,4 [18; 65] кг/м² против 25,2 [14,6; 46,4] кг/м², $p=0,0001$). Частота выявления артериальной гипертонии (АГ) была выше в группе ХТЭЛГ (63,2% против 28% в группе ИЛГ; $p=0,0001$). Среди пациентов с ХТЭЛГ достоверно чаще наблюдались признаки ХСН (81% против 23% в группе ИЛГ; см. табл. 1).

При анализе факторов риска и клинически ассоциированных состояний обнаружено, что дебют заболевания у ряда пациенток приходился на период беременности, особенно в III триместре. При этом связь дебюта заболевания с беременностью чаще выявлялась у пациенток с ИЛГ (17,8%; табл. 2). В то время как у пациентов с ХТЭЛГ основными факторами риска развития заболевания были тромбозы вен нижних конечностей (38%), наличие антифосфолипидного синдрома (АФС; 9,4%), наследственных тромбофилий (25%), онкологического процесса в анамнезе (7%) и спленэктомия у 1 пациента (см. табл. 2).

При оценке функционального статуса на момент установления диагноза отмечено, что в группе ХТЭЛГ преобладали пациенты с более низким ФК – IV (ВОЗ), отмечалась тенденция к более низкой SpO₂ в покое. По ДТ6МХ отмечалась тенденция к более низкой средней дистанции в группе ХТЭЛГ ($p=0,006$; рис. 3, 4).

Рентгенография органов грудной клетки выполняется на начальном этапе диагностики ЛГ и в комплексе с другими методами дает необходимые ключи к оценке клинического состояния больного, незаменима при динамическом наблюдении. По данным рентгенографии органов грудной клетки наиболее часто оценивались такие рентгенометрические параметры, как измерение ширины правого корня легочной артерии, коэффициенты Мура (процентное соотношение расстояния от самой удаленной точки дуги легочной артерии до средней линии тел позвонков к левому поперечнику грудной клетки) и Люпи (процентное соотношение суммы расстояний от средней линии до первого деления правой и левой легочных артерий к диаметру грудной клетки) и кардиоторакальный индекс (КТИ; процентное соотношение ширины сердца в поперечнике к ширине грудной

Таблица 2. Оценка факторов риска пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ [n (%)]

Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
Тромбозы нижних конечностей	1 (0,52)	49,4 (38)	0,0000*
АФС	2 (1,04)	12,2 (9,4)	0,0000*
Тромбофилия	4,4 (2,27)	33 (25)	0,0000*
Спленэктомия	0 (0)	1 (0,8)	0,0002*
Онкологические заболевания в анамнезе	1 (0,52)	9,1 (7)	0,0005*
Прием КОК	68 (35,4)	57,2 (44)	0,20270
Связь начала с беременностью	34 (17,8)	8,2 (6,3)	0,03893*

Примечание. КОК – комбинированные оральные контрацептивы; *статистически значимо различающиеся показатели.

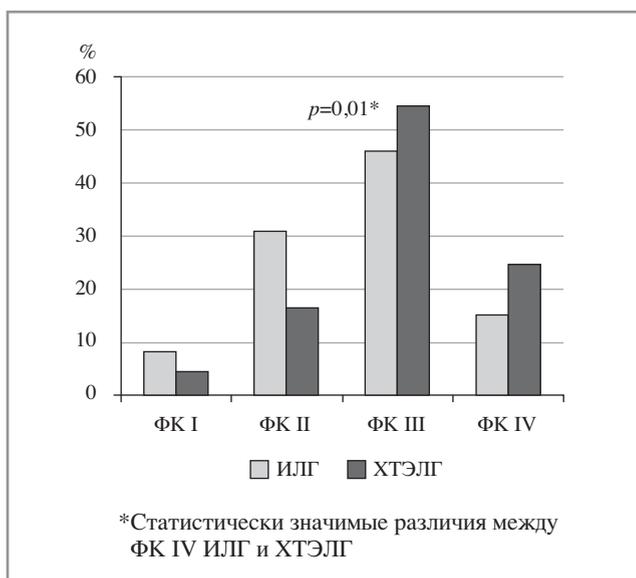


Рис. 3. ФК пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

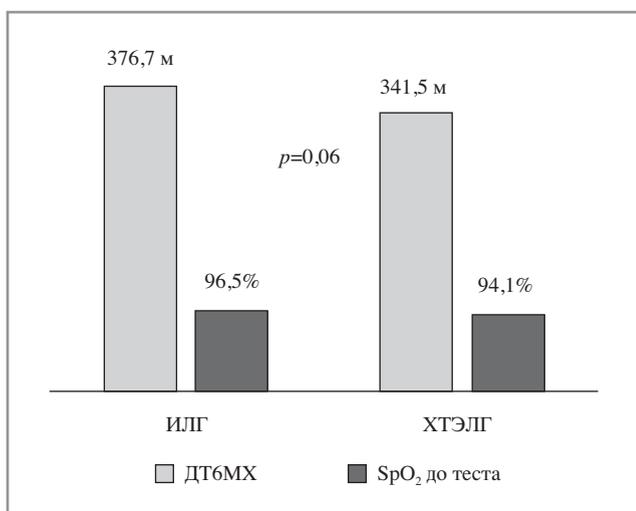
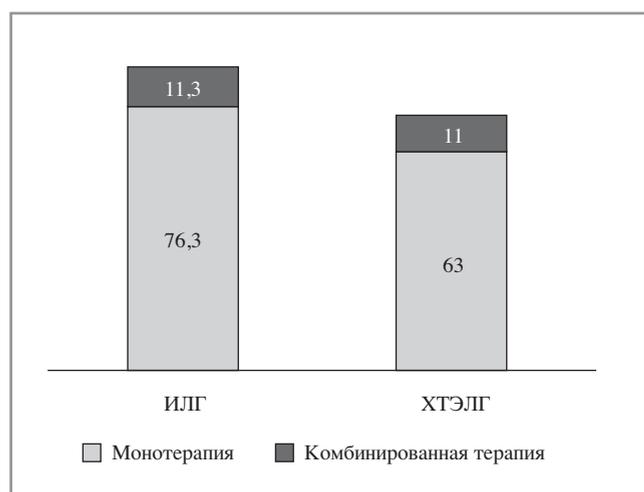


Рис. 4. ДТ6МХ и SpO₂ в покое у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

Таблица 3. Рентгенография органов грудной клетки у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

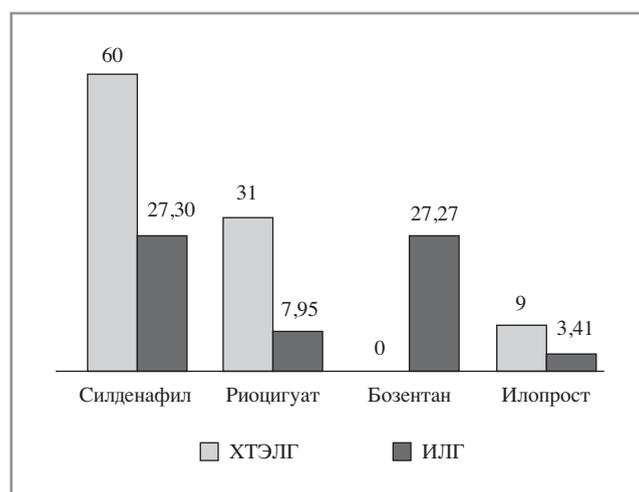
Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
Ширина правого корня ЛА, см	2,0 [1,2; 9]	1,8 [1,6; 2,1]	0,16
Коэффициент Мура, %	36,2 [21; 53]	34,0 [30,0; 38,0]	0,055
Коэффициент Люпи, %	35,7 [29; 50]	35,0 [33,0; 37,0]	0,25
КТИ, %	51,5 [38; 71]	51,0 [48; 57,0]	0,14

Примечание. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения.

**Рис. 5. Распределение (в %) применяемой ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.**

клетки). По нашим данным, достоверных различий в рентгенологических параметрах между группой ИЛГ и ХТЭЛГ не выявлено, однако отмечалась тенденция к более высокому значению коэффициента Мура в группе ИЛГ (табл. 3).

При оценке структурно-функционального состояния сердца у всех пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ отмечалась характерная эхокардиографическая картина: гипертрофия и дилатация правого желудочка (ПЖ) с признаками его перегрузки объемом и давлением, уменьшение объема левого желудочка (ЛЖ), дилатация ствола легочной артерии (ЛА) и ее ветвей. Выявлены достоверно более высокие значения СПП у больных с неоперабельной ХТЭЛГ (24 [19,5; 30] см²) при сравнении с пациентами с ИЛГ (21,3 [18,0; 26,7] см²). В остальном достоверных различий между группами ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ не выявлено (табл. 4).

**Рис. 6. Частота назначения (в %) ЛАГ-специфической терапии в режиме монотерапии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.****Таблица 4. Показатели ЭхоКГ у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ**

Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
СПП, см ²	21,3 [18,0; 26,7]	24 [19,5; 30]	0,007*
ПЗР ПЖ, см	3,7 [3,2; 4,3]	3,75 [3,2; 4,3]	0,079
КДО ПЖ, мл 3D ЭхоКГ	126,0 [91; 153]	129,5 [94,0; 146]	0,087
КСО ПЖ, мл 3D ЭхоКГ	82,0 [51,0; 104,0]	85,0 [64,0; 108,0]	0,23
TAPSE, см	1,4 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,5]	0,12
Фракционное изменение площади ПЖ, %	26,2 [23,8; 29,0]	24,7 [22,4; 29,0]	0,36
Фракция выброса ПЖ, %	33,0 [26,0; 40,0]	31,0 [25,0; 36,0]	0,12
Ао, см	3,1 [2,8; 3,3]	3,5 [2,7; 4,9]	0,00062*
ЛП, см	3,3 [2,95; 3,7]	3,7 [3,4; 4,0]	0,0000*
КДР ЛЖ, см	4,0 [3,4; 4,5]	4,3 [3,9; 4,6]	0,000004*
ТМЖП, см	0,9 [0,85; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	0,000000*
Ствол ЛА, см	3,2 [2,9; 3,7]	3,1 [2,9; 3,4]	0,25
ПЛА, см	2,1 [1,9; 2,5]	2,2 [2,0; 2,4]	0,14
ЛЛА, см	2,0 [1,8; 2,3]	2,2 [2,0; 2,4]	0,15
СДЛА, мм рт. ст.	85 [68,0; 102,0]	85 [72; 100]	0,94

Примечание. *Статистически значимо различающиеся показатели. Данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартилей распределения. Ао – аорта, ЛП – левое предсердие, КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер левого желудочка, ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки, ПЗР ПЖ – переднезадний размер правого желудочка, ТПСРПЖ – толщина передней стенки правого желудочка, ПЛА – правая легочная артерия, ЛЛА – левая легочная артерия, СДЛА – систолическое давление в легочной артерии, КДО – конечно-диастолический объем, КСО – конечно-систолический объем, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).

По данным КПОС у всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ [срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) < 15 мм рт. ст.]. При исследовании параметров центральной гемодинамики у пациентов с ИЛГ выявлены достоверно более высокие значения срДЛА ($56,2 \pm 13,5$ мм рт. ст. против $51,3 \pm 12,8$ мм рт. ст.), в то время как в группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечались достоверно более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом (SaO_2 ; $91,9 \pm 4,9\%$) при сравнении с пациентами с ИЛГ ($94,6 \pm 5,2\%$; табл. 5).

По данным биохимического анализа крови в группе больных с неоперабельной ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения уровня креатинина, мочевины, калия, С-реактивного белка (СРБ), а также повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ). В дополнение к этому у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ выявлены более высокие значения фибриногена и Д-димера в пределах нормальных значений (табл. 6).

У пациентов с ИЛГ отмечали в клиническом анализе крови достоверно более высокие значения уровня гемоглобина, гематокрита, эритроцитов в пределах нормальных значений по сравнению с больными неоперабельной ХТЭЛГ (см. табл. 6).

Следует отметить, что при анализе биомаркеров крови не наблюдалось достоверного различия между уровнем NT-proBNP у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

При анализе особенностей патогенетической терапии у пациентов с ИЛГ выявлено, что ЛАГ-специфическую терапию получали 67 (76,3%) пациентов, чаще в режиме монотерапии – 88,6%. Большая часть пациентов получали

Таблица 5. Показатели катетеризации правых отделов сердца у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
СДЛА, мм рт. ст.	89,3 \pm 24,1	89,3 \pm 21,3	0,94
срДЛА, мм рт. ст.	56,2 \pm 13,5	51,3 \pm 12,8	0,03*
срДПП, мм рт. ст.	6,3 \pm 4,3	6,9 \pm 4,1	0,4
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,1 \pm 3,2	6,4 \pm 9,1	0,87
СВ, л/мин	3,5 \pm 1,04	3,5 \pm 0,8	0,74
СИ, л/мин/м ²	2,02 \pm 0,6	1,9 \pm 0,45	0,65
ЛСС, дин \times с \times см ⁻⁵	1242,9 \pm 583	1071,8 \pm 473	0,19
SvO ₂ , %	57,9 \pm 9,8	57,7 \pm 7,9	0,92
SaO ₂ , %	94,6 \pm 5,2	91,9 \pm 4,9	0,004*

Примечание. *Статистически значимо различающиеся показатели. СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; СВ – сердечный выброс, SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови, SaO₂ – насыщение кислородом крови.

силденафил (27,3%) или бозентан (27,3%), риоцигуат получали 7,95% пациентов, ингаляционный илопрост – 3,41% (рис. 5, 6).

Комбинированную ЛАГ-специфическую терапию в общей сложности получали 10 (11,3%) пациентов, причем 95% больных ИЛГ в режиме последовательной комбинированной терапии. Наиболее часто использовалась комбинация бозентана и силденафила (24%; см. рис. 5, 7).

Таблица 6. Лабораторные показатели пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ

Показатель	Группа ИЛГ (n=193)	Группа ХТЭЛГ (n=130)	p
Калий, ммоль/л	4,66 \pm 0,50	4,86 \pm 0,53	0,002084*
Натрий, ммоль/л	141,66 \pm 10,67	141,85 \pm 3,85	0,858077
Креатинин, мкмоль/л	82,59 \pm 17,82	92,27 \pm 23,85	0,000190*
Железо, мкмоль/л	20,34 \pm 16,60	11,94 \pm 8,03	0,074356
Мочевая кислота, мкмоль/л	373,72 \pm 139,34	408,42 \pm 144,72	0,167834
Мочевина, ммоль/л	5,86 \pm 1,85	7,46 \pm 3,29	0,000055*
Билирубин общий, мкмоль/л	23,41 \pm 14,08	22,44 \pm 12,45	0,567988
Глюкоза, ммоль/л	5,19 \pm 1,13	5,46 \pm 1,29	0,073753
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,84 \pm 0,86	2,93 \pm 1,16	0,607655
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,25 \pm 0,36	1,27 \pm 0,41	0,681435
ХС, ммоль/л	4,66 \pm 1,02	4,71 \pm 1,33	0,747648
С-реактивный белок, мг/дл	0,16 [0,07; 0,46]	0,52 [0,29; 1,97]	0,001821*
Триглицериды, ммоль/л	1,31 \pm 0,67	1,40 \pm 0,74	0,271480
Гемоглобин, г/дл	14,88 \pm 2,11	14,25 \pm 2,45	0,027488*
Гематокрит, %	44,49 \pm 6,32	41,94 \pm 8,84	0,008303*
Эритроциты, 10 ⁻¹² /л	5,16 \pm 0,79	4,92 \pm 0,71	0,013005*
Лейкоциты, 10 ⁻⁹ /л	7,34 \pm 1,97	7,47 \pm 2,00	0,592427
Тромбоциты, 10 ⁻⁹ /л	219,21 \pm 73,59	254,15 \pm 116,16	0,002977*
Тромбокрит, %	0,20 \pm 0,06	0,20 \pm 0,07	0,680049
СОЭ, мм/ч	9,81 \pm 14,59	15,32 \pm 21,61	0,015864*
Фибриноген, г/л	3,01 \pm 0,62	3,39 \pm 0,78	0,003853*
Д-димер, мкг/мл	0,22 [0,12; 0,32]	0,365 [0,2; 1,2]	0,000650*
NT-proBNP, пг/мл	1170 [271; 4522]	1712 [975; 3093]	0,0961665

Примечание. *Статистически значимо различающиеся показатели. ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

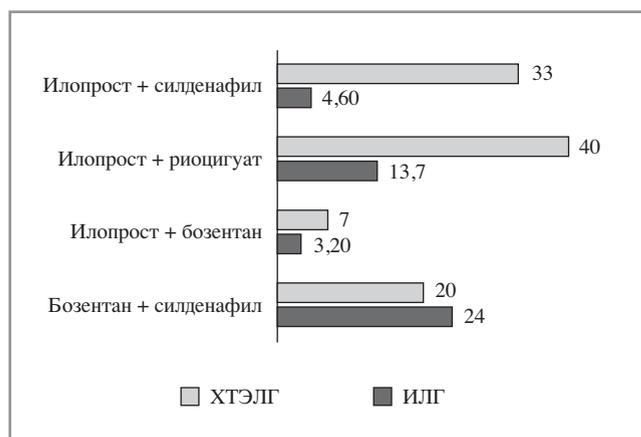


Рис. 7. Частота назначения (в %) ЛАГ-специфической терапии в режиме комбинированной терапии у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ.

При анализе лекарственной терапии у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что ЛАГ-специфическую терапию получали 82 (63%) пациента, причем большинство (82%) в составе монотерапии. Силденафил назначался в 60% случаев, пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ получали риоцигуат (31%) и илопрост (9%) чаще, чем пациенты с ИЛГ (см. рис. 5, 6).

Комбинированная терапия в группе неоперабельной ХТЭЛГ назначалась также в 11% случаев, но в 75% – в режиме стартовой комбинированной терапии. Наиболее часто назначалась комбинация ингаляционного илопроста и риоцигуата (40%; см. рис. 5, 7).

При оценке 1-годовой, 3-летней и 5-летней выживаемости с использованием метода Каплана–Мейера выявлено, что выживаемость пациентов с ИЛГ составила 95, 90 и 86,5% к 1-му, 3-му и 5-му годам наблюдения соответственно (рис. 8, а). Выживаемость больных с ХТЭЛГ к первому году наблюдения составила 98%, к 3-му – 96%, к 5-му – 93% (рис. 8, б).

Обсуждение

В спектре различных форм ЛГ особое место занимают ИЛГ как эталонная форма ЛАГ и ХТЭЛГ. В патогенезе неоперабельных форм ХТЭЛГ важную роль играет дистальная васкулопатия за счет дисфункции эндотелия, когда включаются характерные для ИЛГ патофизиологические механизмы [1, 11]. ХТЭЛГ представляет собой особую, потенциально излечимую патологию с помощью хирургического лечения – операции ТЭЭ. Патогенетическая терапия направлена на улучшение клинического состояния, переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей, замедление темпов прогрессирования заболевания, улучшения прогноза. Однако у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ имеется очевидный дефицит доказательной базы. За последние 10–15 лет проведено несколько пилотных и РКИ, которые продемонстрировали возможность различных ЛАГ-специфических препаратов улучшить толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамические параметры у лиц с неоперабельной формой ХТЭЛГ [1, 6].

В настоящее время в качестве препарата первой линии для терапии неоперабельных и резидуальных форм ХТЭЛГ рассматривается единственный официально одобренный препарат из класса стимуляторов рГЦ риоцигуат, что основано на доказательной базе РКИ CHEST-1 и длительного исследования CHEST-2 [7–9].

Цели успешного лечения и прогноз больных достигаются только в том случае, если правильный диагноз установлен на ранних стадиях заболевания. Поэтому целью работы стало проведение комплексного анализа клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ в сравнении с группой ИЛГ по данным Российского регистра на момент верификации диагноза.

В рамках данного исследования проанализированы данные обследования 193 пациентов с ИЛГ и 130 – с неоперабельной ХТЭЛГ. Все пациенты являлись участниками Российского регистра (www.medibase.pro) в 15 экспертных центрах России в период с 01.01.2012 по 31.12.2018 г. Следует подчеркнуть, что в анализ вошли только пациенты с ИЛГ с отрицательной ОФП и больные с неоперабельной формой ХТЭЛГ, с обязательным качественным динамическим контролем – ежегодными госпитализациями и с оптимальной приверженностью к терапии. Исключались пациенты с потенциально возможным проведением баллонной ангиопластики легочных артерий, пациенты после ТЭЭ (с резидуальной/персистирующей ЛГ).

В нашем исследовании средний возраст у пациентов с ИЛГ на момент дебюта заболевания составил 36,5 [ДИ: 26,8; 36,5] года. Дебют и верификация диагноза у пациентов с ИЛГ еще в конце XX века по данным проспективного исследования НИИ приходились на средний возраст 36 лет (8% пациентов были моложе 20 лет, 9% пациентов – старше 60 лет) [14]. Однако за последнее время в западных странах значимо увеличился возраст пациентов с ИЛГ и на момент дебюта заболевания средний возраст составляет >65 лет [12–14].

По данным международного регистра пациентов с ХТЭЛГ (27 центров ЛГ в 16 странах, $n=679$), медиана возраста пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза составила 63 (ДИ: 51; 72) года [15, 16]. В то же время, согласно нашим данным, средний возраст пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ на момент верификации диагноза составлял 46,5 (ДИ: 39,0; 55,0) года.

Таким образом, у российских пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ, по данным Российского регистра, диагноз устанавливался в более молодом возрасте по сравнению с данными зарубежных авторов.

В обеих группах преобладали женщины, вместе с тем среди пациентов с ИЛГ наблюдалась максимальная доля (83,85% против 69,23% в группе ХТЭЛГ). Согласно данным регистра НИИ, около 59% среди пациентов с ИЛГ составляли женщины. В то же время ХТЭЛГ возникает одинаково часто у лиц мужского и женского пола [17, 18].

На момент дебюта заболевания у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ наиболее частыми жалобами были одышка (91,5%), боли в грудной клетке (37,6%), кашель (33,8%), отеки (21,5%), кровохарканье (14,6%), что соответствует данным литературы [19]. Примечательно, что на момент установления диагноза количество пациентов с жалобами на отеки нижних конечностей увеличивалось до 69%, что указывает на значительное прогрессирование заболевания к моменту установления диагноза с достижением низкого функционального статуса пациентов, несмотря на то, что среднее время от появления первых симптомов до установления диагноза составляет 1,08 года. По данным испанского регистра RENAR (31 центр, $n=162$), этот период составил $2,7 \pm 4,3$ года [20].

У пациентов с ИЛГ время от дебюта заболевания до установления диагноза, по данным французского регистра и регистра REVEAL, составляет 2,25 и 2,03 года соответственно [21, 22]. По нашим данным, этот период составляет 2,01 [ДИ: 0,6; 4,2] года, что сопоставимо также и с российскими данными прошлых лет [23].

У пациентов с ИЛГ наиболее частыми жалобами в дебюте заболевания были одышка (82,4%), слабость (35,7%), обмороки (23,8%). По данным первого регистра ЛАГ (NIN, США), чаще всего дебютными симптомами при ИЛГ были одышка (60%), повышенная утомляемость и слабость (65%). У 13% больных заболевание начиналось с обморочных состояний [21]. По данным нашей предыдущей работы, у пациентов с ИЛГ одышка присутствовала в 98,5% случаев, слабость – в 57,1%, обмороки – в 29% [24].

При анализе сопутствующих заболеваний и факторов риска, ассоциированных с ХТЭЛГ, то помимо тромбозов вен нижних конечностей у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, АФС, онкологический процесс и спленэктомия в анамнезе. Наши результаты согласуются с данными I. Lang и соавт.: примерно у 50% больных с тромбозом глубоких вен нижних конечностей при обследовании выявляется бессимптомная тромбоземболия легочной артерии (ТЭЛА) [25, 26].

Среди пациентов с ХТЭЛГ преобладали пациенты с повышенным ИМТ, у которых чаще встречались такие сопутствующие заболевания, как АГ (63,2%), ХСН (81%). Известно, что наличие ожирения является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛГ. Так, в работе J. Weatherald и соавт. у пациентов с ЛАГ с избыточной массой тела и ожирением на момент верификации диагноза наблюдался более тяжелый функциональный статус, при этом более высокое ДПП, ДЗЛА и СИ, и более низкое ЛСС по данным КПОС при сравнении с пациентами без ожирения [27]. В нашем исследовании тяжелый функциональный статус пациентов с ХТЭЛГ также можно связать с достоверно большим ИМТ при сравнении с пациентами с ИЛГ, а также наличием ХСН более чем в 80% случаев. Однако следует отметить, что в нашей работе по липидному профилю достоверных различий между пациентами с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ не выявлено.

При анализе факторов риска развития заболевания, у пациентов с ИЛГ манифестация заболевания чаще ассоциирована с беременностью (17,8%), причем преимущественно в III триместре [11]. Несомненно, беременность и роды связаны с повышением риска ухудшения течения заболевания и смертности пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, рекомендациям Европейского общества кардиологов беременность противопоказана больным ЛГ, так как материнская смертность составляет 30–50% [2].

Результаты сравнения функциональной способности пациентов с ХТЭЛГ в различных странах показали подобное распределение ФК (ВОЗ) на момент установления диагноза. Так, данные регистра РЕНАР показали, что 77% пациентов с ХТЭЛГ на момент верификации диагноза имели III–IV ФК (ВОЗ); в немецком исследовании 74,8% пациентов имели III–IV ФК (ВОЗ), по данным Португальского регистра, 71% пациентов относились к III–IV ФК [17, 20, 28]. В нашей работе доля тяжелых больных III–IV ФК (ВОЗ) на момент верификации диагноза составила 87%. Однако по средней дистанции в Т6МХ пациенты с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ не различались, вместе с тем была тенденция к более низкой средней дистанции Т6МХ в группе ХТЭЛГ.

Среди показателей ремоделирования правых отделов сердца одним из наиболее важных прогностических параметров у пациентов с ЛАГ является СПП. В нашем исследовании в группе ИЛГ она составила 21,3 [18,0; 26,7] см², в группе ХТЭЛГ – 24 [19,5; 30] см². Результаты ретроспективного анализа данных 121 пациента с ЛАГ, проведенного С. Austin и соавт., свидетельствуют о том, что увеличение

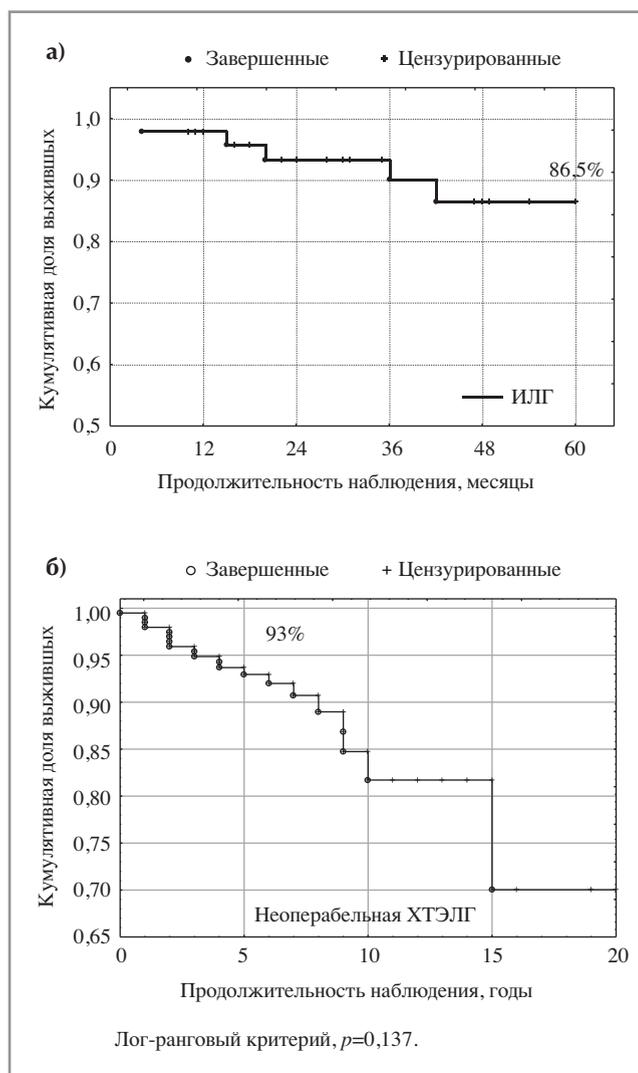


Рис. 8. Выживаемость больных с ИЛГ (а) и неоперабельной ХТЭЛГ (б).

СПП более 18 см² наряду с повышением давления в ПП и наличием перикардального выпота являлись предикторами плохого прогноза [29]. Согласно Европейским рекомендациям 2015 г. СПП наряду с другими параметрами используется для определения риска летальности пациентов с ЛАГ: низкому риску соответствует СПП менее 18 см², промежуточному – от 18 до 26 см², высокому – более 26 см² [11]. Достоверно более выраженное увеличение СПП у пациентов с ХТЭЛГ в нашем исследовании еще раз подтверждает их более тяжелый статус при сравнении с пациентами с ИЛГ.

По параметрам центральной гемодинамики группы ЛГ были сопоставимы. Однако у пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ отмечалось более высокое срДЛА и более низкие значения SaO₂, что также объясняет более низкий ФК в этой группе больных.

С 2014 г. риоцигуат одобрен в нашей стране для лечения не только ЛАГ, но и при неоперабельных и резидуальных формах ХТЭЛГ. РКИ III фазы CHEST-1 (Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Soluble Guanylate Cyclase Stimulator Trial-1) стало первым исследованием по оценке эффективности и безопасности лекарственной терапии у больных с неоперабельными и резидуальными формами ХТЭЛГ, в котором получены убедительные позитивные результаты [7–9]. В открытом исследовании CHEST-2 при

оценке долгосрочной эффективности и безопасности риоцигуата данные двухлетнего наблюдения за больными, получившими риоцигуат, доказали стабильный положительный эффект терапии: у 86% пациентов не отмечалось признаков клинического ухудшения, выживаемость пациентов составила 96%, что согласуется с нашими данными. Риоцигуат – препарат выбора для лечения больных при неоперабельных и резидуальных/персистирующих формах ХТЭЛГ [11, 30].

С 2010 г. ингаляционный илопрост одобрен для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛАГ и неоперабельных форм ХТЭЛГ в нашей стране [1, 30]. В Национальных рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ от 2016 г. стартовая комбинированная терапия риоцигуата и илопроста рекомендуется больным с низким ФК III–IV [1].

Остальные препараты (АРЭ, ИФДЭ-5) для лечения неоперабельных и резидуальных/персистирующих форм ХТЭЛГ назначаются «off-label» в качестве лекарственных препаратов третьего ряда.

При анализе ЛАГ-специфической терапии пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что большинство пациентов принимают препараты группы ИФДЭ-5 (силденафил) – 60%, стимуляторы рГЦ (риоцигуат) – 31%, простаноиды (илопрост) – 9%, АРЭ (мацитентан, бозентан) – 0%. В то же время данные немецкого исследования показали, что в 81,1% случаев пациенты с ХТЭЛГ принимают риоцигуат, тогда как препараты группы ИФДЭ-5 применяют только 15,5% пациентов, а АРЭ – 3,4% [15]. Значительная доля силденафила у пациентов с ХТЭЛГ в нашей стране, по-видимому, связана с низкой стоимостью лечения и доступности генерических форм в сравнении с другими ЛАГ-специфическими препаратами.

Среди российских пациентов с ИЛГ 76% получают специфическую терапию. Силденафил и бозентан являются наиболее часто назначаемыми препаратами (по 27,3% в обеих группах соответственно). Доля пациентов, получавших силденафил, оказалась близкой к данным британского исследования (29,2%). Неселективный антагонист рецепторов эндотелина бозентан назначается 20,9% российских пациентов с ЛГ. В регистрах США и Великобритании проведена оценка всех препаратов из группы антагонистов рецепторов эндотелина, и процент назначения превышает наши данные более чем в 2 раза (47% – в США и 44,3% – в Великобритании). Обращает внимание низкая частота назначения ингаляционного илопроста (3,41%). Следует отметить, что такая особенность выявляется и в других регистрах: в США илопрост получают 9,7% больных, в Великобритании различные простаноиды назначаются только 18,8% пациентов [31, 32].

Согласно результатам нашего исследования выживаемость пациентов с ХТЭЛГ за год наблюдения составила 98%, 96% – за 3 года и 93% – за 5 лет. При оценке выживаемости пациентов с ИЛГ в рамках нашего исследования кривые Каплана–Майера продемонстрировали уровень одногодичной выживаемости, равный 95%, 3-летней и 5-летней – 90 и 86,5% соответственно. Полученные данные выживаемости пациентов с ИЛГ выше мировых значений, так, например, выживаемость пациентов с ИЛГ в США составляет 91, 74 и 65% соответственно. Тогда как по данным регистра COMPERA, у пациентов с ИЛГ старше 65 лет одногодичная и 3-летняя

выживаемость составляет 90 и 68%, а для пациентов с ХТЭЛГ – 92 и 75% и 5-летняя – 60% [33]. Согласно данным Шведского регистра, в который включены пациенты с ЛАГ (медиана возраста 67 лет) и неоперабельной ХТЭЛГ (медиана возраста 70 лет) одногодичная, 3-летняя и 5-летняя выживаемость для пациентов с ЛАГ составила 85, 71 и 59%, для пациентов с ХТЭЛГ – 91, 75 и 69% соответственно [34]. По данным Португальского регистра, годичная выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ составила 93% [28].

В недавно опубликованной работе по оценке эффективности риоцигуата в реальной клинической практике у пациентов с неоперабельной и резидуальной ХТЭЛГ показано, что 3-летняя выживаемость при ХТЭЛГ в реальных клинических условиях составляет 94%; выживаемость без событий клинического ухудшения – 78%. Эти данные перекликаются с результатами нашей работы и подтверждают эффективность терапии риоцигуатом у этой тяжелой категории больных. Кроме того, при долгосрочном наблюдении отмечалась положительная динамика таких показателей, как ФК по ВОЗ и ДТ6МХ; показано снижение маркера сердечной недостаточности NT-proBNP в сравнении с исходным уровнем [35].

Лучшую выживаемость пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, по нашему мнению, можно объяснить тем, что большинство (75%) пациентов на старте лечения получали двойную комбинированную терапию, 40% пациентов – комбинацию риоцигуата и илопроста. У пациентов с ИЛГ лучшая по сравнению с данными зарубежных авторов выживаемость, по-видимому, обусловлена ранним началом лечения у больных с более сохранным функциональным и гемодинамическим статусом.

Заключение

Согласно проведенному анализу данных Российского регистра пациентов с ЛГ впервые продемонстрировано, что на момент дебюта заболевания (средний возраст 46,5 лет против 32 лет) и при установлении диагноза (52,2 года против 36,5 лет) пациенты с ХТЭЛГ были в среднем на 5 лет старше. Среди больных обеих групп преобладали женщины, при ИЛГ доля женщин была наибольшей (83,85% при ИЛГ против 69,23% при ХТЭЛГ).

Несмотря на более короткий период от дебюта заболевания до установления диагноза (1,08 года), пациенты с неоперабельной формой ХТЭЛГ имели более тяжелый исходный ФК и частую сопутствующую патологию (АГ, ХСН, повышенный ИМТ) по сравнению с группой ИЛГ. Степень ЛГ по оценке СДЛА и параметры ремоделирования сердца по данным ЭхоКГ достоверно не различались, кроме площади правого предсердия, которая была больше в группе пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ. При оценке параметров центральной гемодинамики при ХТЭЛГ выявлены достоверно более высокие значения срДЛА и более низкие значения SaO₂. В условиях частого применения стартовой комбинированной терапии у 75% пациентов с ХТЭЛГ (у 40% – комбинация риоцигуата и илопроста) 5-летняя выживаемость достигла 93% против 86,5% у пациентов с ИЛГ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НИМЦ кардиологии» Минздрава России [Martynuk TV. Pulmonary hypertension: dia-

gnosis and treatment. M., 2018. Series Library National Medical Research Center of cardiology of Ministry of Health of the Russian Federation (In Russ.)].

2. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (1 часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(9):90-101 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1) Chazova IE, Martynyuk TV on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. *Therapeutic Archive*. 2016;88(9):90-101 (In Russ.)].
3. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D92-D99.
4. Hoepfer MM, Mayer E, Simonneau G, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*. 2006;113:2011-20.
5. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-29.
6. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension patients. *Eur Respir J*. 2018;pii:1800248.
7. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1293-302.
8. Minai OA, Bonner N, Mathai SC, Busse D, et al. Assessment Of Patient-Reported Health Status In Chronic Thromboembolic Pulmonary Arterial Hypertension Patients Treated With Riociguat: 2-Year Results From The Chest-2 Extension Study. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A398-9.
9. Hoepfer MM, McLaughlin VV, Dalaan AM, Satoh T, Galiè N. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016 Apr;4(4):323-36.
10. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-9.
11. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37(1):67-119.
12. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2017;50(2):pii: 1700889.
13. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmeahag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243-50.
14. Hoepfer MM, Huscher D, Pittrow D. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Int J Cardiol*. 2016;203:612-3.
15. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension (CTEPH): Results From an International Prospective Registry. *Circulation*. 2011;124:1973-81.
16. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy. *Eur Respir J*. 2013;41(4):985-90.
17. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, et al. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-8.
18. Kramm T, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clinical Research in Cardiology*. 2018;1-6.
19. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016;(5):53-8 [Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. On the way of optimization of approaches to treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Consilium Medicum*. 2016;(5):53-8 (In Russ.)].
20. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603.
21. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107:216-23.
22. Humpert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1023-30.
23. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив*. 2019;91(1):10-31 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Therapeutic Archive*. 2019;91(1):10-31 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.01.000024
24. Валиева З.С., Валева Э.Г., Глухова С.И., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2014;11(4):62-7. [Valieva ZS, Valeeva EG, Glukhova SI, Martynyuk TV, Chazova IE. The development of a screening questionnaire to improve the early detection of pulmonary arterial hypertension. *Systemic hypertension* 2014;11(4):62-7 (In Russ.)].
25. Irene M. Lang, Gérald Simonneau, Joanna W. Pepke-Zaba, et al. Factors associated with diagnosis and operability of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost*. 2013;110:83-91.
26. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J*. 2013;41(2):462-8.
27. Weatherald J, Huertas A, Boucly A, et al. Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2018;154(4):872-81.
28. Baptista R, Meireles J, Agapito A, et al. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *Biomed Res Int*. 2013;2013:489574.
29. Austin C, Alassas K, Burger C, et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147:198-208.
30. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (II Часть). *Терапевтический архив*. 2016;88(10):63-73 [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). Chazova IE, Martynyuk TV on behalf of the Working Group on Text Preparation for Russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. *Therapeutic Archive*. 2016;88(10):63-73 (In Russ.)].
31. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(8):790-6.
32. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137:376-87.
33. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80.
34. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmeahag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J*. 2016;50(4):243-50.
35. MCJ van Thor, L ten Klooster, RJ Snijder, et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart & Vasculature*. 2019;(22):163-8.

Поступила 18.04.2019