

Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией

И.Н. Таран^{✉1}, З.С. Валиева², А.А. Белевская², М.А. Саидова², Т.В. Мартынюк^{2,3}, И.Е. Чазова²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия;

²Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническое течение заболевания и особенности достижения целевых показателей в лечении у лиц с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) в зависимости от пола и возраста на момент установления диагноза.

Материалы и методы. В исследование включены 88 пациентов с установленным диагнозом ИЛГ и 38 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ со давлением заклинивания легочной артерии <12 мм рт. ст. и длительностью наблюдения на фоне специфической терапии ≥12 мес. Пациенты с ИЛГ/ХТЭЛГ были разделены на 2 группы в зависимости от возраста на момент установления диагноза: <50 лет ($n=69$) и >50 лет ($n=57$) – и в зависимости от пола: 106 женщин и 20 мужчин.

Результаты. У пациентов в возрасте 50 лет и старше на момент установления диагноза выявлен достоверно более тяжелый функциональный класс (ВОЗ). Пациенты мужского пола характеризовались более тяжелыми параметрами центральной гемодинамики (по данным катетеризации правых отделов сердца) и высоким уровнем NT-proBNP на момент верификации диагноза. Пациенты мужского пола, а также в возрасте 50 лет и более имели более выраженное нарушение систолической функции правого желудочка по данным эхокардиографии. Пациенты с ИЛГ моложе 50 лет, по сравнению с более старшими, достоверно чаще к медиане 26,5 мес достигали целей лечения (21% vs 6,45%). Мужчины с ИЛГ/ХТЭЛГ достоверно чаще исходно имели высокий риск летального исхода (90%) при сравнении с женщинами (61%).

Заключение. Принадлежность когорты пациентов с ИЛГ/ неоперабельной ХТЭЛГ к мужскому полу, а также наличие возраста 50 лет и старше, по сравнению с более молодыми, на момент верификации диагноза ассоциируются с менее благоприятным течением заболевания.

Ключевые слова: прекапиллярная легочная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, фенотипы, демографический статус

Для цитирования: Таран И.Н., Валиева З.С., Белевская А.А., Саидова М.А., Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2021; 93 (3): 283–289. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200655

ORIGINAL ARTICLE

Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension

Irina N. Taran^{✉1}, Zarina S. Valieva², Anna A. Belevskaya², Marina A. Saidova², Tamila V. Martynyuk^{2,3}, Irina E. Chazova²

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia;

²Myasnikov Scientific Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To assess the clinical course of the disease and the features of the treatment goals achievement in patients with IPAH and inoperable CTEPH depending on gender and age at the time of diagnosis verification.

Materials and methods. The study included 88 patients with IPAH and 38 patients with inoperable CTEPH with a PAWP <12 mm Hg and the duration of PAH-specific therapy treatment more than 12 months. IPAH/CTEPH patients were divided into groups depending on age at the time of diagnosis verification: age <50 years ($n=69$) / >50 years ($n=57$), and gender: 106 women/20 men.

Results. Patients with age >50 years at the time of diagnosis verification have significantly more severe functional class (WHO). In IPAH/CTEPH male patients a significant hemodynamic disorder also as significantly higher level of NT-proBNP at the time of diagnosis verification were observed. In men with IPAH/CTEPH and patients aged >50 years more pronounced deterioration of right ventricular systolic function was observed (ECHO). Patients with IPAH younger than 50 years were significantly more likely to achieve the treatment goals by the median 26.5 months of treatment compared to the patients aged >50 years (21% vs 6.45%). Men with IPAH/CTEPH were significantly more likely to have a high risk of death (90%) at baseline compared to the women (61%).

Conclusion. IPAH/inoperable CTEPH patients with male sex, as well as the age 50 years and older at the time of diagnosis verification, compared with younger ones, are associated with a less favorable course of the disease.

Keywords: precapillary pulmonary hypertension, idiopathic pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phenotypes, demographic status

For citation: Taran IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, Saidova MA, Martynyuk TV, Chazova IE. Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (3): 283–289. DOI: 10.26442/00403660.2021.03.200655

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Таран Ирина Николаевна – к.м.н., науч. сотр. лаб. реабилитации отд. клинической кардиологии ФГБНУ НИИ КПССЗ.

E-mail: zavirina@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4649-5921

✉ Irina N. Taran. E-mail: zavirina@mail.ru;

ORCID: 0000-0002-4649-5921

Введение

Прекапиллярная легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой гемодинамический вариант заболевания с характерной триадой показателей по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое: уровни среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и легочного сосудистого сопротивления > 3 Ед Вуда. В рамках группы легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (1-я группа) идиопатическая ЛГ (ИЛГ) рассматривается в качестве эталонной формы патологии. Неоперабельная форма хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) имеет общие с ЛАГ и ИЛГ патофизиологические механизмы в виде развития дистальной васкулопатии, вызванной дисфункцией эндотелия, что предопределяет возможность использования специфической терапии и для этой категории пациентов.

ИЛГ и неоперабельная ХТЭЛГ являются редкими заболеваниями с прекапиллярной формой ЛГ, характеризующимися непатогномоничной клинической симптоматикой. Эти факты предопределяют позднюю верификацию диагноза, отсутствие своевременного лечения и закономерное развитие неблагоприятного исхода.

Ранее «типичный портрет» пациента с ИЛГ включал в себя верификацию диагноза чаще всего у молодых женщин с нормальной или даже сниженной массой тела [1]. Вместе с тем данные международных регистров свидетельствуют о том, что за последние 10 лет портрет пациентов с ИЛГ, как и пациентов с ХТЭЛГ, изменился: они стали старше на момент установления диагноза, с более обширным спектром сопутствующей патологии [2–6]. Так, согласно данным Американского и Европейских регистров, средний возраст пациентов с ЛАГ на момент постановки диагноза составил от 50 ± 14 до 65 ± 15 лет [4]. Современные регистры также демонстрируют изменение соотношения выявления ИЛГ у пациентов разного пола. Так, в регистре COMPERA среди пациентов с ИЛГ не всегда наблюдалось преобладание женщин, особенно в старшей возрастной группе [2]. Средний возраст пациентов с ХТЭЛГ на момент установления диагноза составляет 63 года с одинаковым развитием у лиц как мужского, так и женского пола [7]. Средний возраст российских пациентов на момент установления диагноза ХТЭЛГ, по данным Национального регистра, составляет $45,8 \pm 13,7$ года [8].

В настоящее время на территории Российской Федерации, Евразии и Европы используется шкала стратификации риска летального исхода пациентов с ЛАГ, предложенная в Европейских рекомендациях 2015 г. [9, 10]. При оценке комплекса данных клинического обследования, функ-

циональных тестов, биохимических маркеров, параметров трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) и КПОС оценивается ежегодный риск смерти пациентов с ЛАГ: низкий риск ($< 5\%$), промежуточный риск (5–10%), высокий риск ($> 10\%$) соответственно [9, 10]. Основным направлением стратегии лечения пациентов с ИЛГ является достижение низкого риска летальности. Однако следует заметить, что достижение описанных целей лечения не всегда реально у пациентов, исходно находящихся в очень тяжелом состоянии с выраженной декомпенсацией сердечной недостаточности, тяжелой сопутствующей патологией или у пожилых лиц.

Изменение «портрета» пациентов с ЛГ за последние годы, затрагивающее в том числе демографические характеристики, обуславливают необходимость оценки характера течения заболевания и особенностей достижения целей лечения у лиц с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ в более старших возрастных группах и разного пола, что и явилось целью нашего исследования.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России) [от 31.10.2016 №220]. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены 126 пациентов: у 88 установлен диагноз ИЛГ (77 женщин и 11 мужчин в возрасте $38,5 [28,5; 51,0]$ года); у 38 – диагноз неоперабельной ХТЭЛГ (29 женщин и 9 мужчин в возрасте $53,5 [41,0; 58,0]$ года) с ДЗЛА < 12 мм рт. ст. и длительностью наблюдения на фоне ЛАГ-специфической терапии более 12 мес.

Выбор возрастного критерия при разделении пациентов на группы определялся средним возрастом пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на момент установления диагноза, представленных в результатах национального и зарубежных регистров, проведенных за последние 10 лет [4, 8, 11].

Для изучения возрастных особенностей пациенты разделены на 2 группы в зависимости от возраста на момент установления диагноза: возраст < 50 лет ($n=69$) и > 50 лет ($n=57$). Исходно, через 1 и 2 года (медиана 13,0 и 26,5 мес) проводились: тест 6-минутной ходьбы (ТШХ), оценка двумерной и трехмерной трансторакальной ЭхоКГ, кардиопульмональный тест. Оценка КПОС и определение уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида

Валиева Зарина Солтановна – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Белевская Анна Андреевна – к.м.н., мл. науч. сотр. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: annabelevskaya@gmail.com

Саидова Марина Абдулатиповна – проф., рук. отд. ультразвуковых методов исследования ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: m.saidova@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: trukhiniv@mail.ru

Чазова Ирина Евгеньевна – акад. РАН, д.м.н., проф., зам. ген. дир. по научно-экспертной работе ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-9822-4357

Zarina S. Valieva. E-mail: v.zarina.v@gmail.com

Anna A. Belevskaya. E-mail: annabelevskaya@gmail.com

Marina A. Saidova. E-mail: m.saidova@gmail.com

Tamila V. Martynyuk. E-mail: trukhiniv@mail.ru

Irina E. Chazova. ORCID: 0000-0002-9822-4357

(NT-proBNP) в крови проводились исходно и через 1 год (медиана 13,0 мес) наблюдения.

Оценка риска летального исхода в течение года у обследуемых пациентов проводилась с помощью шкалы стратификации риска, представленной в Европейских рекомендациях [9].

Трансторакальная ЭхоКГ выполнялась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США) с использованием датчика M5S-D для регистрации изображений в двумерном (2D) режиме и матричного датчика 4V-D для регистрации изображений в трехмерном (3D) режиме. Показатель TAPSE (систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана – ТК), отражающий систолическую функцию правого желудочка (ПЖ), оценивался в 2D-режиме. Фракция выброса (ФВ) ПЖ как показатель систолической функции ПЖ оценивалась в 3D-режиме с последующей обработкой результатов на рабочей станции EchoPac PC (GE Healthcare, США) в программе Tomtec.

Для расчета ударного объема (УО) ПЖ и левого желудочка (ЛЖ) использовалась формула: $УО = \pi r^2 \times VTI$, где r – радиус (1/2 диаметра) выходного отдела ЛЖ или ПЖ, VTI – интеграл линейной скорости кровотока в выходном отделе ЛЖ или ПЖ. Для оценки диастолической функции ПЖ и ЛЖ использовались показатели трансстрикуспидального и трансмитрального потока (соотношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения E/A) и тканевого миокардиального доплера (E', соотношение E/E').

КПОС проводилась на аппарате Allura Xper FD10 (Philips, Нидерланды). Выполнялись прямая манометрия с оценкой давления в правом предсердии, ДЛА и ДЗЛА с помощью катетера Свана–Ганца и оксиметрия с определением сатурации смешанной венозной крови кислородом (SvO₂), проводился расчет сердечного индекса (СИ), УО и легочного сосудистого сопротивления. Пациентам с ИЛГ проводилась острая фармакологическая проба с оксидом азота или ингаляционным илопростом для определения вазореактивности легочных сосудов. Пациентам с ХТЭЛГ КПОС дополнялась селективной ангиопульмонографией для оценки характера тромботического поражения легочного сосудистого русла и решения вопроса об операбельности пациента.

Основные причины, обосновывающие в нашем исследовании неоперабельный статус пациентов с ХТЭЛГ:

- дистальный характер тромботического поражения ($n=13$; 34,2%);
- невыполнение операции по техническим причинам, связанным также с особенностями характера тромботического поражения легочных артерий ($n=15$; 39,5%);
- тяжелая сопутствующая патология ($n=2$; 5,3%);
- смешанная причина ($n=5$; 13,2%);
- отказ от операции ($n=3$; 7,9%).

Уровень NT-proBNP в сыворотке крови определяли электрохемилюминесцентным методом на анализаторе Elecsys 2010 Roche с помощью наборов proBNPII Roche (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica версия 6.1 для Windows (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25 и 75-й процентиль). При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна–Уитни. Качественные показатели представлены частотами распределения признака. Для оценки различий качественных показателей применялся критерий χ^2 Пирсона.

Результаты

При оценке спектра сопутствующей патологии в зависимости от возрастной категории пациентов на момент установления диагноза ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ обнаружено, что у пациентов в возрасте 50 лет и старше достоверно чаще выявлялось ожирение (отношения шансов – ОШ 2,37; доверительный интервал – 95% ДИ 1,01–5,55; $p=0,04$), дислипидемия (ОШ 2,92; 95% ДИ 1,33–6,39; $p=0,006$), артериальная гипертензия – АГ (ОШ 3,39; 95% ДИ 1,52–7,56; $p=0,002$) и нарушения углеводного обмена – НУО (ОШ 3,81; 95% ДИ 1,09–13,2; $p=0,03$) при сравнении с пациентами моложе 50 лет.

При анализе функционального статуса пациентов в возрасте 50 лет и старше на момент установления диагноза выявлен достоверно более высокий функциональный класс – ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ) с низкой дистанцией 6-минутной ходьбы (Д6МХ) и сатурацией артериальной крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии до и после проведения ТШХ по сравнению с пациентами младше 50 лет (табл. 1). Кроме того, для пациентов старшей возрастной группы характерны и достоверно более низкие значения SaO₂ (сатурация артериальной крови кислородом (по данным КПОС)).

Среди больных ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ преобладали женщины – 84% ($n=106$). При этом у представителей разных полов отсутствовали возрастные различия, основные проявления клинических симптомов и функционального статуса. Однако достоверно более низкие значения исходного СИ и SvO₂ выявлены у мужчин (1,75 [1,6; 1,9] л/мин/м² и 55,0 [60,0; 61,0]% соответственно) при сравнении с женщинами (2,1 [1,7; 2,5] л/мин/м² и 61,0 [55,0; 66,5]% соответственно). Мужской пол у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ ассоциировался с уменьшением шансов наличия на момент установления диагноза СИ>2 л/мин/м² (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,004–0,32; $p=0,002$). При анализе NT-proBNP достоверно более высокий его уровень в крови на момент установления диагноза регистрировался у мужчин (1519,0 [432,9; 2288,0] пг/мл) по сравнению с пациентами женского пола (512,4 [128,7; 1245,0] пг/мл).

При оценке структурно-функционального состояния сердца у пациентов старшей возрастной группы по сравнению с более молодыми пациентами наблюдались досто-

Таблица 1. Функциональный статус и параметры гемодинамики по данным КПОС у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза

Параметр	Возраст <50 лет ($n=69$)	Возраст ≥ 50 лет ($n=57$)
Данные ТШХ		
ФК по классификации ВОЗ	3,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]*
Дистанция в ТШХ, м	400,0 [320,0; 450,0]*	318,0 [249,0; 388,0]*
SpO ₂ до ТШХ, %	97,0 [94,0; 98,0]*	94,5 [92,0; 97,0]*
SpO ₂ после ТШХ, %	96,0 [93,0; 98,0]*	95,0 [88,5; 97,0]*
Данные КПОС		
SaO ₂ , %	96,5 [94,0; 98,0]*	94,0 [90,0; 97,0]

*Здесь и далее в табл. 2, 3: достоверные различия между группами ($p<0,05$).

Таблица 2. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза

Параметр	Возраст <50 лет (n=69)	Возраст ≥50 лет (n=57)
Правые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
TAPSE [#]	1,5 [1,35; 1,6]*	1,4 [1,3; 1,5]*
Е/А ТК	1,3 [0,7; 1,6]*	1,6 [0,7; 1,8]*
Е' ТК, см/с	7,0 [5,0; 8,0]*	5,0 [4,0; 6,0]*
Е/Е' ТК	5,7 [4,4; 7,7]*	7,8 [6,3; 11,6]*
Левые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
ПЗР ЛП, см	3,3 [2,9; 3,7]*	3,6 [3,2; 3,8]*
Е/А митральный клапан	1,4 [0,7; 1,5]*	0,6 [0,6; 0,7]*

[#]Возраст <50 лет (n=30)/возраст ≥50 лет (n=34).

верно более низкая TAPSE и скорость раннего диастолического смещения кольца трикуспидального клапана ТК (Е' ТК), более высокие значения соотношения скоростей раннего и позднего диастолического наполнения (Е/А) ТК, соотношения скорости раннего диастолического наполнения ПЖ и Е' ТК (Е/Е' ТК), переднезаднего размера (ПЗР) левого предсердия (ЛП), а также снижение Е/А митрального клапана по сравнению с пациентами моложе 50 лет (табл. 2).

У обследованных мужчин по сравнению с женщинами с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что площадь правого предсердия, апикальный размер ПЖ, конечно-диастолический (КДО) и конечно-систолический объем (КСО) ПЖ, так же как и ПЗР ЛП, конечно-диастолический размер ЛЖ, КДО и КСО ЛЖ, УО ЛЖ, были достоверно больше, тогда как ФВ ПЖ, согласно данным 3D-ЭхоКГ, достоверно меньше (табл. 3).

У пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза не выявлено достоверных различий в частоте достижения целей лечения на фоне длительной специфической терапии. При этом у пациентов с ИЛГ младшей возрастной группы достоверно чаще наблюдалось достижение целей лечения к 26,5 [16,25; 56,0] мес при сравнении с лицами более старшей возрастной группы (рис. 1).

При оценке риска годичной летальности в целом в группе ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что исходно достоверно большая доля пациентов-мужчин, чем женщин, имели высокий риск летального исхода (рис. 2). Но на фоне терапии при повторных наблюдениях достоверных различий в риске летальности в зависимости от пола не выявлено.

Обсуждение

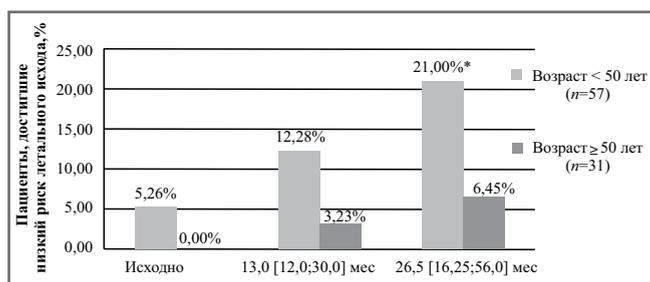
Изменение демографической картины пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ с появлением клинических симптомов у лиц более старшего возраста подразумевает наличие у них определенных особенностей течения заболевания [2, 6]. При оценке фенотипических особенностей пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза в нашем исследовании выявлено, что пациенты в возрасте 50 лет и старше имели достоверно более тяжелый функциональный статус и более низкую сатурацию артериальной крови кислородом по данным пульсоксиметрии (SpO₂) при сравнении с пациентами более молодого возраста. Одной из причин выявленной закономерности является большая коморбидность пациентов старшего возраста. Так, в проведенном исследовании возраст пациента на момент верификации диагноза ИЛГ/ХТЭЛГ 50 лет и более ассоциировался с увеличением шансов наличия ожирения (ОШ 2,37), дислипидемии (ОШ 2,92), гипертонической болезни (ОШ 3,39) и НУО (ОШ 3,81) по сравнению с пациентами более молодого возраста. Известно, что наличие составляющих метаболического синдрома вносит значимый вклад в изменение функционального статуса пациентов и снижение толерантности к нагрузкам, в особенности у лиц более старшего возраста [12].

Данные нашего исследования согласуются с результатами регистра COMPERA, где у пациентов с ИЛГ в возрасте более 65 лет (n=378) наблюдался достоверно более тяжелый ФК (ВОЗ) с более низкой ДбМХ на момент установления диагноза по сравнению с более молодыми пациентами (возраст

Таблица 3. Структурно-функциональные особенности сердца у пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ разного пола

Параметр	Пациенты женского пола (n=106)	Пациенты мужского пола (n=20)
Правые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
Площадь правого предсердия, см ²	22,9 [18,4; 27,8]*	26,0 [23,9; 31,0]*
Базальный размер ПЖ, см	4,5 [4,2; 4,9]*	5,7 [4,6; 6,0]*
Ударный объем ПЖ, мл ^{&}	54,8 [43,0; 64,0]	50,5 [40,0; 61,0]
Правые отделы сердца (трехмерная ЭхоКГ)		
КДО ПЖ, мл [^]	117,0 [80,0; 148,0]*	148,0 [138,0; 212,0]*
КСО ПЖ, мл [^]	76,0 [47,0; 100,0]*	109,0 [90,0; 144,0]*
ФВ ПЖ, % [^]	34,0 [27,0; 40,5]*	28,0 [19,0; 32,0]*
Левые отделы сердца (двумерная ЭхоКГ)		
ПЗР ЛП, см	3,3 [3,0; 3,7]*	3,7 [3,3; 4,0]*
КДР ЛЖ, см	4,1 [3,6; 4,5]*	4,6 [3,9; 5,0]*
КДО ЛЖ, мл	65,0 [53,0; 80,0]*	79,5 [62,0; 92,0]*
КСО ЛЖ, мл	23,5 [18,0; 28,0]*	28,0 [21,0; 36,0]*
Ударный объем ЛЖ, мл ^{&}	44,0 [34,0; 51,0]*	55,0 [42,0; 62,0]*

[&]Женщины (n=50), мужчины (n=14); [^]женщины (n=56), мужчины (n=11).

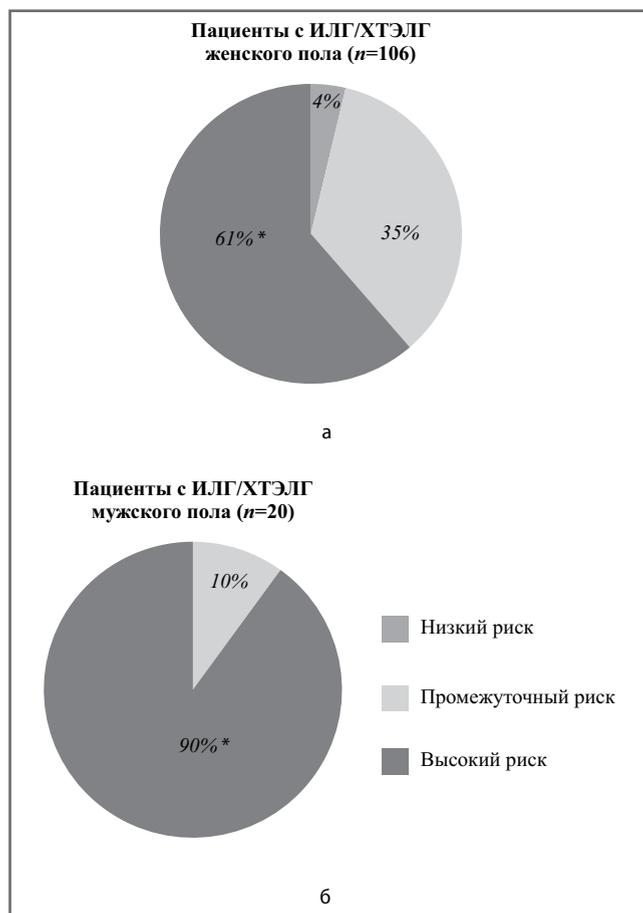


*Достоверные различия между группами в зависимости от возраста (p<0,05).

Рис. 1. Достижение целей лечения в виде низкого риска летальности на фоне длительной специфической терапии у пациентов с ИЛГ в зависимости от возраста на момент установления диагноза.

18–65 лет, n=209) [2]. В исследовании С. Hjalmarsson и соавт. у пациентов с ИЛГ старше 45 лет также наблюдался более тяжелый ФК и более выраженные нарушения параметров гемодинамики в виде низкого СИ, SpaO₂ и SvO₂ (по данным КПОС) и высоких значений NT-proBNP по сравнению с пациентами в возрасте от 18 до 45 лет [13].

Большинство (84%) пациентов нашего исследования – женщины. Согласно данным регистра NIN, в который



*Достоверные различия между группами в зависимости от пола (p<0,05).

Рис. 2. Стратификация риска летального исхода на момент установления диагноза у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в зависимости от пола: а – женщины (n = 106); б – мужчины (n = 20).

включались пациенты с ИЛГ в период с 1981 по 1985 г., также преобладали женщины (59%) [1]. Однако результаты последних регистров свидетельствуют об изменении соотношения пациентов с ИЛГ женского и мужского пола с отсутствием преобладания женщин в старшей возрастной группе [2], тогда как ХТЭЛГ возникает равнозначно у женщин и мужчин [7].

Согласно результатам настоящего исследования у женщин с ИЛГ/ХТЭЛГ наблюдалось менее выраженное нарушение параметров гемодинамики (более высокий СИ и SvO₂) и более низкий уровень NT-proBNP по сравнению с мужчинами. При этом мужской пол ассоциировался с уменьшением шансов наличия исходного СИ>2 л/мин/м² (ОШ 0,04). Полученные нами результаты подтверждают данные ранее проведенных исследований, где более сохраненный статус на момент установления диагноза и более благоприятное течение заболевания наблюдались у женщин с ЛАГ и ХТЭЛГ [14, 15].

В ряде зарубежных исследований ранее показано, что характер ремоделирования сердца и его структурно-функционального нарушения также связаны с особенностями фенотипов пациентов с ЛГ [16]. При проведении сравнительного анализа особенностей структурно-функционального состояния сердца в зависимости от демографических характеристик у пациентов с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в старшей возрастной группе отмечались более выраженное ухудшение систолической функции ПЖ в виде снижения TAPSE, увеличение ПЗР ЛП и нарушение диастолической функции ЛЖ по типу замедленной релаксации по сравнению с пациентами моложе 50 лет. Действительно, пациенты с ЛГ более старшего возраста, согласно нашему и ряду ранее проведенных исследований, характеризуются более тяжелыми нарушениями центральной гемодинамики [2, 13], что можно связать с более выраженным нарушением функции ПЖ в ответ на повышенную постнагрузку. Это объясняет достоверно более выраженное снижение TAPSE по данным 2D-ЭхоКГ у пациентов в возрасте ≥50 лет. Причиной диастолической дисфункции в виде замедления релаксации ЛЖ могут быть естественные возрастные изменения желудочков сердца и магистральных сосудов, проявляющиеся повышением их жесткости, что также отличает здоровых малоподвижных пожилых лиц от молодых [17].

Согласно результатам проведенного исследования у мужчин с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ наблюдались более выраженное увеличение площади правого предсердия, апикального размера ПЖ, КДО и КСО ПЖ и снижение ФВ ПЖ, что согласуется с данными работ S. Kawut и соавт. [18] и W. Jacobs и соавт. [19], где у мужчин с ЛАГ по сравнению с женщинами в дебюте заболевания наблюдались более выраженные нарушения функции ПЖ по сравнению с женщинами. При этом большие размеры и объемы ПЖ и ЛЖ у мужчин можно связать с конституциональными особенностями и более высоким уровнем физической подготовки [20].

До появления новых препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни у пациентов с ИЛГ с момента установления диагноза составляла около 2,8 года, для пациентов с IV ФК – около 6 мес [21]. В настоящее время средняя продолжительность жизни пациентов с ЛАГ увеличилась до 7 лет с однолетней, трех- и пятилетней выживаемостью – 91, 74, 65% соответственно [22]. При этом у когорты пациентов с ЛАГ и низким риском уровень смертности в течение года достигает 2,8%, у пациентов с промежуточным риском – 9,9% и с высоким риском – 21,2% [23]. В более старшей возрастной группе у пациентов

с ЛАГ и ХТЭЛГ, а также у пациентов с наличием тяжелой сопутствующей патологии выживаемость ниже. Так, согласно данным регистра COMPERA, у пациентов с ИЛГ старше 65 лет на момент верификации диагноза одногодичная и трехлетняя выживаемость составила 90 и 68%, тогда как для пациентов с ХТЭЛГ – 92, 75%, и 5-летняя – 60% соответственно [2, 6]. При этом результаты Шведского регистра, в который включены пациенты с ЛАГ с медианой возраста 67 лет на момент постановки диагноза и пациенты с неоперабельной ХТЭЛГ с медианой возраста 70 лет, демонстрируют более низкие уровни выживаемости при наличии у данной когорты пациентов таких сопутствующих заболеваний, как гипертоническая болезнь, НУО, ишемическая болезнь сердца и фибрилляция предсердий. Так, в Шведском регистре одногодичная, трех- и пятилетняя выживаемость для пациентов с ЛАГ составила 85, 71 и 59%, для пациентов с ХТЭЛГ – 91, 75 и 69% соответственно [5].

До настоящего времени в литературе можно обнаружить лишь единичные работы, в которых оценивались прогноз пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ и достижение целей лечения в зависимости от фенотипических особенностей [3, 13, 24]. К тому же на настоящий момент не существует установленных параметров стратификации риска летального исхода для пациентов с ХТЭЛГ, что представляет интерес в применении шкалы стратификации риска, одобренной для пациентов с ЛАГ.

В настоящем исследовании у пациентов с ИЛГ в возрасте от 50 лет и выше по сравнению с более молодыми в течение 2 лет наблюдений регистрировалось достоверно более редкое достижение целей лечения в виде отнесения пациента в группу низкого риска летального исхода (6,45 и 21% соответственно), тогда как достоверных различий в риске летального исхода на момент верификации диагноза и на фоне терапии в целом у группы пациентов с ИЛГ/ХТЭЛГ разного возраста не выявлено. Данные проведенного исследования согласуются с результатами Шведского регистра, в котором до 80% пациентов с ИЛГ в возрасте от 18 до 45 лет достигали низкого риска летального исхода на фоне специфической терапии, в то же время достижение целей лечения у пациентов старше 65 лет наблюдалось лишь у 20%, а у пациентов в возрасте >75 лет – менее чем в 10% [13]. В регистре COMPERA пятилетняя выживаемость без трансплантации легких/комплекса сердце–легкие у пациентов с ЛАГ возрасте 18–45 лет составляла 88% со снижением до 36% у пациентов в возрасте 75 лет и выше [25]. В этом же регистре у более молодых пациентов с ХТЭЛГ на фоне специфической терапии чаще наблюдалось достижение низкого риска летального исхода [6, 26]. Таким образом, высокая смертность у пожилых пациентов с ЛГ, вероятно, может быть связана как с особенностями коморбидного статуса и уникальным фенотипом заболевания,

так и разными подходами к лечению и нестандартным ответом на специфическую терапию [27–29].

В нашем исследовании при стратификации риска летального исхода пациентам с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ выявлено, что мужчины на момент установления диагноза достоверно чаще имели высокий риск летального исхода по сравнению с женщинами (90% vs 61%). Полученные данные согласуются с работой M. Humbert и соавт., где при проведении многофакторного регрессионного анализа выявлена ассоциация принадлежности пациента к женскому полу, более высокой ДбМХ и СИ с лучшей выживаемостью пациентов с ЛАГ [14]. Более того, в недавно опубликованной статье S. Varco и соавт. описаны результаты Европейского регистра пациентов с ХТЭЛГ, где также продемонстрировано, что у пациентов с ХТЭЛГ женский пол ассоциируется с более высоким показателем долгосрочной выживаемости (ОШ 0,66; 95% ДИ 0,46–0,94; $p < 0,05$) [30].

Заключение

Таким образом, пациенты с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ в возрасте 50 лет и старше по сравнению с более молодыми пациентами на момент верификации диагноза характеризуются достоверно более тяжелым функциональным статусом с более редким достижением целей лечения на фоне длительной специфической терапии.

Пациенты с ИЛГ/неоперабельной ХТЭЛГ мужского пола характеризуются более тяжелыми гемодинамическими нарушениями с более выраженным снижением систолической функции ПЖ, высоким уровнем NT-proBNP и частым наличием высокого риска летального исхода на момент установления диагноза при сравнении с пациентами женского пола.

Полученные данные указывают на необходимость индивидуального и более строгого динамического контроля за состоянием пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ с решением вопроса о более «агрессивной» эскалации терапии при недостижении целей лечения с учетом «фенотипических» особенностей каждого пациента, а также с учетом пола и возраста пациентов на момент верификации диагноза.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Спонсорство. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы №85 «Разработка новых персонализированных подходов к выбору патогенетической терапии легочной артериальной гипертензии различного генеза на основании комплексной оценки факторов, определяющих течение заболевания» на базе Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский институт кардиологии» Минздрава России. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДИ – доверительный интервал
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДбМХ – дистанция 6-минутной ходьбы
ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия
КДО – конечно-диастолический объем
КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КСО – конечно-систолический объем
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛП – левое предсердие
НУО – нарушения углеводного обмена
ОШ – отношение шансов
ПЖ – правый желудочек

ПЗР – передне-задний размер
СИ – сердечный индекс
ТК – трикуспидальный клапан
ТШХ – тест 6-минутной ходьбы
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭхоКГ – эхокардиография
NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид
TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана
SaO₂ – сатурация артериальной крови кислородом по данным КПОС (катетеризации правых отделов сердца)
SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987;107(2):216-23
2. 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026
3. Dweik RA, Rounds S, Erzurum SC, et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST
4. McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25):51-9. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.023
5. Radegran G, Kjellstrom B, Ekmebag B, et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000-2014. *Scand Cardiovasc J.* 2016;50(4):243-50. doi: 10.1080/14017431.2016.1185532
6. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(7):548-553. doi: 10.1007/s00392-018-1215-5
7. 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;41:462-8. doi: 10.1183/09031936.00049312
8. 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 [Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, 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. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(9):77-87 (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2019.09.000343
9. 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. doi: 10.1183/13993003.51032-2015
10. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал.* 2020;1:78-122 [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Heart Journal.* 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
11. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени рабочей группы по разработке подготовке текста Российских рекомендаций по диагностике и лечению ХТЭЛГ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив.* 2016;88(9):90-101 [Chazova IE, Martynuk TV on behalf of the Working Group on Text Preparation for russian Guidelines for the Diagnosis and Treatment of CTEPH. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 1). *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2016;88(9):90-101 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688990-101
12. Zamanian RT, Hansmann G, Snook S, et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(2):318-24. doi: 10.1016/j.healun.2014.02.016
13. Hjalmarsson C, Radegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(5). doi: 10.1183/13993003.02310-2017
14. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010;122(2):156-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
15. Shigeta A, Tanabe N, Shimizu H, et al. Gender differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Japan. *Circ J.* 2008;72(12):2069-74.
16. Simon MA, Deible C, Mathier MA, et al. Phenotyping the right ventricle in patients with pulmonary hypertension. *Clin Transl Sci.* 2009;2(4):294-9. doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00134.x
17. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011
18. Kawut SM, Al-Naamani N, Agerstrand C, et al. Determinants of right ventricular ejection fraction in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2009;135(3):752-9. doi: 10.1378/chest.08-1758
19. Jacobs W, van de Veerdonk MC, Trip P, et al. The right ventricle explains sex differences in survival in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2014;145(6):1230-6. doi: 10.1378/chest.13-1291
20. Kerkhof PLM, Peace RA, Macfarlane PW. Sex- and Age-Related Reference Values in Cardiology, with Annotations and Guidelines for Interpretation. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1065:677-706. doi: 10.1007/978-3-319-77932-4_41
21. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991;115(5):343-9.
22. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012;142(2):448-56. doi: 10.1378/chest.11-1460
23. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J.* 2017;50(2). doi: 10.1183/13993003.00740-2017.
24. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(6). doi: 10.1183/13993003.02004-2018
25. Hoepfer MM, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(3). doi: 10.1183/13993003.02606-2017
26. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018. doi: 10.1183/13993003.00248-2018
27. Hoepfer MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(5). doi: 10.1183/13993003.00629-2018
28. Klinger JR, Elliott G, Levine DJ et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest.* 2019;155(3):565-86. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030
29. Campean IA, Lang IM. Treating pulmonary hypertension in the elderly. *Expert Opin Pharmacother.* 2020;31:1-7. doi: 10.1080/14656566.2020.1739270
30. Barco S, Klok FA, Konstantinides SV et al. Sex-specific differences in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Results from the European CTEPH registry. *J Thromb Haemost.* 2020;18(1):151-61. doi: 10.1111/jth.14629

Статья поступила в редакцию /
The article received: 05.05.2020



OMNIDOCTOR.RU