

«Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз

И.Н.Таран^{1,2}, А.А.Белевская¹, З.С.Валиева¹, М.А.Саидова¹, Т.В.Мартынюк^{1,3}

- 1 – Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15А;
- 2 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»: Кемерово, 650002, Кемерово, Сосновый бульвар, 6;
- 3 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Информация об авторах

Таран Ирина Николаевна – аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, младший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела мультифокального атеросклероза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»; тел.: (923) 509-57-49; e-mail: zavirina@mail.ru

Белевская Анна Андреевна – к. м. н., младший научный сотрудник отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (917) 594-30-28; e-mail: annabelevskaya@gmail.com

Валиева Зарина Солтановна – к. м. н., научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com

Саидова Марина Абдулатиповна – д. м. н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-63-57; e-mail: m.saidova@gmail.com

Мартынюк Тамила Витальевна – д. м. н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Резюме

Изменение «портрета» пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) за последнее десятилетие предполагает необходимость разработки моделей фенотипов у больных данной когорты. Целью исследования явилась оценка характера течения заболевания и прогноз пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ на основании формирования фенотипических групп в зависимости от коморбидного статуса. **Материалы и методы.** В исследование включены пациенты с ИЛГ ($n = 88$) и неоперабельной ХТЭЛГ ($n = 38$) в возрасте 38,5 [28,5; 51] и 53,5 [41; 58] года соответственно. На момент верификации диагноза и через 13 [12; 20] мес. выполнялись 6-минутный шаговый тест (6-МШТ) и спирометрия, трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ), катетеризация правых отделов сердца. Все пациенты были разделены на 5 групп согласно коморбидному статусу: 1-я группа ($n = 29$) – лица с ИЛГ / ХТЭЛГ без коморбидной патологии; 2-я группа ($n = 23$) – с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг / м²; 3-я ($n = 27$) группа – с ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией; 4-я группа ($n = 30$) – с гипертонической болезнью, ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией; 5-я группа ($n = 17$) – с перечисленными коморбидными патологиями и нарушениями углеводного обмена (НУО). **Результаты.** Исходно достоверно более тяжелый функциональный статус наблюдался у больных 4-й и 5-й групп по сравнению с лицами, распределенными в 1-ю и 3-ю группы. Согласно данным 3-мерной ЭхоКГ, у пациентов 4-й и 5-й групп выявлено достоверно более выраженное увеличение объемов правого желудочка по сравнению с таковыми показателями у больных 1-й и 3-й групп. При ИЛГ в 1-й и 3-й группах достоверно более часто отмечались положительные результаты теста на вазореактивность (34,5 и 48,2 %) по сравнению с 4-й (6,7 %) и 5-й (5,9 %) группами. Период с момента верификации диагноза до добавления 2-го специфического препарата был значимо короче у пациентов с ИЛГ / ХТЭЛГ 5-й группы по сравнению с больными 3-й группы. При ИЛГ в 1-й и 3-й группах достоверно реже отмечался высокий риск летального исхода через 13 [12; 30] мес. лечения по сравнению с таковым показателем в 5-й группе. **Заключение.** Сочетание ИМТ ≥ 25 кг / м², дислипидемии, гипертонической болезни, как и дополнительное наличие НУО, ассоциируется с менее благоприятным течением заболевания у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭЛГ. **Ключевые слова:** идиопатическая легочная гипертензия, неоперабельная хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, фенотипы, коморбидная патология, прогноз.

Для цитирования: Таран И.Н., Белевская А.А., Валиева З.С., Саидова М.А., Мартынюк Т.В. «Портрет» пациентов с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией в зависимости от коморбидного статуса: особенности течения заболевания и прогноз. *Пульмонология*. 2020; 30 (4): 427–436. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436

“Portrait” of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features

Irina N. Taran^{1,3}, Anna A. Belevskaya¹, Zarina S. Valieva¹, Marina A. Saidova¹, Tamila V. Martynuk^{1,3}

- 1 – A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia: ul. 3-ya Cherepkovskaya 15A, Moscow, 121552, Russia;
- 2 – Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science: Sosnovyy bul'var 6, Kemerovo, 650002, Russia;
- 3 – N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

Author information

Irina N. Taran, Postgraduate student, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Junior Researcher, Laboratory of Rehabilitation, Division of Multifocal Atherosclerosis, Federal Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Siberian Department of Russian Academy of Science; tel.: (923) 509-57-49; e-mail: zaviirina@mail.ru

Anna A. Belevskaya, Candidate of Medicine, Junior Researcher, Division of ultrasonic diagnostic techniques of Scientific research institute of clinical cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (917) 594-30-28; e-mail: annabelevskaya@gmail.com

Zarina S. Valieva, Candidate of Medicine, Researcher, Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-68-33; e-mail: v.zarina.v@gmail.com

Marina A. Saidova, Doctor of Medicine, Professor, Head of the Division of ultrasonic diagnostic techniques of Scientific research institute of clinical cardiology, A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-63-57; e-mail: m.saidova@gmail.com

Tamila V. Martynyuk, Doctor of Medicine, Head of Division of Pulmonary Hypertension and Cardiac Diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, National Medical Research Center for Cardiology, Healthcare Ministry of Russia; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Postgraduate Medical Training, N.I.Pirogov Federal Russian State National Research Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (495) 414-64-50; e-mail: trukhiniv@mail.ru

Abstract

Changing the "portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTPH) over the past decade suggests the need to develop models of phenotypes in patients with this cohort. **The purpose** of the study was to estimate the nature of the disease course and prognosis of patients with IPH and inoperable CTPH based on the formation of phenotypic groups depending on the comorbid status. **Materials and Methods.** Patients with IPH ($n = 88$) and inoperable CTPH ($n = 38$) aged 38.5 [28.5; 51] and 53.5 [41; 58] years respectively were enrolled in the study. 6-minute step test (6-MST) and spirometry, transthoracic echocardiography (EchoCG), catheterization of the right side of the heart was performed at the moment of diagnosis verification and in 13 [12; 20] months. All patients were divided into 5 groups according to comorbid status: Group 1 ($n = 29$) – patients with IPH/CTPH without comorbid pathology; Group 2 ($n = 23$) with body mass index (BMI) ≥ 25 kg/m²; Group 3 ($n = 27$) – with BMI ≥ 25 kg/m² and dyslipidemia; Group 4 ($n = 30$) with hypertension, BMI ≥ 25 kg/m² and dyslipidemia; Group 5 ($n = 17$) with the listed comorbid pathologies and carbohydrate metabolic disorders. **Results.** Initially more severe functional status was observed in patients of the 4th and 5th groups as compared to those in the 1st and 3rd groups. According to the data of the 3-dimensional EchoCG, in patients of the 4th and 5th groups a reliably more expressed increase in the volume of the right ventricle was revealed in comparison with such values in the 1st and 3rd groups. In IPH groups 1 and 3, the positive results of the vasoreactivity test (34.5% and 48.2%) were significantly more frequent in comparison with groups 4 (6.7%) and 5 (5.9%). The period from the diagnosis verification to adding the 2nd specific drug was significantly shorter in patients with IPH/CTPH of the 5th group compared to patients of the 3rd group. a high risk of lethal outcome after 13 [12; 30] months of treatment was significantly less frequently observed with IPH in Groups 1 and 3 as compared to Group 5. **Conclusion.** The combination of BMI ≥ 25 kg/m², dyslipidemia, hypertension, as well as the additional presence of carbohydrate metabolism disorders is associated with a less favorable course of the disease in patients with IPH and inoperable CTPH.

Key words: idiopathic pulmonary hypertension, inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension, phenotypes, comorbid pathology, prognosis.

For citation: Taran I.N., Belevskaya A.A., Valieva Z.S., Saidova M.A., Martynyuk T.V. "Portrait" of patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension depending on comorbid status: current and prognosis features. *Pulmonology*. 2020; 30 (4): 427–436 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-4-427-436

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является тяжелой формой легочной гипертензии (ЛГ) с верификацией диагноза на поздних сроках, характеризуется быстрым прогрессированием симптомов заболевания, декомпенсацией правожелудочковой недостаточности и неблагоприятным прогнозом при отсутствии лечения.

До появления препаратов патогенетической терапии продолжительность жизни пациентов с ИЛГ с момента верификации диагноза составляла около 2,8 года, при ИЛГ IV функционального класса (ФК) – около 6 мес. [1]. По данным современных регистров, одногодичная, 3- и 5-летняя выживаемость у больных ИЛГ составляет 91, 74 и 65 % соответственно [2].

Хроническая тромбоэмболическая (ХТЭ) ЛГ является редкой формой ЛГ, потенциально излечимой с помощью операции легочной тромбэндартерэктомии. Однако до 40 % пациентов с ХТЭ ЛГ считаются неоперабельными [3, 4]. У ряда пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ установлен дистальный характер тромботического поражения с пораже-

нием ветвей легочной артерии (ЛА) субсегментарного типа (≤ 3 мм в диаметре) и / или дистальной васкулопатией с ремоделированием легочного сосудистого русла диаметром 0,1–0,5 мм [5]. У пациентов данной когорты подобно больным ИЛГ также возникает легочное сосудистое ремоделирование в виде гиперплазии интимы, выраженной гипертрофии меди, пролиферации адвентициального слоя и повышенной продукции экстрацеллюлярного матрикса в адвентиции [5, 6]. Схожие патофизиологические аспекты заболевания и особенности ремоделирования легочного сосудистого русла позволяют использовать специфическую терапию у пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ, которая ранее доказала свою эффективность у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [3].

При отсутствии лечения прогноз пациентов с неоперабельной ХТЭ ЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ [7]. С момента появления специфической терапии, доказавшей свою эффективность у пациентов с неоперабельными и резидуальными / персистирующими формами ХТЭ ЛГ, прогноз у дан-

ной когорты пациентов улучшился и в реальных клинических условиях 3-летняя выживаемость на фоне терапии риоцигуатом составляет 94 % [8].

Клиническая картина ИЛГ и ХТЭ ЛГ является неспецифичной, что является основной причиной верификации диагноза на поздних сроках. Согласно зарубежным регистрам и данным Российского регистра период от дебюта симптомов до верификации диагноза ИЛГ не превышает 2,25 года [9, 10], тогда как средняя продолжительность времени от дебюта симптомов ХТЭ ЛГ до верификации диагноза в экспертных центрах составляет около 14 мес. [11], а по данным Российского регистра занимает до 2,6 года [12, 13].

За последнее десятилетие отмечается изменение «портрета» пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ с возникновением заболевания у лиц более старшего возраста, обширным спектром коморбидной патологии, что отражается на клинико-функциональном статусе, гемодинамике и характере течения заболевания, а также поздней верификации диагноза [14–17]. Однако на настоящий момент не разработаны определенные модели фенотипов пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ, что подразумевает необходимость проведения клинических исследований, посвященных их идентификации, что в свою очередь позволит улучшить понимание механизма заболевания, определить клинический прогноз и фенотипически персонализированную стратегию лечения.

Целью исследования явилась оценка характера течения заболевания и прогноза пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ на основании формирования фенотипических групп в зависимости от коморбидного статуса.

Материалы и методы

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 220 от 31.10.16. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

В исследование включены пациенты ($n = 126$) с верифицированным диагнозом ИЛГ ($n = 88$: 77 женщин, 11 мужчин; возраст — 38,5 [28,5; 51,0] года) и лица ($n = 38$: 29 женщин, 9 мужчин; возраст — 53,5 [41,0; 58,0] года) с неоперабельной ХТЭ ЛГ.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет; верифицированный диагноз ИЛГ или неоперабельная ХТЭ ЛГ, но с уровнем давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА) < 12 мм рт. ст.; длительность наблюдения на фоне ЛАГ-специфической терапии > 12 мес. Критерии исключения: ДЗЛА по

данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) > 12 мм рт. ст.; ишемическая болезнь сердца (ИБС); цереброваскулярные события за последние 6 мес.; беременность, лактация; тяжелые нарушения функции печени / почек (> 9 баллов по шкале Чайлд–Пью, класс С / потребность в гемодиализе).

Статус операбельности пациентов с ХТЭ ЛГ оценивался экспертной комиссией в составе кардиолога, кардиохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга и пульмонолога. В исследование включены пациенты, не соответствующие критериям для проведения операции легочной тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики ЛА.

При проведении сравнительного анализа исходных данных пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ, несмотря на выявленные различия по возрасту, ФК ЛГ согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и дистанции, пройденной при выполнении 6-минутного шагового теста (6-МШТ), пациенты были сопоставимы по другим параметрам, отражающим прогноз (площадь правого предсердия и систолическая функция правого желудочка (ПЖ), выраженность хронической сердечной недостаточности, значение сердечного индекса, сатурация смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) и среднее давление в правом предсердии, уровень N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (табл. 1). Учитывая сопоставимость пациентов по исходному статусу и наличие схожих патофизиологических механизмов развития заболевания, для разработки фенотипов в зависимости от коморбидного статуса пациенты с ИЛГ и ХТЭ ЛГ были объединены.

Для оценки статуса пациентов с зависимости от коморбидности все лица с ЛГ были разделены на 5 групп: 1-я ($n = 29$) — пациенты с ИЛГ ($n = 23$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ без коморбидной патологии ($n = 6$); 2-я ($n = 23$) — с ИЛГ ($n = 17$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 25 кг / м² ($n = 6$); 3-я ($n = 27$) — пациенты с ИЛГ ($n = 21$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ с ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией ($n = 6$); 4-я ($n = 30$) — пациенты с ИЛГ ($n = 19$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ в сочетании с гипертонической болезнью (ГБ), ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией ($n = 11$); 5-я ($n = 17$) — пациенты с ИЛГ ($n = 8$) и неоперабельной ХТЭ ЛГ в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НУО) и ГБ, ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией ($n = 9$).

На момент верификации диагноза, через 13,0 [12,0; 30,0] и 26,5 [16,25; 56,0] мес. наблюдения на фоне специфической терапии проводились 6-МШТ с определением одышки по Боргу, спирометрия (СВЭМ), двухмерная (2D) и трехмерная (3D) эхокардиография (ЭхоКГ), КПОС, определение уровня NT-proBNP, общий и биохимический анализы крови.

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

Таблица 1
Исходный статус пациентов в зависимости
от этиологии легочной гипертензии
Table 1
Initial status of patients depending on the etiology
of pulmonary hypertension

Показатель	Группа ИЛГ n = 88	Группа ХТЭ ЛГ n = 38
Демографическая характеристика		
Возраст на момент дебюта симптомов, годы	32,0 [21,0; 46,5]*	46,5 [39,0; 55,0]
Возраст на момент верификации диагноза, годы	38,5 [28,5; 51,0]*	53,5 [41,0; 58,0]
Женский пол, n (%)	77 (87,5)	29 (76,3)
Время от дебюта симптомов до установления диагноза, мес.	23,5 [10,5; 58,5]	28,0 [10,0; 81,0]
Клинико-функциональный статус		
ФК по ВОЗ	3,0 [2,0; 3,0]*	3,0 [3,0; 3,0]
Дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, м	377,5 [412,0; 425,5]*	313,0 [250,0; 390,0]
Отеки нижних конечностей, n (%)	43 (48,9)	21 (55,3)
Трансторакальная ЭхоКГ		
Площадь ПП, см ²	23,0 [19,0; 28,0]	23,9 [18,4; 27,6]
TAPSE, см	1,5 [1,3; 1,6]	1,4 [1,3; 1,5]
Фракция выброса ПЖ, % (3D-ЭхоКГ)	34,0 [27,0; 41,0]	31,0 [24,0; 35,0]
Жидкость в полости перикарда, n (%)	25 (28,4)	8 (21,0)
Катетеризация правых отделов сердца		
Сердечный индекс, л / мин / м ²	2,0 [1,7; 2,4]	1,9 [1,6; 2,5]
SvO ₂ , %	59,0 [54,0; 66,0]	61,0 [54,0; 65,0]
Среднее давление в ПП, мм рт. ст.	5,0 [3,0; 10,0]	5,0 [2,0; 9,0]
Биомаркеры крови		
NT-proBNP, пг / мл	671,2 [128,7; 1519]	738,9 [208,7; 1472,0]

Примечание: ИЛГ – идиопатическая легочная гипертензия; ХТЭ ЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ЭхоКГ – эхокардиография; ПП – правое предсердие; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана; ПЖ – правый желудочек; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови кислородом; ИМТ – индекс массы тела; NT-proBNP – N-терминальный промозговой натрийуретический пептид; * – различия между пациентами с идиопатической легочной гипертензией и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией ($p < 0,05$).
Note: *, differences between patients with idiopathic pulmonary hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension ($p < 0,05$).

жимах соответственно. Для оценки систолической функции ПЖ в 2D-режиме использовались показатели систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (*Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* – TAPSE) и фракционного изменения площади ПЖ. Анализ систолической функции ПЖ в 3D-режиме (фракция выброса ПЖ) и объемов ПЖ проводился в программе *Tomtec* на рабочей станции *EchoPac PC* (GE Healthcare, США).

КПОС проводилась с использованием аппарата *Allura Xper FD10* (Philips, Нидерланды). В рамках КПОС определялось давление в правом предсердии, ЛА (ДЛА) и ДЗЛА с помощью катетера Сван–Ганца, SvO₂, рассчитывался показатель сердечного выброса, ударный объем и легочное сосудистое сопротивление. Для определения вазореактивности легочных сосудов пациентам с ИЛГ на момент верификации диагноза проводилась острая фармакологическая проба (ОФП) с оксидом азота или ингаляционным ило-

простом. Критерием положительной ОФП являлось снижение среднего ДЛА (ДЛА_{ср.}) ≥ 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня ДЛА_{ср.} < 40 мм рт. ст. и отсутствием снижения показателя сердечного выброса. С целью оценки характера тромбогического поражения и решения вопроса об операбельности пациентам с ХТЭ ЛГ проводилась селективная ангиопульмонография.

СВЭМ проводилась на электромагнитном спирометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 *Ergo-Spiro* с газоанализатором *Ganshorn Power Cube*.

Уровень NT-proBNP определялся электрохемилюминесцентным методом на анализаторе *Elecsys 2010, Roche* при использовании наборов proBNP II (Roche, Германия).

Определение риска летального исхода в течение 1 года у пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ проводилось на момент верификации диагноза и через 13,0 [12,0; 30,0], 26,5 [16,25; 56,0] мес. наблюдения на фоне специфической терапии на основании оценки комплекса данных клинического обследования, функциональных тестов (6-МШТ и СВЭМ), ЭхоКГ и КПОС, уровня NT-proBNP, представленных в шкале стратификации риска согласно Европейским рекомендациям по ЛГ [18].

Статистическая обработка данных. Количественные показатели представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиль). При оценке различий количественных показателей использовались непараметрические критерии Манна–Уитни (при 2 группах сравнения) и Крускала–Уоллиса (при ≥ 3 группах сравнения). Критическим уровнем статистической значимости (p) принималась величина 0,05.

Результаты и обсуждение

При разделении пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса выявлено, что лица с обширным спектром коморбидной патологии из 4-й и 5-й групп на момент дебюта заболевания были достоверно старше по сравнению с таковыми без коморбидности (1-я группа). При оценке всего спектра клинических симптомов по сравнению с таковыми у больных 1-й группы у пациентов 2-й и 4-й групп достоверно чаще отмечались жалобы на боли в грудной клетке (отношение шансов (ОШ) – 4,39; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,1–17,44; $p = 0,03$; ОШ – 7,58; 95%-ный ДИ – 1,51–39,95; $p = 0,01$ соответственно), тогда как у пациентов 2-й и 5-й групп – отеки нижних конечностей на момент верификации диагноза. В 4-й и 5-й группах отмечены достоверно более тяжелый ФК по ВОЗ и меньшая дистанция, пройденная при выполнении 6-МШТ, по сравнению с таковыми показателями во 1-й и 3-й группах (табл. 2); при этом достоверных различий в параметрах СВЭМ не выявлено.

При оценке структурно-функционального состояния сердца у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ по данным регрессионного анализа выявлено, что принадлежность ко 2-й, 4-й и 5-й группам ассоциируется с уве-

Таблица 2
Клинико-функциональный статус в зависимости от коморбидности
Table 2
Clinical-functional status depending on comorbidity

Параметр	Группа					Различия между группами
	1-я n = 29	2-я n = 23	3-я n = 27	4-я n = 30	5-я n = 17	
Возраст, годы	22,0 [15,0; 29,0]	38,0 [29,0; 46,0]	33,0 [24,0; 49,0]	45,5 [37,0; 53,0]	52,0 [44,0; 54,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅
ИМТ, кг / м ²	21,0 [19,0; 22,0]	27,0 [25,2; 30,0]	25,4 [25,0; 27,6]	28,5 [26,0; 32,6]	30,0 [28,0; 36,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅
Клинические симптомы						
Боли в грудной клетке, n (%)	8 (27,59)	15 (65,22)	9 (33,33)	16 (53,33)	7 (41,18)	p ₁₋₂ p ₁₋₄
Отеки НК, n (%)	10 (34,48)	16 (69,57)	12 (44,44)	15 (50,0)	11 (64,71)	p ₁₋₂ p ₁₋₅
Функциональный статус						
ФК по ВОЗ	2,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [2,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,0]	3,0 [3,0; 3,5]	p ₁₋₄ p ₁₋₅ p ₃₋₅
6-МШТ, м	409,0 [341,0; 455,0]	379,0 [286,0; 432,0]	407,0 [357,0; 467,0]	314,0 [250,0; 340,0]	280,0 [205,0; 346,0]	p ₁₋₄ p ₁₋₅ p ₃₋₄ p ₃₋₅

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; НК – нижние конечности; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения;

* – различия между группами (p < 0,05).

Note: *, differences between groups (p < 0.05).

личением переднезаднего размера левого предсердия, толщины задней стенки ЛЖ и толщины межжелудочковой перегородки, к 5-й группе со снижением ФВ ЛЖ, к 4-й группе с увеличением массы миокарда ЛЖ, конечного диастолического (КДО) и систолического объемов ПЖ по сравнению с больными без коморбидности (1-я группа). При этом достоверных различий в параметрах, отражающих систолическую функцию ПЖ, не выявлено.

При оценке биохимического анализа крови у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ (3-я группа) выявлен достоверно более высокий уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) (1,3 [1,2; 1,6] ммоль / л) по сравнению с таковыми показателями во 2-й группе (1,0 [0,0; 1,2]) и 5 (1,0 [0,8; 1,4] ммоль / л). Достоверных различий в уровне NT-proBNP между группами в зависимости от коморбидной патологии не отмечено.

По данным регрессионного анализа принадлежность к 5-й группе ассоциируется с увеличением систолического ДЛА (СДЛА) на В-коэффициент, составивший 23,62 мм рт. ст. (p = 0,01), уменьшением SpO₂ (по данным КПОС) на –4,37 % (p = 0,005) по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа).

Положительный результат ОФП достоверно чаще наблюдался у пациентов с ИЛГ 3-й группы по сравнению с таковым во 2-й (p = 0,02), 4-й (p = 0,0004) и 5-й (p = 0,006) группах, а у больных 1-й группы – по сравнению с лицами 4-й (p = 0,007) и 5-й (p = 0,02) групп (рис. 1).

Отмечено, что у пациентов 5-й группы период до перехода с моно- на двойную комбинированную терапию был достоверно меньше (7,0 [5,0; 10,0]) по

Таблица 3
Ассоциация коморбидного статуса пациентов с идиопатической легочной гипертензией / тромбозмембранной легочной гипертензией с параметрами 2D- и 3D-эхокардиографии

Table 3
Comorbid status association of patients with idiopathic pulmonary hypertension/thromboembolic pulmonary hypertension with 2D and 3D echocardiography parameters

Показатели ЭхоКГ	В-коэффициент	p*	Группа
Правые отделы сердца (3D-ЭхоКГ)			
КДО ПЖ, мл	53,17	0,02	p ₁₋₄
КСО ПЖ, мл	35,7	0,01	p ₁₋₅
Левые отделы сердца (2D-ЭхоКГ)			
ПЗР ЛП, см	0,38	0,002	p ₁₋₂
	0,40	0,0009	p ₁₋₄
	0,32	0,002	p ₁₋₅
Толщина задней стенки ЛЖ, см	0,13	0,00002	p ₁₋₂
	0,05	0,02	p ₁₋₃
	0,09	0,001	p ₁₋₄
	0,08	0,04	p ₁₋₅
ТМЖП, см	0,02	0,00002	p ₁₋₂
	0,07	0,007	p ₁₋₃
	0,1	0,001	p ₁₋₄
	0,1	0,02	p ₁₋₅
Масса миокарда ЛЖ (ASE), г	27,2	0,009	p ₁₋₂
	23,1	0,001	p ₁₋₃
	31,4	0,003	p ₁₋₄

Примечание: * – различия между группами; ЭхоКГ – эхокардиография; КДО – конечный диастолический объем; ПЖ – правый желудочек; КСО – конечный систолический объем; ПЗР – переднезадний размер; ЛП – левое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ASE (American Society of Echocardiography) – Американское эхокардиографическое общество; данные регрессионного анализа представлены в виде В-коэффициента и уровня статистической значимости p.

Note: *, differences between groups; regression analysis data are presented as B-factor and statistical significance level p.

сравнению с пациентами 2-й (25,0 [17,0; 48,0]) и 3-й группы (30,0 [11,0; 60,0]) мес. Пациентам 1-й группы достоверно реже (34,48 %) назначалась диуретическая терапия исходно и через 13,0 [12,0; 30,0] мес. наблюдения по сравнению с больными 2-й (73,91 %), 4-й (63,33 %) и 5-й (70,59 %) групп, как и пациентам 3-й группы (44,4 %) по сравнению со 2-й (73,91 %).

Медиана продолжительности жизни с момента верификации диагноза у пациентов ИЛГ и ХТЭ ЛГ 1–5-й групп составила 4,4 [2,2; 8,0]; 4,4 [3,0; 7,5]; 5,0 [2,0; 7,0]; 3,0 [2,5; 4,0] и 2,9 [2,0; 3,5] года соответственно ($p > 0,05$).

Исходно и при повторных наблюдениях большинство пациентов с ИЛГ находились в зоне высокого риска развития летального исхода в течение 1 года. У больных ИЛГ 1-й и 3-й групп достоверно реже выявлялся высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения по сравнению с пациентами 5-й группы (рис. 2). При оценке риска летального исхода у больных ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса достоверных различий в риске на момент верификации диагноза и при повторных наблюдениях не выявлено.

С момента верификации диагноза 1-годичная выживаемость пациентов 1-й группы составила 89,6 %, 2-й – 95,6 %, 3-й – 96,2 и 4-й и 5-й групп – 100 %, тогда как 3-летняя выживаемость в 1-й группе составила 82,7 %, во 2-й – 86,8 %, 3-й – 88,6 %, в 4-й и 5-й группах – 97 и 98,3 % соответственно.

По данным современных регистров продемонстрировано изменение типичной картины ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ с верификацией заболеваний у лиц более старшего возраста с обширным спектром коморбидной патологии [14–17]. Так, по данным Английского регистра и регистра США REVEAL, Европейского регистра COMPERA за последние 10 лет, средний возраст на момент верификации диагноза у пациентов с ИЛГ превышает 50 лет [15], тогда как по данным Российского регистра таковой показатель составил 41 год [10]. У пациентов с ХТЭ ЛГ на момент верификации диагноза средний возраст по данным регистра COMPERA превысил 63 года [17], по данным Российского регистра – 54,6 года [13]. Наиболее распространенными со-

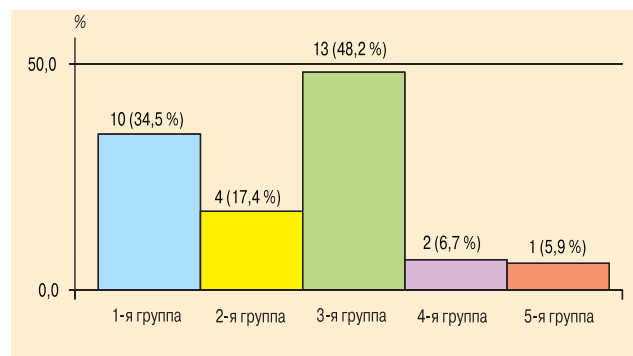


Рис. 1. Частота положительной пробы на вазореактивность у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от статуса коморбидности

Figure 1. Frequency of positive vasoreactivity test in patients with idiopathic pulmonary hypertension depending on comorbidity status

путствующими заболеваниями у пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ по данным Российского регистра являются артериальная гипертензия и ожирение [10].

Примечательно, что в настоящее время не существует разработанных моделей фенотипов пациентов с ИЛГ и ХТЭ ЛГ. В рамках настоящего исследования проводилась оценка фенотипических особенностей пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса. Согласно полученным результатам у пациентов без коморбидности (1-я группа), ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией (3-я группа) наблюдался более сохраненный функциональный статус на момент верификации диагноза по сравнению с пациентами с ГБ в сочетании с ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией (4-я группа) и в сочетании с НУО (5-я группа).

Наличие компонентов метаболического синдрома, в особенности ожирения, является дополнительным фактором, влияющим на прогрессирование одышки и снижение толерантности к нагрузкам у пациентов с ЛАГ [19–21]. В данном исследовании у больных 4-й и 5-й групп выявлено более выраженное повышение ИМТ с медианой 28,5 и 30,0 кг / м² соответственно, чем можно объяснить их более тяжелый функциональный статус по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп.

У пациентов 3-й группы медиана уровня ЛПВП была достоверно выше (1,3 ммоль / л) по сравнению с 5-й группой (1,0 ммоль / л). При этом в ряде работ

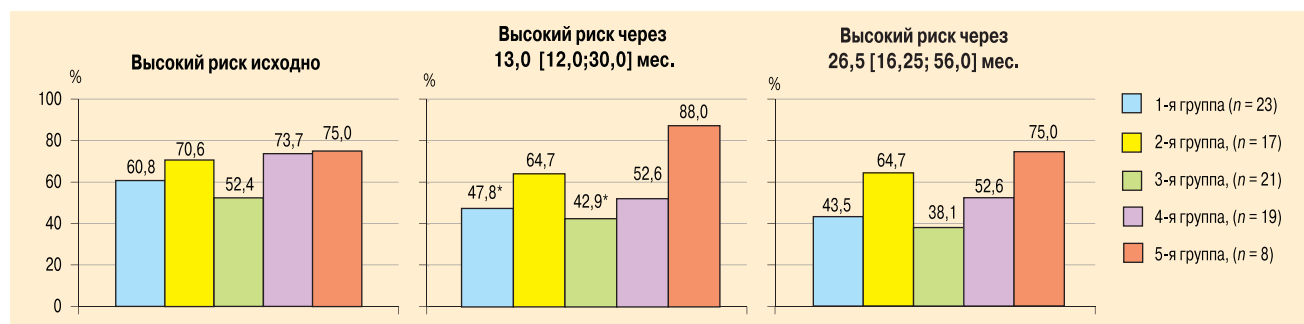


Рис. 2. Стратификация риска летального исхода у пациентов с идиопатической легочной гипертензией в зависимости от коморбидности

Примечание: * – различия между пациентами 1-й и 3-й групп с таковыми в 5-й группе ($p < 0,05$).
Figure 2. The death risk stratification in patients with idiopathic pulmonary hypertension depending on comorbidity

Note: *, differences between Group 1 and Group 3 patients with such patients in Group 5 ($p < 0.05$).

низкий уровень ЛПВП у пациентов с ЛАГ ассоциировался с более тяжелым ФК, высоким уровнем NT-proBNP и давления в правом предсердии [20], наибольшей вероятностью клинического ухудшения [20, 22], чем можно объяснить более сохраненный статус пациентов 3-й группы.

При ИЛГ и ХТЭ ЛГ часто встречаются НУО, однако до конца не известно, играют ли они роль в патогенезе ЛГ или являются следствием прогрессирования заболевания. По данным регрессионного анализа наличие НУО, ИМТ ≥ 25 кг / м², ГБ и дислипидемии у пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ ассоциировалось с более выраженным увеличением СДЛА по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа), что согласуется с работой *M.E. Whitaker et al.*, где показано, что факт наличия сахарного диабета (СД) 2-го типа у пациентов с ЛАГ ассоциируется с более тяжелыми параметрами центральной гемодинамики по сравнению с пациентами с ЛАГ без СД [23].

При оценке статуса вазореактивности более частое выявление положительной ОФП на момент верификации диагноза наблюдалось у пациентов с ИЛГ 1-й и 3-й группы по сравнению с 4-й и 5-й группами, что еще раз подтверждает менее благоприятное течение заболевания у лиц с ЛГ в сочетании с более выраженными метаболическими нарушениями.

Известно, что наличие ожирения приводит к гипертрофии ЛЖ, расширению полостей ЛЖ и левого предсердия за счет увеличения объема циркулирующей крови и гормональных нарушений, активности висцерального жира [24], что также может отражаться и на ремоделировании ПЖ [25] в связи с системной эндотелиальной дисфункцией с развитием вазоконстрикции и повышением сосудистого сопротивления [23, 25]. По результатам настоящей работы также подтверждены данные исследования MESA-RV, где у лиц с ожирением выявлено увеличение КДО ПЖ и более низкое значение ФВ ПЖ по данным ЭхоКГ по сравнению с больными с нормальной массой тела [25].

Проведена оценка клинических исходов и прогноза пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса. Так, у пациентов с ИЛГ без коморбидной патологии (1-я группа) и ИМТ ≥ 25 кг / м² и дислипидемией (3-я группа) достоверно реже наблюдался высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения (47,83 и 42,85 %) по сравнению с пациентами 5-й группы (88 %), тогда как достоверных различий между риском пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ в зависимости от коморбидного статуса не выявлено. Медиана продолжительности жизни с момента верификации диагноза у лиц с обширным спектром коморбидной патологии (4-й и 5-й группы) была ниже (2,9 и 3,0 года соответственно) по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп (4,4 и 5,0 года соответственно), однако без достоверно значимых различий.

Более старший возраст пациентов на момент верификации диагноза и особенности коморбидного статуса также вносят вклад в выживаемость паци-

ентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ. Так, по данным регистра COMPERA, у больных ИЛГ старше 65 лет одногодичная и 3-летняя выживаемость составила 90 и 68 % [26], тогда как для пациентов с ХТЭ ЛГ — 92 и 75 % соответственно [17]. Согласно данным Шведского регистра, в который были включены пациенты с ЛАГ (медиана возраста — 67 лет) и неоперабельной ХТЭ ЛГ (медиана возраста — 70 лет) с наличием таких коморбидных состояний, как ГБ, СД, ИБС и фибрилляция предсердий, одногодичная, 3-летняя и 5-летняя выживаемость при ЛАГ составила 85, 71 и 59 %, при ХТЭ ЛГ — 91, 75 и 69 % соответственно [16]. Однако в настоящем исследовании наличие ИБС у пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ являлось критерием исключения, что также могло сказаться на прогнозе.

Известно, что наличие компонентов метаболического синдрома у больных ЛАГ ассоциировано с ухудшением прогноза, независимо от других сердечно-сосудистых факторов риска и степени тяжести [19, 20]. В ряде работ низкий плазменный уровень ЛПВП ассоциировался с повышенной смертностью и наибольшей вероятностью клинического ухудшения при ЛАГ [20, 22]. Примечательно, что у лиц с ИЛГ и избыточной массой тела летальность в течение 1 года ниже и составляет 12,7 % по сравнению с пациентами с недостаточной массой тела (46,4 %) или ожирением (ИМТ 30,0–34,9 — у 21,1 % больных; ИМТ ≥ 35 — у 38 %) [27]. Наличие НУО также вносит весомый вклад в снижение уровня долгосрочной выживаемости пациентов с ЛАГ [28].

Для когорты пациентов с ЛАГ и низким риском летального исхода уровень смертности в течение 1 года достигает 2,8 %, у лиц с промежуточным риском — 9,9 %, с высоким риском — 21,2 % [29].

При ИЛГ и обширной коморбидной патологии (5-я группа) наиболее часто выявлялся высокий риск летального исхода через 13,0 [12,0; 30,0] мес. лечения по сравнению с больными без коморбидности (1-я группа) и ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией (3-я группа). Полученные данные, вероятно, можно объяснить более высоким уровнем ЛПВП у пациентов 3-й группы и более низким ИМТ у лиц 1-й и 3-й групп по сравнению с таковыми показателями в 5-й группе.

Различия в одногодичной и 3-летней выживаемости в зависимости от коморбидного статуса пациентов с ИЛГ / ХТЭ ЛГ объясняются тем, что у 50 % умерших без коморбидности (1-я группа) диагноз был верифицирован в период с 2008 по 2010 гг., когда отмечалась крайне низкая доступность специфической терапии, что сопровождалось высокой летальностью в течение первых лет наблюдения, тогда как у больных из 4-й и 5-й групп, у которых диагноз верифицирован после 2013 г., отмечены лучшие показатели одногодичной и 3-летней выживаемости по сравнению с пациентами без коморбидности (1-я группа). Следует обратить внимание на большее значение медианы продолжительности жизни пациентов без коморбидности (1-я группа) по

сравнению с больными с обширной коморбидной патологией (4-й и 5-й группы).

Заключение

По результатам исследования установлено, что у лиц с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ без коморбидной патологии и ИМТ ≥ 25 кг / м² в сочетании с дислипидемией отмечается достоверно более сохраненный функциональный статус; чаще выявляется положительная реакция при проведении вазореактивного теста у лиц с ИЛГ на момент верификации диагноза (34,5 и 48,2 % соответственно); редко отмечается высокий риск летального исхода на фоне лечения (47,8 и 42,9 % соответственно); также наблюдается большая продолжительность жизни, однако без достоверных различий (4,4 и 5,0 года соответственно) по сравнению с пациентами с сопутствующими ГБ, ИМТ $\geq 25,0$ кг / м² и дислипидемией, НУО (5,9 и 88 %; 2,9 года соответственно).

Таким образом, сочетанный коморбидный статус как составляющий фенотипа пациентов с ИЛГ и неоперабельной ХТЭ ЛГ ассоциируется с менее благоприятным течением заболевания и прогнозом, что предполагает более раннее назначение комбинированной специфической терапии у пациентов данной когорты.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Данное исследование финансировалось в рамках темы научно-исследовательской работы № 85 на базе Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Финансирование процесса публикации статьи отсутствует.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

This study was funded under the theme of research work No. 85 at the Lomonosov Clinical Cardiology Research Institute named after A.L.Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology of the Federal State Budgetary Institution "National Medical Research Center for Cardiology" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation. There was no funding for the publication process.

Литература

1. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115 (5): 343–349. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
2. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012; 142 (2): 448–456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
3. Lang I.M. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 24–28. DOI: 10.1183/09059180.00011110.
4. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
5. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 1993; 103 (3): 685–692. DOI: 10.1378/chest.103.3.685.
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика; 2015.
7. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60. DOI: 10.1016/S0167-5273(11)70493-4.
8. van Thor M.C.J., ten Klooster L., Snijder R.J. et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart Vasculture*. 2019; 22: 163–168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
9. Humbert 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 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
10. 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): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
12. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (I часть). *Терапевтический архив*. 2016; 88 (9): 90–101.
13. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (9): 101–109. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109.
14. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C. et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 345–355. DOI: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
15. McGoon M.D., Benza R.L., Escobedo-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.
16. 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): 243–250. DOI: 10.1080/14017431.2016.1185532.
17. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107: 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
18. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. 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: 10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Zamanian R.T., Hansmann G., Snook S. et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 318–324. DOI: 10.1183/09031936.00000508.

20. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
21. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Association between BMI and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2018; 154 (4): 872–881. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.006.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Med.* 2018; 131 (6): 702.e7–702.e13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
24. de Simone G., Izzo R., De Luca N., Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23 (10): 905–912. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.06.012.
25. Wenger D.S., Kawut S.M., Ding J. et al. Pericardial fat and right ventricular morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Right Ventricle Study (MESA-RV). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157654. DOI: 10.1371/journal.pone.0157654.
26. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 871–880. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
27. Mazimba S., Holland E., Nagarajan V. et al. Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41 (8): 1164–1168. DOI: 10.1038/ijo.2017.45.
28. Benson L., Brittain E.L., Pugh M.E. et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 311–318. DOI: 10.1086/675994.
29. Hoeper M.M., 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): pii: 1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.
30. pulmonary hypertension. *Chest.* 1993; 103 (3): 685–692. DOI: 10.1378/chest.103.3.685.
6. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Pulmonary hypertension]. Moscow: Praktika; 2015 (in Russian).
7. Wilkens H., Lang I., Behr J. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int. J. Cardiol.* 2011; 154 (Suppl. 1): S54–60. DOI: 10.1016/S0167-5273(11)70493-4.
8. van Thor M.C.J., ten Klooster L., Snijder R.J. et al. Long-term clinical value and outcome of riociguat in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *IJC Heart Vasculture.* 2019; 22: 163–168. DOI: 10.1016/j.ijcha.2019.02.004.
9. Humbert 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 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
10. Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martynyuk T.V. [Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2019; 91 (1): 24–31. DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
11. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
12. Chazova I.E., Martynyuk T.V. [Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part I)]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016; 88 (9): 90–101 (in Russian).
13. Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S. et al. [The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation]. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2018; 90 (9): 101–109. DOI: 10.26442/terarkh2018909101-109 (in Russian).
14. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C. et al. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 189 (3): 345–355. DOI: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
15. McGoon M.D., Benza R.L., Escobedo-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–59. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.023.
16. Radegran G., Kjellstrom B., Ekmechag B. et al. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and CTEPH patients 2000–2014. *Scand. Cardiovasc. J.* 2016; 50 (4): 243–250. DOI: 10.1080/14017431.2016.1185532.
17. Kramm T., Wilkens H., Fuge J. et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin. Res. Cardiol.* 2018; 107: 548–553. DOI: 10.1007/s00392-018-1215-5.
18. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. 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: 10.1093/eurheartj/ehv317.
19. Zamanian R.T., Hansmann G., Snook S. et al. Insulin resistance in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (2): 318–324. DOI: 10.1183/09031936.00000508.

Поступила 28.03.19

References

1. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.* 1991; 115 (5): 343–349. DOI: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
2. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest.* 2012; 142 (2): 448–456. DOI: 10.1378/chest.11-1460.
3. Lang I.M. Managing chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pharmacological treatment options. *Eur. Respir. Rev.* 2009; 18 (111): 24–28. DOI: 10.1183/09059180.00011110.
4. Mayer E., Jenkins D., Lindner J. et al. Surgical management and outcome of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from an international prospective registry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2011; 141 (3): 702–710. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2010.11.024.
5. Moser K.M., Bloor C.M. Pulmonary vascular lesions occurring in patients with chronic major vessel thromboembolic

20. Heresi G.A., Aytakin M., Newman J. et al. Plasma levels of high-density lipoprotein cholesterol and outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 182 (5): 661–668. DOI: 10.1164/rccm.201001-0007OC.
21. Weatherald J., Huertas A., Boucly A. et al. Association between BMI and obesity with survival in pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2018; 154 (4): 872–881. DOI: 10.1016/j.chest.2018.05.006.
22. Larsen C.M., McCully R.B., Murphy J.G. et al. Usefulness of high-density lipoprotein cholesterol to predict survival in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2016; 118 (2): 292–297. DOI: 10.1016/j.amjcard.2016.04.028.
23. Whitaker M.E., Nair V., Sinari S. et al. Diabetes mellitus associates with increased right ventricular afterload and remodeling in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Med.* 2018; 131 (6): 702.e7–702.e13. DOI: 10.1016/j.amjmed.2017.12.046.
24. de Simone G., Izzo R., De Luca N., Gerds E. Left ventricular geometry in obesity: Is it what we expect? *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2013; 23 (10): 905–912. DOI: 10.1016/j.numecd.2013.06.012.
25. Wenger D.S., Kawut S.M., Ding J. et al. Pericardial fat and right ventricular morphology: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis – Right Ventricle Study (MESA-RV). *PLoS One.* 2016; 11 (6): e0157654. DOI: 10.1371/journal.pone.0157654.
26. Hoeper M.M., Huscher D., Ghofrani H.A. et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168 (2): 871–880. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
27. Mazimba S., Holland E., Nagarajan V. et al. Obesity paradox in group 1 pulmonary hypertension: analysis of the NIH-Pulmonary Hypertension registry. *Int. J. Obes. (Lond).* 2017; 41 (8): 1164–1168. DOI: 10.1038/ijo.2017.45.
28. Benson L., Brittain E.L., Pugh M.E. et al. Impact of diabetes on survival and right ventricular compensation in pulmonary arterial hypertension. *Pulm. Circ.* 2014; 4 (2): 311–318. DOI: 10.1086/675994.
29. Hoeper M.M., 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): pii: 1700740. DOI: 10.1183/13993003.00740-2017.

Received: March 03, 2019