

Парамонов В.М., Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Данилов Н.М., Масенко В.П., Чазова И.Е.

КЛИНИКО-ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ И НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У БОЛЬНЫХ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РЕЗУЛЬТАТОВ ОСТРОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРОБЫ

ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, ИКК им. А.Л. Мясникова Минздрава РФ,
г. Москва, Россия

Paramonov V.M., Martynyuk T.V., Dadacheva Z.H., Danilov N.M., Masenko V.P., Chazova I.Ye.

CLINICAL AND HEMODYNAMIC PROFILE AND NEUROHORMONAL INDICATORS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC PULMONARY HYPERTENSION, DEPENDING ON VASOREACTIVITY RESERVE OF PULMONARY ARTERIES

Russian Cardiology Research and Production Complex, Institute of Clinical Cardiology,
Moscow, Russia

РЕЗЮМЕ

Цель: оценить клинко-гемодинамические профиль, нейрогуморальные показатели у пациентов с ИЛГ в зависимости от сохранности резерва вазореактивности легочных артерий.

Материал и методы: в исследование был включен 131 больной ИЛГ (средний возраст $32,4 \pm 3,2$ год). Всем больным проводилось рутинное лабораторное обследование (общий и биохимический анализы крови, коагулограмма), тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ), трансторакальная ЭхоКГ, рентгенография органов грудной клетки, катетеризация правых отделов сердца (КПОС) с острой фармакологической пробой (ОФП) с использованием одного или двух вазодилаторов (ВД). С целью исследования нейрогуморального статуса проводился анализ уровня 6-кето-ПгF1 β , NO, ЭТ-1, норадреналина, адреналина, NT-proANP, NT-proBNP (НУП), активность ренина, АII, альдостерона (РААС).

Результаты: были установлены значительные отличия клинко-гемодинамического профиля и нейрогуморальных показателей у больных ИЛГ в зависимости от наличия (ОФП+) и отсутствия (ОФП-) резерва вазореактивности легочных артерий (ЛА). Все больные ФК IV и наибольшее количество пациентов с ФК III относились к группе с ОФП-, когда существенно большее число больных с ФК I и II относилось к ОФП+. При проведении Т6МХ больные ИЛГ с сохранным резервом вазодилатации дистанция была существенно больше при меньшей выраженности одышки, чем больные из группы ОФП-. В группе с ОФП- был определен больший уровень систолического давления в легочной артерии (СДЛА). При сравнении данных КПОС все гемодинамические показатели в группах значительно различались, прогностически лучшие данные отмечены группе с ОФП+. По данным рентгенографии органов грудной клетки группа с ОФП- имела достоверно больший КТИ. При сравнительной оценке показателей нейрогуморального статуса, РААС, НУП и АРП независимо от результата ОФП обнаруживались значительные отклонения в группах.

Заключение: у группы пациентов с ОФП+ по сравнению

SUMMARY

Clinical and hemodynamic profile and neurohormonal indicators in patients with idiopathic pulmonary hypertension, depending on vasoreactivity reserve of pulmonary arteries.

Objective: the main objective of our research work was an evaluation of clinical and hemodynamic profile, neurohormonal indicators in patients with IPH, depending on the results of vasoreactivity testing.

Methods: the study included 131 patients with IPH (mean age $32,4 \pm 3,2$ years). All the patients underwent the routine laboratory tests, 6-minuts walking test (6-MWT), transthoracic echocardiography, thorax organs radiography, right heart catheterization (RHC) with acute pharmacological test (APT) using one or two vasodilators (VD). In order to study neurohumoral status the analysis of the 6-keto-PgF1 β , NO, ET-1, norepinephrine, epinephrine levels, NT-proANP, NT-proBNP (NUP), renin activity, AII, aldosterone (RAAS) activity was conducted.

Results: significant differences of clinical and hemodynamic profile and neurohormonal indicators in patients with IPH depending on the availability (APT+) and absence (APT-) of the vasoreactivity reserve of pulmonary arteries (PA) were established. Among the APT- patients the number of patients belonging to FC III was significantly greater in comparison with APT+ patients. FC IV referred only to the APT- patients. Significantly more patients with APT+ belonged to FC I and II. The 6-MWT revealed that patients with IPH with intact vasodilation reserve overcame significantly longer distance. Doppler echocardiography showed that in APT-group a greater level of systolic pressure in the pulmonary artery (SPPA). When comparing the RHDC data all the hemodynamic parameters in the groups varied considerably, prognostically better data marked APT+ group. According to thorax organs radiography APT- group had significantly higher level of KTI. Comparative evaluation of neurohumoral status, regardless of the outcome of the APT, showed a significant difference in the groups.

Conclusion: the group of responders in comparison with the APT- patients group indicated more safe clinical-hemodynamic

с группой с ОФП- отмечен более сохраненный клинико-гемодинамический и функциональный статус. Для больных ИЛГ с ОФП- в отличие от ОФП+ характерны изменения нейрогуморального профиля в виде дефицита простаглицина (ПЦ) и оксида азота (NO), активации РААС и НУП.

Ключевые слова: идиопатическая лёгочная гипертензия, острая фармакологическая проба, катетеризация правых отделов сердца, нейрогуморальные показатели.

and functional status, and neurohumoral rates in the responders group were closer to the outcome in the control group.

Keywords: idiopathic pulmonary hypertension, acute pharmacological testing, right heart catheterization, neurohormonal indicators.

Сведения об авторах:

Мартынюк Тамила Витальевна	д.м.н., руководитель лаборатории легочной гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-50
Чазова Ирина Евгеньевна	член-корр. РАН, профессор, и.о. генерального директора ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, директор ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, руководитель отдела гипертензии, тел.: 8-495-414-63-05
Масенко Валерий Павлович	д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-64-56
Данилов Николай Михайлович	к.м.н., старший научный сотрудник отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-68-34
Дадачева Заира Хаджимуратовна	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03
Автор, ответственный за связь с редакцией: Парамонов Виталий Михайлович	аспирант отдела гипертензии ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ РКНПК Минздрава РФ, тел.: 8-495-414-60-03, paramonov.v.m@mail.ru, 121552, г. Москва, ул. 3-я Черепковская, 15 а

ВВЕДЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, при которых отмечается прогрессирующее повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), приводящее к дилатации правых отделов сердца, развитию и декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2007 г.) диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) >25 мм рт. ст. в покое и >30 мм рт. ст. при физической нагрузке, подтвержденный данными катетеризации правых отделов сердца (КПОС). С 2013 г. критерий повышения ДЛАСр. при физической нагрузке исключен из рекомендации. Для здоровых людей уровень ДЛА ср. составляет в среднем 14±3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. [1]

В 1951 г. под термином «первичная ЛГ» (ПЛГ) подразумевалась ЛГ неизвестной этиологии, являясь диагнозом «исключения» [2]. В 2003 г. на III Всемирном симпозиуме, посвященном проблеме ЛГ, термин «ПЛГ» был заменен на термин «идиопатическая легочная гипертензия» (ИЛГ). ИЛГ – это клиническое состояние, характеризующееся прекапиллярной формой легочной гипертензии (ЛАГ) при отсутствии других причин повышения ДЛА: заболевания легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии, наследуемыми формами ЛАГ; ЛАГ, возникшую на фоне приема лекарственных препаратов или на фоне воздействия токсинов; ЛАГ, развившуюся вследствие наличия системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца (ВПС) (системно-легочных шунтов) и др.

С целью подтверждения диагноза ИЛГ, оценки тяжести течения заболевания, определения прогноза всем пациентам с ЛАГ показано проведение КПОС. Критериями постановки диагноза являются: ДЛАСр. более 25 мм рт. ст. в покое, давление заклинивания (ДЗЛА) менее 15 мм рт. ст., ЛСС более 3 мм рт. ст./л/мин. (единицы Вуда). После верификации диагноза показано проведение острых фармакологических проб (ОФП) для решения вопроса о выборе ЛАГ специфической терапии. При проведении ОФП используются вазодилататоры короткого действия, влияющие на малый круг кровообращения: простагландин E1 (ПГ E1) и ингаляционный оксид азота. Способ введения ПГ E1 внутривенный в стартовой дозе 5 нг/кг/мин. до достижения лечебной дозы 30 нг/кг/мин. длительностью до 40 минут. Оксид азота применяется в виде ингаляций со скоростью от 20 до 40 ppm (частиц на миллион в газовой смеси) длительностью до 5 минут. Критериями положительной пробы считаются следующие показатели: снижение ДЛАСр. Не менее чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного значения ниже 40 мм рт. ст. с увеличением или отсутствием динамики сердечного выброса (СВ) [3]. При достижении критериев положительной ОФП возможно назначение пациентам препаратов из группы блокаторов кальциевых каналов с возможностью достижения стойкого клинического эффекта; у пациентов из группы ОФП- клинический эффект не достигается, а прогноз выживаемости намного ниже.

Цель: провести сравнительный анализ клинико-гемодинамических параметров, нейрогуморальных показателей у пациентов с ИЛГ в зависимости от результата ОФП.

В данное исследование был включен 131 пациент с верифицированным диагнозом ИЛГ, средний возраст больных составил 32,4±3,2 год. После проведения КПОС с ОФП все

больные были разделены на 2 группы в зависимости от наличия и отсутствия запаса вазореактивности легочных артерий. Достоверной разницы по возрасту, времени до верификации диагноза от появления симптомов, длительности течения болезни и ИМТ в группах с ОФП- и ОФП+ не отмечалось, в отличие от данных Sitbon O, который указывал на более молодой возраст больных с ОФП+ [4].

Отсутствие резерва вазореактивности ЛА чаще отмечалось у больных ИЛГ мужского пола (80%) по сравнению с женщинами (57,6%) ($p=0,049$). Более частая ОФП- у мужчин также отмечается в других исследованиях, в которых было выявлено, что больные ИЛГ мужского пола имели худшую выживаемость по сравнению с женщинами [5, 6, 7]. При анализе данных Т6МХ у пациентов с ОФП+ отмечалась достоверно большая Д6МХ ($433,94 \pm 77,89$ м) по сравнению с пациентами с ОФП- ($320,04 \pm 108,19$ м) и сопровождалось менее выраженной одышкой по шкале Борга ($2,59 \pm 1,46$ и $4,25 \pm 1,86$ балл, соответственно). Наибольшее количество больных с ФК I и II относились к группе с ОФП+, при том что к ФК III относилось большее количество пациентов из группы ОФП-, а ФК IV имели только пациенты с отсутствием резерва вазореактивности.

Характеристики с достоверными различиями между группами суммированы в таблице 1.

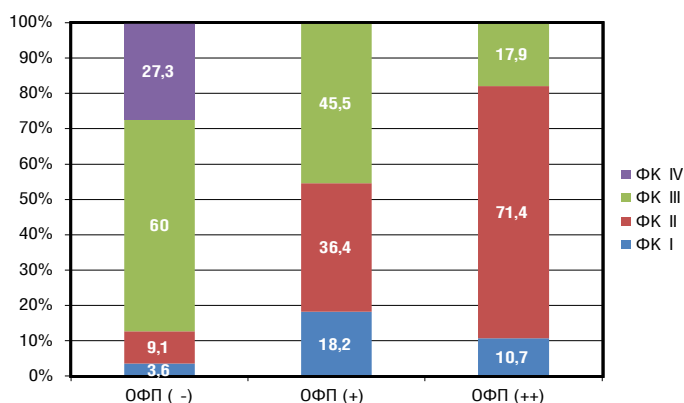
При выполнении корреляционного анализа была выявлена отрицательная корреляционная взаимосвязь между ФК и Д6МХ ($r=-0,766$; $p=0,004$). В литературе имеются указания на более сохранный функциональный статус (ФК, Д6МХ), менее выраженные нарушения гемодинамики у больных с ОФП+ [8,9].

При сопоставлении 2 групп по ЧСС в покое у пациентов с ОФП+ составляло $77,51 \pm 8,92$ уд/мин. По сравнению с пациентами с ОФП- ($86,19 \pm 12,55$ уд/мин.). В тоже время отмечалась разница САД и ДАД в группах: САД ($97,3 \pm 9,1$ и $93,2 \pm 13,1$ мм рт. ст., $p>0,05$) и ДАД ($73,9 \pm 5,8$ и $69,1 \pm 15,0$ мм рт. ст., $p>0,05$), соответственно.

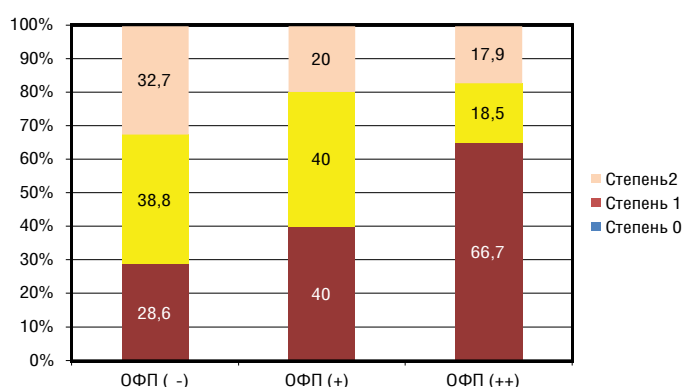
94 больным проводилось ОФП с поочередным применением 2 ВД ингаляционного NO и в/в ПГ Е1, по результатам которой пациенты были разделены на 3 группы: ОФП-, ОФП+, ОФП++ (достижение критериев положительной ОФП с поочередным применением NO и в/в ПГ Е1). При сравнении групп наиболее благоприятный клинко-функциональный статус отмечался в группе ОФП++, к ФК II относилось 71,4% больных, и наименьшее количество пациентов к ФК III (17,9%). Более детальные данные отражены в графике (рис. 1).

Таблица 1. Показатели клинко-гемодинамического статуса у больных ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Параметры	Больные с ИЛГ		P
	Группа ОФП- (n= 80)	Группа ОФП+ (n=51)	
Возраст, годы	$36,46 \pm 11,55$	$33,94 \pm 9,48$	$>0,05$
Пол, м/ж (n, %)	16/ 64 20%/ 80%	4/ 47 7,8%/ 92,2%	0,049
Длительность периода от дебюта симптомов до верификации ИЛГ, годы	$2,78 \pm 1,58$	$2,51 \pm 1,85$	$>0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	$24,61 \pm 5,47$	$23,99 \pm 3,75$	$>0,05$
ФК I/ II/ III/ IV (n, %)	2 2,5%/ 8 10%/ 49 61,3%/ 21 26,3%	5 9,8%/ 34 66,7%/ 12 23,5%/ 0 0%	$<0,000001$
Д6МХ, м	$320,04 \pm 108,19$	$433,94 \pm 77,89$	0,0000001
Индекс по Боргу, баллы	$4,25 \pm 1,86$	$2,59 \pm 1,46$	0,0000005
ЧСС, уд/мин.	$86,19 \pm 12,55$	$77,51 \pm 8,92$	0,00003
Рентгенография органов грудной клетки: КТИ, %	$52,92 \pm 5,28$	$50,39 \pm 3,42$	0,006
ЭхоКГ:			
ПЗРПЖ, см	$4,29 \pm 0,92$	$3,64 \pm 0,75$	0,00005
Толщина передней стенки ПЖ, см	$0,78 \pm 0,19$	$0,71 \pm 0,18$	0,04
КДРЛЖ, см	$3,73 \pm 0,51$	$4,37 \pm 0,39$	0,0000001
СДЛА, мм рт. ст.	$102,11 \pm 25,99$	$80,14 \pm 22,25$	0,000003
КПОС:			
СДЛА, мм рт. ст.	$101,41 \pm 24,88$	$80,14 \pm 15,53$	0,000001
ДДЛА, мм рт. ст.	$47,17 \pm 14,34$	$34,41 \pm 8,79$	0,0000002
ДЛАср, мм рт. ст.	$66,21 \pm 17,99$	$51,22 \pm 9,05$	0,0000008
ДППср., мм рт. ст.	$11,07 \pm 5,23$	$5,98 \pm 3,16$	0,0000004
ДЗЛА, мм рт. ст.	$7,78 \pm 3,73$	$5,43 \pm 2,75$	0,0001
СВ, л/мин	$3,11 \pm 0,86$	$4,13 \pm 1,05$	0,0000005
СИ, л/мин/м ²	$1,85 \pm 0,46$	$2,46 \pm 0,57$	0,0000001
УО, мл	$41,71 \pm 14,27$	$59,14 \pm 15,86$	0,0000008
ЛСС, дин x сек x см ⁵	$1439,94 \pm 667,16$	$935,51 \pm 479,55$	0,000008
SaO ₂ / SvO ₂ , %	$93,63 \pm 5,99/ 58,31 \pm 9,34$	$97,09 \pm 2,55/ 67,62 \pm 7,93$	0,0001

Рисунок 1. Функциональный статус больных с ИЛГ на момент установления диагноза в зависимости от результатов ОФП (n=94)

По результатам рентгенографии органов грудной клетки в группе с ОФП+ отмечался меньший КТИ ($50,39 \pm 3,42\%$ по сравнению с $52,92 \pm 5,28$). При анализе данных ЭхоКГ в группе пациентов с ОФП- отмечалось достоверно более высокие цифры СДЛА, более выраженная дилатация и гипертрофия ПЖ, большее смещение ЛП и ЛЖ (КДР ЛЖ $3,73 \pm 0,51$ по сравнению с $4,37 \pm 0,39$ см). Данные неинвазивного измерения СДЛА соответствовали результатам КПОС. При проведении КПОС удалось выявить существенные различия между группами с ОФП- и ОФП+ практически по всем измеренным и расчетным показателям (табл. 1). Стоит отметить, что при сравнении степени клапанных регургитаций достоверных различий в группах с ОФП- и ОФП+ выявлено не было. При дополнительном анализе в группе с ОФП++ у наибольшего числа больных (66,7%) отсутствовала регургитация на клапане ЛА, отмечалась значимо меньшая частота регургитации на клапане ЛА 1 и 2 степени по сравнению с группами ОФП- и ОФП+ (рис. 2).

Рисунок 2. Выраженность регургитации на клапане легочной артерии у больных с ИЛГ на момент установления диагноза (n=94)

Также отмечались различия в группах при оценке рутинных лабораторных анализов: общий и биохимический анализы крови и коагулология. Дополнительно результаты лабораторных анализов сравнивались с группой контроля. В общем анализе крови в 2 группах признаки воспаления (лейкоцитоз/ускорение СОЭ) отсутствовали. Уровни вЧСРБ в группах с ОФП- и ОФП+ были в пределах нормальных значений и достоверно не различались: $0,20 [0,1; 0,37]$ и $0,18 [0,1; 0,34]$ мг/мл. Достоверное различие отмечалось по уровню гемоглобина и гематокрита, более высокий уровень показателей отмечался

в группе ОФП-, что обусловлено более выраженным компенсаторным механизмом, направленным на уменьшение тканевой гипоксии [10]. Также в группе с ОФП- отмечались более выраженные прокоагуляционные изменения по сравнению с группой ОФП+ и группой контроля, выявлялись более высокий уровень тромбоцитов в сочетании с повышенным уровнем Д-димера, фибриногена, а также пониженным уровнем антитромбина III (табл. 2).

В биохимическом анализе крови у пациентов с отсутствием запаса вазореактивности по сравнению с группой с ОФП+ и группой контроля отмечалось значительное повышение уровня печеночных трансаминаз, общего билирубина. Изменения характеризовались застойными явлениями в большом круге кровообращения и, соответственно, нарушением функции печени. Как показатель нарушения метаболизма и окислительного процесса у больных группы ОФП- был повышен уровень мочевой кислоты; как известно, повышение уровня данного фактора ассоциирован с неблагоприятным прогнозом [7].

Показатели нейрогуморального статуса (ТхВ2, норадреналин, NT-proBNP, АII и альдостерон) у всех больных ИЛГ вне зависимости от результата ОФП превышали показатели группы контроля. В группе с отсутствием резерва вазодилатации отмечалось значительное снижение уровня ВД – ПЦ и NO, выраженной активацией РААС, НУП (табл. 3). При сохранном резерве вазодилатации уровень 6-кето-ПГФ1β и NO были в рамках нормальных значений, а уровень АРП в основном не отличался от группы контроля. Концентрация ЭТ-1 в среднем превышала контрольные значения. Дополнительно стоит отметить, что только в группе с ОФП- уровень адреналина был ниже нормы.

Корреляционный анализ уровня ТхВ2 и 6-кето-ПГФ1β и гемодинамических параметров по данным КПОС (ДППср., СДЛА, ДДЛА, ДЗЛА) показал высокодостоверную положительную взаимосвязь концентраций ТхВ2 с ДППср. ($r=0,562$, $p<0,01$); обратная, но недостоверная связь определялась между уровнями 6-кето-ПГФ1β и ДППср. ($r=-0,392$, $p=0,1$). Существенных взаимосвязей между уровнями исследуемых вазоактивных медиаторов (ВАМ) и ДЛА не выявлялось.

Анализируя полученные данные можно заключить, что величина ДППср. у больных с ИЛГ достоверно коррелирует с содержанием в периферической крови ТхВ2 и 6-кето-ПГФ1β, а в меньшей степени с уровнем ДЛА. У группы пациентов с отсутствием резерва вазореактивности самый высокий уровень ТхВ2 и наибольший дефицит 6-кето-ПГФ1β был сопоставим с более высокими значениями ДППср. и ДЛА. При отсутствии очевидных взаимосвязей уровней этих ВАМ с ПЗРПЖ в группе с ОФП- выявлялась достоверная обратная корреляционная связь с концентрациями 6-кето-ПГФ1β ($r=-0,658$, $p<0,05$).

Как известно, вазоконстрикция и прокоагуляция непосредственно взаимосвязаны с повреждением и дисфункцией эндотелия, о чем свидетельствовали сниженный уровень 6-кето-ПГФ1β у пациентов из группы ОФП-. С целью уточнения коагуляционных нарушений и повышение вазомоторного тонуса дополнительно оценивались показатели уровня антагониста ПЦ тромбоцитарного происхождения – ТхВ2. У пациентов с ИЛГ вне зависимости от результатов ОФП уровни ТхВ2 оказались существенно повышенными, что позволяет предположить значительный вклад активации тромбоцитов как источника образования ТхВ2 в патогенез заболевания. Более выраженный дисбаланс в системе ТхВ2/6-кето-ПГФ1β отме-

Таблица 2. Показатели общего и биохимического анализов крови, коагулограммы у больных ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Показатель	Больные с ИЛГ		р ОФП-vs ОФП+)	Группа контроля
	Группа ОФП- (n= 43)	Группа ОФП+ (n=53)		
Общий анализ крови:				
Лейкоциты, тыс./мкл	7,1±1,2	6,9±0,9	>0,05	7,3±0,8
СОЭ, мм/час	6,9±2,9	6,5±2,2	>0,05	6,2±1,7
Гемоглобин, г/л	14,86±2,69	13,69±1,91	0,008	13,2±2,1
Гематокрит, %	44,33±5,37	41,23±5,94	0,014	43,2±1,4
Тромбоциты, тыс./мкл	239,90±58,04	210,07±52,13	0,017	223,4±42,7
Б/х анализ крови:				
АСТ, ЕД/л	33,31±31,99	20,67±7,79	0,012	18,27±5,22
АЛТ, ЕД/л	29,54±19,43	19,86±9,38	0,003	17,26±7,18
Общий холестерин, ммоль/л	4,88±1,15	4,14±1,29	0,003	4,60±0,41
Триглицериды, ммоль/л	1,34±0,76	1,21±0,59	>0,05	1,18±0,47
Общий билирубин, ммоль/л	26,20±17,92 *	20,57±11,88 *	0,03	10,33±3,78
Мочевая кислота, мкмоль/л	464,00±125,53	333,88±131,55	0,00003	188,0±15,44
Креатинин, мкмоль/л	93,76±18,97	77,79±12,29	0,000003	58,89±10,09
Общий белок, г/л	68,88±6,87	78,03±21,0	>0,05	70,57±8,0
Коагулограмма:				
Д-димер	0,61[0,26;2,10] *	0,22 [0,15;0,40]	0,00008	0,18 [0,10;0,35]
Протеин С	69,68±6,31	78,36±23,57	>0,05	112,46±12,57
Антитромбин III	83,53±8,92	92,73±10,93	0,001	99,79±11,23
Фибриноген	3,51±0,53 *	2,84±1,77	0,00005	2,24±0,31

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – по сравнению с контролем

Таблица 3. Показатели нейрогуморального статуса у больных с ИЛГ в зависимости от результата ОФП

Показатели	Больные с ИЛГ		p (ОФП- vs ОФП+)	Группа контроля
	ОФП+ (n=41)	ОФП- (n= 39)		
Тромбоксан В2, пг/мл	486,52±368,56***	605,41±405,95***	>0,05	33,12±10,12
6-кето-ПгF1β, пг/мл	452,0 [217,4; 946,0]	99,67[78,10; 397,60] *	0,03	46,9 [22,8; 113,9]
NO, пг/мл	54,27±24,81	37,59±10,52	0,00002	44,98±14,67
ЭТ-1, фмоль/л	0,64 [0,43; 1,55]	1,18[0,56; 1,72] *	0,054	0,18[0,04;4,1]
Норадреналин, пг/мл	432,42±356,24 **	655,23±432,75 **	0,003	139,96±59,10
Адреналин, пг/мл	65,0±75,73	42,28±33,79 *	>0,05	69,35±31,02
NT-proANP, пг/мл	1,09±0,12	4,59±3,13 **	0,00006	0,8 ± 0,3
NT-proBNP, пг/мл	205,3 [118,0; 931,0] ***	2345,0 [504,0; 2787,0] ***	0,00003	35,9 [17,7; 69,1]
Активность ренина, нг/мл/час	1,96 [1,05; 5,35]	2,70 [0,27; 7,0] **	0,0009	1,2 [0,3; 3,7]
Ang II, нг/мл	19,66±15,31 ***	32,75±13,56 ***	0,0001	1,16±0,76
Альдостерон, пг/мл	254,39±187,57 *	504,12±700,19 **	0,03	162,42±73,48

Примечание: * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$ – по сравнению с контролем

чался в группе с ОФП- и проявлялся достоверно более частым развитием правожелудочковой сердечной недостаточности. Полученные результаты о состоянии системы Тх/ ПЦ и зависимость их от показателей центральной гемодинамики ранее в печатных работах не отмечались.

Также показатели центральной гемодинамики сопостав-

лялись с уровнем ЭТ-1, взаимосвязь определялась только с уровнем ДППср. ($r=0,634$, $p<0,01$). При анализе уровня ДЛА и концентрации ЭТ-1 определялись положительные, но недостоверные коэффициенты корреляции с СДЛА ($r=0,281$) и ДДЛА ($r=0,302$), связь с уровнем ДЛАСр. отсутствовала. Зависимость уровня ЭТ-1 отмечалась у больных с ИЛГ в зависимо-

сти от результата ОФП. Значительное повышение уровня ЭТ-1 в плазме периферической крови находит подтверждение в ранее проведенных исследованиях [11, 12].

При проведении исследования было выявлено, что содержание ЭТ-1 в плазме крови значительно выше у пациентов с ОФП-, и у пациентов из этой группы отмечались признаки НК. Подобные результаты ранее отмечались в работе Olschewski H и соавт., отметившие, что в группе пациентов с ОФП- уровень ЭТ-1 выше чем в группе с ОФП+ [13]. Ранее в единичных работах корреляции между концентрацией ЭТ-1 и ДЛА не отмечалось, а в исследовании Nootens M. и др., как и в нашем исследовании, определялась достоверная взаимосвязь данного ВАМ с ДППср. [14].

Интересные данные были получены при анализе уровня катехоламинов и сопоставлении результатов с группой контроля. У всех больных ИЛГ отмечалось значительное повышение уровня норадреналина и снижение уровня адреналина по сравнению с контролем. Нельзя исключить, что дисбаланс катехоламинов обусловлен нарушением их экстракции в легочном кровотоке, однако подтвердить эту гипотезу не удалось по той причине, что исследование концентрации НА/А проводилось из периферической крови, а не из легочных артерий и вен. Дисбаланс концентрации катехоламинов (НА/А) был выявлен в обеих группах больных ИЛГ, 15,5:1 при ОФП- и 6,7:1 при ОФП+ в группах ИЛГ по сравнению с 1,4:1 в контрольной группе. Достоверной корреляционной связи между концентрацией НА и А выявлено не было. Результаты нашей работы подтвердили сведения о том, что уровень катехоламинов в крови влияет на патогенез развития легочной гипертензии и способствует повышению ЛСС. Достоверная прямая корреляционная связь определялась между концентрацией НА и значениями ЛСС ($r=0,622$, $p<0,05$), обратная – с СИ ($r=-0,764$, $p<0,05$), и совпадала с результатами Palmer M. и др., в которых отмечалась сильная корреляция между уровнями НА и показателями центральной гемодинамики (ДЛА и СВ) [15]. Уровень НА был непосредственно связан с ФК пациентов ($r=0,694$, $p<0,01$). Так в группе с отсутствием резерва вазореактивности пациенты с максимальными уровнями НА относились к ФК III и IV, в отличие от группы с ОФП+, где преобладали больные с ФК II.

При исследовании НУП у всех больных ИЛГ вне зависимости от результатов ОФП был повышен уровень NT-proBNP, а у пациентов с ОФП- также отмечалось повышение уровня NT-proANP (табл. 3). Достоверные корреляционные связи отмечались между уровнями NT-proBNP/ NT-proANP с СДЛА ($r=0,544$ и $r=0,397$, соответственно, $p<0,05$), с Д6МХ ($r=-0,562$ и $r=0,349$, $p<0,05$), с ФК (ВОЗ) ($r=0,466$ и $r=0,489$, $p<0,05$). Отмечалась высокая корреляция уровней NT-proBNP/ NT-proANP с размерами ПЖ ($r=0,578$ и $r=0,629$, $p<0,001$) и площадью ПП ($r=0,624$ и $r=0,782$, $p<0,001$). Данное повышение уровня НУП является маркером дисфункции ПЖ, тяжести НК и прогноза выживаемости больных ЛГ. Выявленная взаимосвязь между степенью расширения правых отделов сердца и уровнем НУП подтверждалась данными других исследований [5, 6, 16, 17.].

При проведении корреляционного анализа между показателями центральной гемодинамики и уровнями гормонов РААС была выявлена прямая достоверная связь между ДЗЛА и концентрацией альдостерона ($r=0,438$, $p<0,05$). Выявлялась положительная, но недостоверная связь между АII и ДЗЛА ($r=0,392$, $p>0,1$) и АРП и ДППср. ($r=0,371$, $p>0,1$). Таким об-

разом, показатели ДЗЛА, отражающие конечно-диастолическое давление ЛЖ, в большей степени определяли уровень гормонов РААС в периферической крови нежели ДПП и ДЛА. В группе с ОФП- при анализе данных были выявлены достоверные прямые взаимосвязи между концентрацией АII и уровнем ДДЛА ($r=0,648$, $p<0,05$), а также ДЗЛА ($r=0,675$, $p<0,01$) и взаимосвязь между уровнем альдостерона и ДЗЛА ($r=0,746$, $p<0,01$). В группе с сохранным резервом вазореактивности корреляционные связи между АII, ДЛА и ДЗЛА были слабовыраженными. Таким образом, уровень гормонов РААС непосредственно зависит от показателей центральной гемодинамики и изменяется по мере декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности, отмечающейся в большей степени у пациентов из группы ОФП-, и обладает сильной корреляционной связью с тяжестью течения ЛГ. Между уровнем СДЛА (ДэхоКГ) и уровнями гормонов РААС отмечались положительные, но низкие корреляционные связи: с АРП – $r=0,322$, с альдостероном – $r=0,165$, с АII – $r=0,069$. Но выявлялась высокодостоверная прямая связь между АРП и ПЗРПЖ ($r=0,680$, $p<0,001$). Анализируя эти взаимосвязи, у пациентов из группы ОФП+ коэффициент корреляции был средним, а связь – недостоверной ($r=0,334$, $p>0,1$), когда в группе больных с ОФП- корреляция АРП и ПЗРПЖ была высокой и статистически значимой ($r=0,898$, $p<0,001$). Другие показатели РААС не зависели от размеров ПЖ. Наибольшая взаимосвязь с размерами ПЖ из группы РААС отмечалась с уровнем АРП. Ранее подобные взаимосвязи между системой РААС и ЛГ практически не исследовались, в единичных работах отмечались повышенные уровни АРП при исследовании периферической крови [14,18] Nootens M. и соавт. исследовали зависимость уровня АРП у больных с ИЛГ от показателей центральной гемодинамики; по их данным, достоверной взаимосвязи между этими показателями выявлено не было. Однако в нашем исследовании была выявлена достоверная корреляционная связь между ДЗЛА с концентрацией альдостерона и АII, а у больных из группы ОФП- дополнительно определялась взаимосвязь с уровнем ДЛА. Таким образом, можно предположить, что активация РААС возникает вторично и коррелируется со степенью и выраженностью дисфункции ПЖ в особенности в группе ОФП-, где отмечалось повышение уровней всех компонентов РААС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Наиболее часто отсутствие резерва вазореактивности отмечается у больных ИЛГ мужского пола (80%) по сравнению с женщинами (57,6%) ($p=0,049$).
2. Наличие или отсутствие резерва вазореактивности у пациентов с ИЛГ не зависит от возраста, длительности периода от дебюта заболевания до верификации диагноза.
3. Наиболее сохранный функциональный статус отмечен у пациентов с ОФП+. У пациентов с ОФП- отмечено значительное снижение уровня вазореактивных медиаторов (ПЦ и NO), а также более высокие значения РААС и НУП, по сравнению с пациентами с ОФП+.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии 2013; 3.
2. Dresdale DT, Michtom RF, Schultz M. Recent studies in primary pulmonary hypertension including pharmacodynamics observations on pulmonary vascular resistance. *Bull NY Acad Med* 1954; 30:195-207.
3. Sitbon O, Humbert M, Jais X et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005; 111:3105-3111.
4. Sitbon O, Brenot F, Denjean A, et al. Inhaled nitric oxide as a screening vasodilator agent in primary pulmonary hypertension. A dose-response study and comparison with prostacyclin. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:384-389.
5. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107: 216-223.
6. Jing ZC, Xu X-Q, Han ZY et al. Registry and survival study in Chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 132: 373-379.
7. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009; 30:2493-2537.
8. Lambert M, Sitbon O, Yaici A et al. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 36:549-555.
9. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011; 139:128-137.
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия. В кн.: Респираторная медицина (2т.) / Под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
11. Stewart D.J. (1991г.) и Cacoub P. (1993г.) [Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P. Increased plasma endothelin-1 in primary pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-469.
12. Cacoub P, Dorent R, et al. Plasma endothelin and pulmonary pressures in patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1993 Dec;126(6):1484-8.].
13. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, Olschewski H, Peacock A, Pietra G, Rubin LJ, Simonneau G; Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. Grupo de Trabajo sobre el diagnóstico y tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar de la Sociedad Europea de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2005 May;58(5):523-66.
14. Nootens M, Kaufmann E, Rector T, et al. Neurohormonal activation in patients with right ventricular failure from pulmonary hypertension: relation to hemodynamic variables and endothelin levels. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1581-1585.
15. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium – derived relaxing factors. *Nature* 1987; 327:524-526.
16. 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; 115:343-349.
17. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Apr 28;53(17):1573-619.
18. Nootens M, Wolfkiel CJ, Chomka EV, Rich S. Understanding right and left ventricular systolic function and interactions at rest and with exercise in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol*. 1995 Feb 15;75(5):374-7.
19. Rabinovitch M. Insights into the pathogenesis of primary pulmonary hypertension from animal models. In: Primary pulmonary hypertension. / Edit. By Rubin LJ, Rich S. – New York – Basel – Hong Kong, 1997.