



*Шария А.М., Мартынюк Т.В.

ИЗМЕНЕНИЕ «ПОРТРЕТА» ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ УСТАНОВЛЕННОЙ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ДВА ДЕСЯТИЛЕТИЯ

ФГБУ «НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» Минздрава России,
Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова,
ул. Академика Чазова, дом 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация.

***Автор, ответственный за переписку:** Шария Арчил Мерабович, врач-кардиолог, лаборант-исследователь, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, ул. Академика Чазова, дом 15А, г. Москва 121552, Российская Федерация, e-mail: achishar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7904-6735
Мартынюк Тамара Витальевна, д.м.н., руководитель отдела, отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор, кафедра кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва, Российская Федерация, тел.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

РЕЗЮМЕ

Цель: провести комплексный анализ клинико-функционального и гемодинамического статуса пациентов с идиопатической легочной гипертензией (ИЛГ) для сравнения «портрета» исторической и современной подгрупп.

Материалы и методы. В исследование включено 120 пациентов с ИЛГ, наблюдающихся в отделе легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, которые разделены на 2 подгруппы в зависимости от времени установленного диагноза и были сопоставимы по исходному функциональному классу (ВОЗ). Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2019 г.) и российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ) (2020 г.).

Результаты. Медиана времени от возникновения симптомов ЛГ до постановки диагноза в исторической и современной когорте составила 24 месяца и 13,5 месяцев соответственно, а от первого обращения до постановки диагноза ИЛГ – 13 месяцев и 3,5 месяцев. Медиана возраста пациентов составила 31 лет и 40,5 лет. В обеих подгруппах доминировало количество женщин – до 86,6% пациентов в современ-

ной когорте. Клинико-лабораторные, функциональные и инструментальные тесты достоверно не различались между подгруппами. В структуре сопутствующей патологии наиболее часто встречается коморбидность по сердечно-сосудистой патологии, в большем проценте в современной когорте пациентов: гипертоническая болезнь – до 31,6%, ожирение – до 25% и сахарный диабет – до 5%.

Согласно различным шкалам оценки риска большинство пациентов в обеих подгруппах демонстрировали промежуточный риск на момент установления диагноза, однако в современной когорте отмечалась большая доля пациентов высокого риска (20,0%).

Заключение. В наши дни ИЛГ остается поздно диагностируемым заболеванием, что способствует более позднему назначению лечения. Клинический «портрет» пациентов с ИЛГ изменился с годами в сторону более возрастных и коморбидных, особенно по сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов. Своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, своевременная оценка риска – ключ к назначению наиболее эффективных схем лечения, улучшению качества жизни и прогноза пациентов с ИЛГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, идиопатическая легочная гипертензия, оценка риска, прогноз, риск смерти, орфанные заболевания

Исследование зарегистрировано на [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID – NCT06587074).

Информация о соблюдении этических норм. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Исследование было одобрено комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, протокол № 288 заседания Комитета по этике от 27 марта 2023 г. Все участники исследования предоставили информированное согласие.

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Автор статьи Мартынюк Т.В. является членом редакционного совета журнала «Евразийский Кардиологический Журнал», но не имеет никакого отношения к решению опубликовать эту статью. Статья прошла принятую

в журнале процедуру рецензирования. Об иных конфликтах интересов авторы не заявляли.

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства согласно международным критериям ICMJE. Авторский вклад (по системе Credit): Шария А.М. – формулирование исследовательских целей и задач, разработка и проектирование методологии исследования, применение математических и статистических методов для анализа данных исследования, подготовка и создание текста статьи; Мартынюк Т.В. – формулирование исследовательских целей и задач, разработка и проектирование методологии исследования, верификация данных, руководство исследованием.

✉ ACHISHAR@YANDEX.RU

Для цитирования: Шария А.М., Мартынюк Т.В. Изменение «портрета» пациентов с впервые установленной идиопатической легочной гипертензией за последние два десятилетия. Евразийский кардиологический журнал. 2024;(3):42-49. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-3-42-49>

Рукопись получена: 30.01.2024 | Рецензия получена: 20.02.2024 | Принята к публикации: 28.05.2024

© Шария А.М., Мартынюк Т.В., 2024

Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike»/ «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru>



*Archil M. Shariya, Tamila V. Martynyuk

CHANGING PROFILE OF PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED IDIOPATHIC PULMONARY ARTERIAL HYPERTENSION OVER THE PAST TWO DECADES

*E.I. CHAZOV SCIENTIFIC MEDICAL RESEARCH CENTER OF CARDIOLOGY,
A.L. MYASNIKOV INSTITUTE OF CLINICAL CARDIOLOGY,
15A AKADEMIKA CHAZOVA ST., MOSCOW 121552, RUSSIAN FEDERATION*

***Corresponding author: Archil M. Shariya**, cardiologist, laboratory research assistant, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, 15a Akademika Chazova st., Moscow 121552, Russian Federation, e-mail: achishar@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-7904-6735

Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sc. (Med.), Head of Department, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation, tel.: 8-495-414-64-50, e-mail: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

SUMMARY

Objective: to perform a comprehensive analysis of the clinical, functional and hemodynamic status of patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) to compare the "portrait" of historical and modern subgroups.

Materials and methods. The study included 120 patients with IPAH observed in the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. The pts were divided into 2 subgroups depending on the time of diagnosis and were comparable in terms of the initial functional class (WHO). A comparative analysis of clinical, functional, and hemodynamic parameters was carried out. The diagnosis was established according to the algorithm of the Eurasian (2019) and Russian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH) (2020).

Results. The median time from the onset of PH symptoms to diagnosis in the historical and modern cohorts was 24 months and 13.5 months, respectively, and from the first visit to the diagnosis of IPAH – 13 months and 3.5 months. The median age of patients was 31 years and 40.5 years. In both subgroups, the number of women dominated

– up to 86.6% of patients in the modern cohort. Clinical, laboratory, functional and instrumental tests did not differ significantly between the subgroups. In the structure of concomitant pathology, comorbidity with cardiovascular pathology is most common, in a larger percentage in the modern cohort of patients: hypertension – up to 31.6%, obesity – up to 25% and diabetes mellitus – up to 5%. According to various risk assessment scales, most patients in both subgroups demonstrated intermediate risk at the time of diagnosis, but in the modern cohort, a large proportion of high-risk patients was noted (20.0%).

Conclusion. Nowadays, IPAH remains a late-diagnosed disease, which contributes to a later treatment prescription. The clinical "portrait" of patients with IPAH has changed over the years towards older and more comorbid patients, especially with cardiovascular diseases. Timely detection and treatment of concomitant pathology, timely risk assessment are the key to prescribing the most effective treatment regimens, improving the quality of life and prognosis of patients with IPAH.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, idiopathic pulmonary arterial hypertension, risk assessment, prognosis, mortality risk, orphan diseases

The study is registered on [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (ID – NCT06587074).

Ethical Compliance Information. The study was performed in accordance with the standards of Good Clinical Practice and the principles of the Declaration of Helsinki. The study was approved by the ethics committee of the E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology. Protocol No. 288 meetings of the Ethics Committee of March 27, 2023. All participants in the study provided informed consent. All study participants provided informed consent.

Founding source. The work was carried out without attracting additional funding from third parties.

Conflict of Interest. The author of the article is Tamila V. Martynyuk is a member of the editorial board of Eurasian heart journal, but had nothing to do with the

decision to publish this article. The article passed the peer review procedure adopted in the journal. The author did not declare any other conflicts of interest.

Authors' contributions. All authors confirm the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. CRediT author statement: Archil M. Shariya – formulation of research goals and objectives, development and design of research methodology, application of mathematical and statistical methods for analysis of research data, preparation and creation of the text of the article; Tamila V. Martynyuk – formulation of research goals and objectives, development and design of research methodology, data verification, research management.

✉ ACHISHAR@YANDEX.RU

For citation: Archil M. Shariya, Tamila V. Martynyuk. Changing profile of patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary arterial hypertension over the past two decades. Eurasian heart journal. 2024;(3):42-49 (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-3-42-49>

Received: 30.01.2024 | **Revision Received:** 20.02.2024 | **Accepted:** 28.05.2024

© Archil M. Shariya, Tamila V. Martynyuk, 2024

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (CC BY-NC-SA 4.0) License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатическая легочная гипертензия (ИЛГ) является редкой сердечно-сосудистой патологией неизвестной этиологии, при которой повышение сопротивления легочных сосудов вследствие ремоделирования прекапиллярного русла легких приводит к существенному повышению давления в легочной артерии, правожелудочковой сердечной недостаточности и смерти. Среди пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), по данным современных регистров, доля пациентов с ИЛГ составляет 40–45% [1].

Впервые данные, описывающие естественное течение идиопатической и наследуемой ЛАГ, были получены в 80-х годах при поддержке Национальных институтов здравоохранения в США. Проводилось наблюдение в течение 5 лет за 187 пациентами, у которых наблюдался крайне неблагоприятный прогноз с медианой выживаемости 2,8 лет. Показатели 1, 3 и 5-летней выживаемости составили соответственно 68%, 48% и 34% соответственно. Медиана выживаемости – 2,8 лет. Средний возраст составил 36 ± 15 лет, медиана периода от появления симптомов до постановки диагноза – 2 года [2].

За четверть века разработка патогенетической терапии ЛАГ с внедрением в клиническую практику комбинированных схем лечения способствовали существенному улучшению прогноза больных. Проведены многочисленные регистры пациентов с ЛАГ в США и Европейских странах, которые показывают, что ИЛГ часто возникает у пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые могут влиять на прогноз данной группы пациентов [3]. Так, в американском регистре REVEAL [The Registry to Evaluate Early and Long-term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management] наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями были гипертоническая болезнь (ГБ) (40%), ожирение (33%), обструктивное заболевание дыхательных путей, не считающееся причиной ЛАГ (22%), сахарный диабет (СД) (12%) и депрессия (25%). Большая часть пациентов с обструктивным заболеванием легких и ожирением были III-IV функционального класса (ФК) на момент включения. Риск летального исхода был повышен у пациентов с диабетом (ОР – 1,73; 95% ДИ, 1,40–2,13; $p < 0,001$) и пациентов с обструктивным заболеванием дыхательных путей (ОР-1.59; 95% ДИ 1,34–1.90; $p < 0,001$), а 3-летняя выживаемость составила $62,2\% \pm 2,8\%$ и $64,7\% \pm 2,3\%$ [5]. В то время как показатели 1,3 и 5-летней выживаемости у пациентов с так называемой классической ИЛГ без коморбидности составили – $91\% \pm 2\%$, $74\% \pm 2\%$ и $65\% \pm 3\%$ соответственно. Средняя выживаемость пациентов в группе составила 7 лет, а медиана от начала симптомов до постановки диагноза составила 1 год [4].

Острая фармакологическая проба (ОФП) проводится во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС) у всех пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛГ для выявления больных с сохранной вазореактивностью и благоприятным долгосрочным эффектом при применении высоких доз блокаторов кальциевых каналов [1]. У ряда больных ввиду гипотонии не удается осуществить титрацию дозы или отмечается «ускользание» клинического ответа, что требует эскалации специфической терапии [6].

На основании полученных за последние годы данных разработано множество шкал для оценки риска пациентов с ЛАГ, которые успешно применяются в клинической практике. В Евразийских рекомендациях 2019 года и российских клинических рекомендациях «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» от 2020 года применяется модель стратификации риска из Европейского документа по диагностике и лечению ЛАГ 2015 года рекомендуют проводить оценку риска у всех пациентов с использованием многомерной стратификации по клиническим параметрам, данным визуализации, физическим и гемодинамическим переменным с известной прогностической значимостью [1,6,8]. Эта шкала стратификации риска предназначена для

применения в момент постановки диагноза и последующей оценки, а критерии низкого риска используются в качестве целей лечения.

Таким образом, сравнение «портрета» пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛГ в двух исторических когортах – начала 2000 гг. до широкого применения ЛАГ-специфической терапии и в последнее 10-летие представляется актуальной задачей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е. И. Чазова» Минздрава России за период 2003–2022 гг. отобрано 120 пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛГ старше 18 лет. Критериями исключения были легочная гипертензия (ЛГ) другой этиологии, включая ассоциированные формы ЛАГ, противопоказания к назначению ЛАГ-специфической терапии (доказанная ишемия миокарда у больных с гемодинамически значимыми поражениями коронарных артерий, наличие посткапиллярной ЛГ, выраженная дыхательная недостаточность, тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью, класс С); тяжелые нарушения функции почек (СКФ менее 15 мл/мин), потребность в гемодиализе). Проведен анализ историй болезни, в результате которого пациенты разделены на две подгруппы – историческую и современную, в зависимости от даты установленного диагноза (период 2003–2012 гг. и 2013–2022 гг.). Диагноз ИЛГ у всех больных верифицирован на основании комплексного клинко-инструментального обследования, включавшего данные анамнеза и физикального осмотра, рентгенографию органов грудной клетки, электрокардиографию, эхокардиографию, функцию внешнего дыхания, перфузионную сцинтиграфию легких, МСКТ легких с ангиопульмонографией, катетеризацию правых отделов сердца (КПОС) с проведением ОФП. Разные исторические когорты были сопоставимы по соотношению в подгруппах пациентов с различным ФК на момент включения. Проводилось изучение демографических, лабораторных, клинических, функциональных, гемодинамических характеристик пациентов, а также коморбидных состояний и схем начальной ЛАГ-специфической и поддерживающей терапии с целью сравнительного анализа.

Оценка риска летальности в течение одного года проводилась согласно шкалам стратификации риска, предложенным в Европейских рекомендациях ESC 2015 [6], а также упрощенного калькулятора оценки риска (без параметров инвазивного измерения гемодинамики) – REVEAL Lite 2.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием компьютерной программы Statistica v. 10.0 for Windows (StatSoftInc, USA), предусматривающей возможность параметрического и непараметрического анализа. Результаты исследований представлены в виде медианы и межквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля). Оценка различий между группами и подгруппами проводилась с использованием знакового критерия (G-критерий). Статистически значимые различия считались при достигнутом уровне $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам оценки данных медиана времени от начала симптомов до постановки диагноза ИЛГ в исторической когорте была больше и составила 24 (7,25–50,25) месяцев, а среди пациентов, диагноз которым установлен в последние годы 13,5 (6–36,25) месяцев, но достоверно не отличалась. Пациенты исторической когорты на момент установки диагноза имели достоверно более молодой возраст 32 (25,75–44,25) года, против 38,5 (32–53,5) года. Соотношение мужчин и женщин между подгруппами было одинаковым (табл. 1).

При анализе симптомов пациентов на старте болезни выявлено что у большинства больных в обеих группах самыми частыми сим-

птомами были одышка при умеренной и минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, слабость, головокружение, отеки нижних конечностей и боль в грудной клетке (рис. 1).

У пациентов из новой когорты чаще встречались сопутствующие заболевания (рис. 2), среди которых преобладали гипертоническая болезнь – 32,7% (n=19) и ожирение – 25,0% (n=15). Во

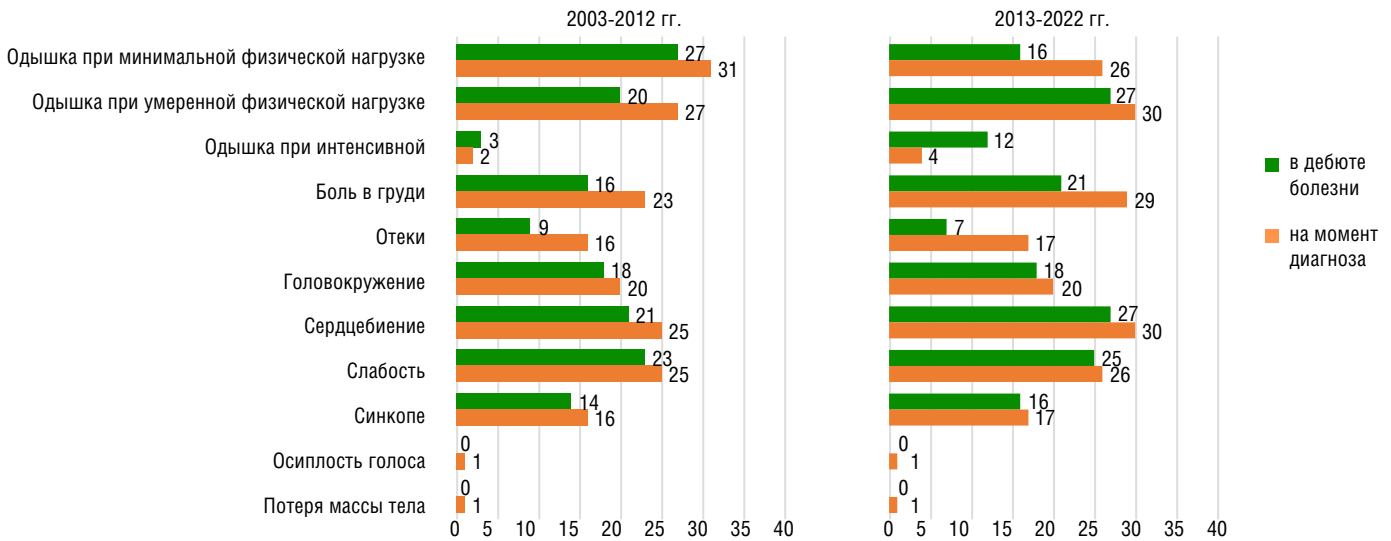


Рисунок 1. Распространённость симптомов [составлено авторами]
Picture 1. Prevalence of symptoms [compiled by the authors]

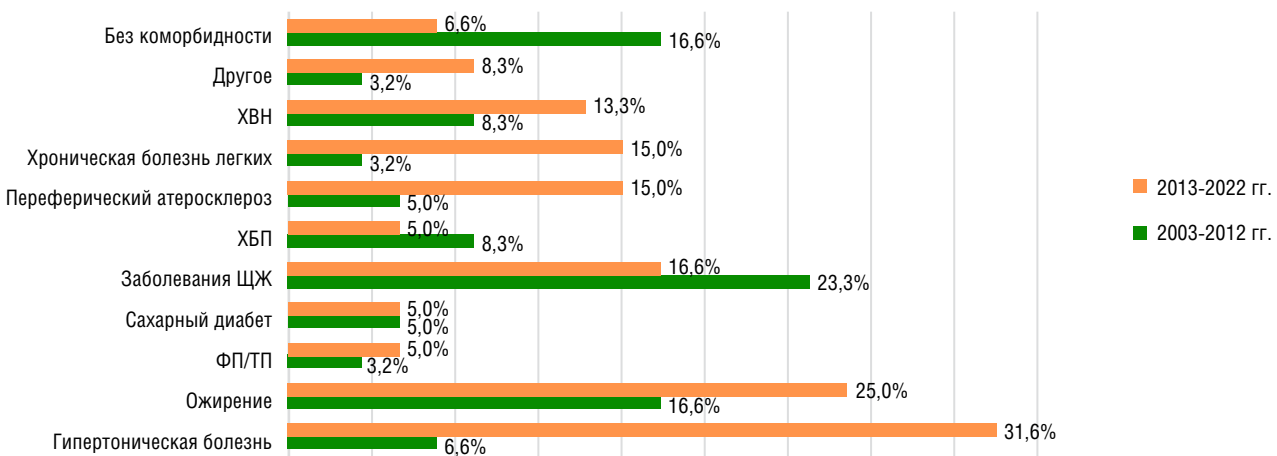


Рисунок 2. Сопутствующая патология [составлено авторами]
Picture 2. Associated pathology [compiled by the authors]

Примечание/Note: ХВН – хроническая венозная недостаточность (CVI – chronic venous insufficiency); ХБП – хроническая болезнь почек (CKD – chronic kidney disease); ЩЖ – щитовидная железа (TG – thyroid gland); ФП – фибрилляция предсердий (AF – atrial fibrillation); ТП – трепетание предсердий (AFL – atrial flutter)

Таблица 1. Клинико-демографические показатели [составлено авторами]
Table 1. Clinical and demographic parameters [compiled by the authors]

Показатель	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2003-2012 гг.	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2013-2022 гг.	Значение p
Демографические характеристики			
Возраст, лет	31 (25,75-44,25)	40,5 (32-53,5)	p<0,01
Мужчины	15,0% (n=9)	13,3% (n=8)	
Женщины	85% (n=51)	86,6% (n=52)	
Время от дебюта симптомов ЛАГ до постановки диагноза, мес.	24 (7,25-50,25)	13,5 (6-36,25)	p<0,05
Время от первого обращения до постановки диагноза ЛАГ, мес.	13 (5,75-37,25)	3,5 (1-6)	p<0,05
Данные физикального обследования			
SpO ₂ , % (ср)	97 (94,75-98)	96 (95-98)	p=0,06
Акцент на ЛА	91,6% (n=55)	90% (n=54)	
Систолический шум над ТК	48,3% (n=29)	43,3% (n=26)	
ИМТ	24,0 (21,0-27,5)	27,5 (21-31,25)	p=0,71

Примечание/Note: ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery); ТК – трикуспидальный клапан (TV – tricuspid valve); ИМТ – индекс массы тела (BMI – body mass index)

исторической подгруппе пациентов наиболее часто встречалась патология щитовидной железы – 23,3% (n=14). У 10 пациентов (16,6%) не наблюдалось сопутствующей патологии.

При оценке функционального статуса пациентов медиана дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (Т6МХ) составила 370,0 м (302,75–434,25 м) с медианой индекса одышки по Боргу – 4 в группе 1 и 396 м (289,5–449,5 м) с медианой индекса одышки по Боргу – 4,5 в группе 2. В обеих группах основная масса пациентов на момент установки диагноза находилась во II–III ФК (табл. 2).

Для оценки прогноза ИЛГ и стратификации риска по шкалам ESC 2015 и REVEAL Lite 2 проводились лабораторные и инстру-

ментальные исследования. Медиана уровня мозгового натрий-уретического пептида (NT-proBNP) составила 369 пг/мл (35,4–2347,5 пг/мл) у исторических пациентов и 342 пг/мл (187–1088,5 пг/мл) у пациентов, диагноз которым установлен в последнее десятилетие, и существенно не отличалась между группами. Остальные ключевые биохимические показатели были в пределах нормы в обеих подгруппах и не отличались (табл. 2).

По данным инструментальных методов исследования отмечается более выраженное ремоделирование правых камер сердца, которое достоверно не отличалось, кроме рентгенометрических показателей (индекс Люпи и КТИ) (табл. 2).

Таблица 2. Инструментальные и лабораторные методы обследования [составлено авторами]

Table 2. Instrumental and laboratory parameters [compiled by the authors]

	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2003–2012 гг.	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2013–2022 гг.	Значение p
Рентгенография органов грудной клетки			
Ширина правого корня, мм	17 (15,25–19,75)	20 (17,25–26)	p=0,14
Индекс Мура, %	34 (31–39)	33 (30–39)	p=0,92
Индекс Люпи, %	37,1 (34–40)	34 (31–36)	p=0,02
Кардиоторакальный индекс, %	54 (49,25–58)	50 (47,7–55)	p=0,01
Эхокардиография			
КДР ЛЖ, см	4,0 (3,5–4,3)	3,9 (3,4–4,5)	p=0,75
S ПП, см ²	24,0 (20,05–30)	21,0 (17,75–26,25)	p=0,27
ПЗР ПЖ, см	3,9 (3,4–3,9)	3,7 (3,3–4,7)	p=0,1
БР ПЖ, см	4,4 (3,7–5,1)	4,4 (4,0–5,0)	p=0,83
ТПС ПЖ, см	0,8 (0,68–1)	0,67 (0,6–0,8)	p=0,27
Ствол ЛА, см	3,4 (3,1–3,7)	3,2 (2,9–3,3)	p=0,11
СДЛА, мм рт. ст.	100 (85–120)	86,5 (86–100)	p=0,32
Степень ТР	2 (2–3)	2 (2–2,5)	
Выпот в полости перикарда	36,6% (n=22)	26,6% (n=16)	
Катетеризация правых отделов сердца			
КПОС	100% (n=60)	100% (n=60)	
ОФП+	35% (n=21)	23,3% (n=14)	
срДЛА, мм рт. ст.	61 (50,0–68,0)	57 (50,0–63,0)	p=0,81
срДПП, мм рт. ст.	9,0 (5–13)	7,5 (4–11)	p=0,43
СИ л/мин/м ²	2,1 (1,6–2,4)	1,9 (1,6–2,2)	p=0,38
SvO ₂ , %	62,0 (52,0–68,9)	61,0 (56,5–67,5)	p=0,68
ЛСС, дин×сек/см ⁻⁵	1125 (704,25–653,5)	1142 (876,2642,75)	p=0,67
Тест 6 минутной ходьбы			
Д6МХ, м	370,5 (302,75–434,25)	396 (289,5–449,5)	p=0,89
ФК (ВОЗ)			
I	6,6% (n=4)	10,0% (n=6)	
II	36,6% (n=22)	43,3% (n=26)	
III	30,0% (n=18)	38,3% (n=23)	
IV	10,0% (n=6)	16,6% (n=10)	
Одышка по Боргу	4,0 (2,0–5,0)	4,5 (2,0–5,25)	p=0,31
Лабораторная диагностика			
NT-proBNP, пг/мл	369 (35,4–2347,5)	342 (187–1088,5)	p=0,08
СКФ мл/мин/1,72 м ²	80,0 (60,0–93,75)	88,5 (78–101)	p=0,78
Гемоглобин, г/дл	14,9 (13,4–16,4)	14,85 (13,44–,39)	p=0,79
Общий холестерин, ммоль/л	4,3 (3,5–5,5)	4,61 (3,89–5,6)	p=0,73

Примечание/Note: ПЖ – правый желудочек (RV – right ventricle); ЛЖ – левый желудочек (LV – left ventricle); ЛА – легочная артерия (PA – pulmonary artery); КДР – конечно-диастолический размер (EDS – end-diastolic size); S ПП – площадь правого предсердия (S RA – right atrium area); ПЗР – переднезадний размер (RVOT – right ventricle outflow tract); БР – базальный размер (4AC – four apical chamber); ТПС – толщина передней стенки (RWT – right ventricular wall thickness); СДЛА – систолическое давление легочной артерии (SPAP – systolic pulmonary arterial pressure); срДЛА – среднее давление в легочной артерии (mPAP – mean pulmonary arterial pressure); СИ – сердечный индекс (CI – cardiac index); ДПП-давление в правом предсердии (RAP – right atrial pressure); ЛСС – легочной сосудистое сопротивление (PVR – pulmonary vascular resistance); СКФ – скорость клубочковой фильтрации (GFR – glomerular filtration rate); SvO₂ – сатурация венозной крови (SvO₂ – venous blood saturation)

При проведении катетеризации правых отделов сердца (КПОС) получены следующие данные: медиана срДЛА была несколько больше среди исторических пациентов – 61 (50,0-68,0) мм рт. ст., против 57 (50,0-63,0); выше был также СИ и давление в ПП, однако, выявленные различия не достоверны. (табл. 2). Количество пациентов с сохранной вазореактивностью среди исторической когорты больных было больше – 35%, против 23,3% в новой когорте. Известно, что у ряда больных с возрастом отмечается «ускользание» клинического ответа, что требует эскалации специфической терапии, поэтому вероятнее всего это различие связано с тем, что пациенты из группы 2 на момент установки диагноза были достоверно старше.

После получения результатов обследования была проведена оценка риска летальности и прогрессирования болезни с помо-

щью шкал ESC/ERS 2015 и упрощенному калькулятору REVEAL Lite 2, который не включает данные КПОС. По результатам оценки риска большинство пациентов в обеих подгруппах имели промежуточный риск неблагоприятных событий с большим количеством пациентов высокого риска у пациентов из новой когорты. Однако, при исключении данных инвазивного измерения гемодинамики (оценка по шкале REVEAL Lite 2) результат модифицировался – наблюдается равномерное распределение пациентов между разными категориями риска (табл. 3).

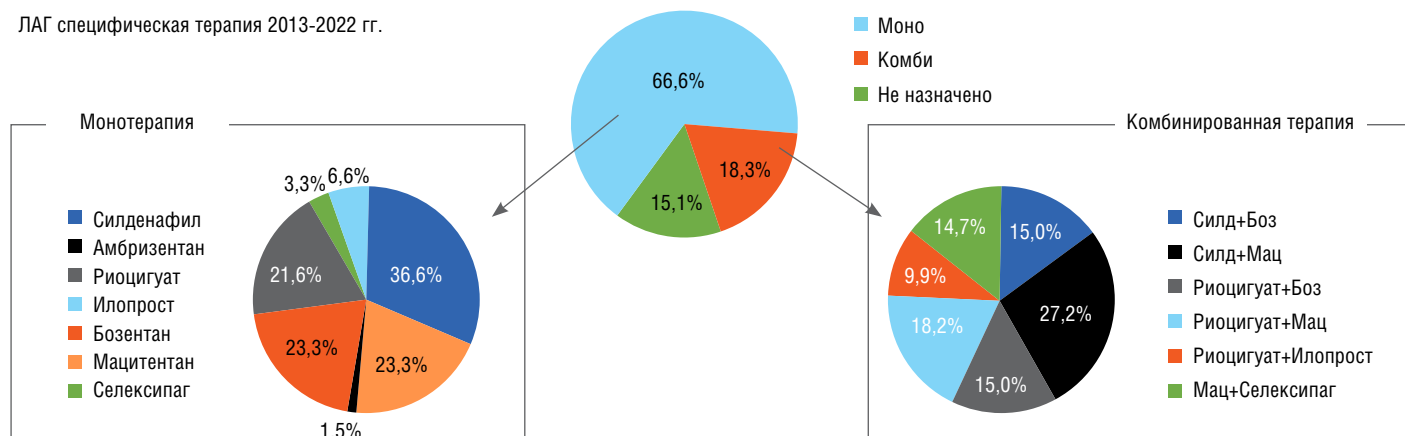
В результате комплексного анализа результатов обследования была назначена ЛАГ-специфическая терапия (рис. 3), а также, учитывая наличие у ряда пациентов коморбидности, сопутствующая терапия (табл. 4). Среди пациентов исторической когорты постоянная ЛАГ-специфическая терапия была назначена лишь у 8

Таблица 3. Стратификация риска пациентов с ИЛГ [составлено авторами]

Table 3. Risk stratification of patients with IPAH [compiled by the authors]

Стратификация риска	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2003-2012 гг.	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2013-2022 гг.
ESC/ERS 2015	1,9 (1,5-2,2)	1,9 (1,6-2,3)
Низкий риск	23,3% (n=14)	25% (n=15)
Промежуточный риск	68,3% (n=41)	55% (n=33)
Высокий риск	8,3% (n=5)	20,0% (n=12)
Число параметров низкого риска ESC/ERS 2015	4 (2–5)	4 (1,5–5)
REVEAL Lite 2		
Низкий риск	30,0% (n=18)	33,3% (n=20)
Промежуточный риск	41,6% (n=25)	28,3% (n=17)
Высокий риск	28,3% (n=17)	38,3% (n=23)

ЛАГ специфическая терапия 2013-2022 гг.



ЛАГ специфическая терапия 2003-2012 гг.

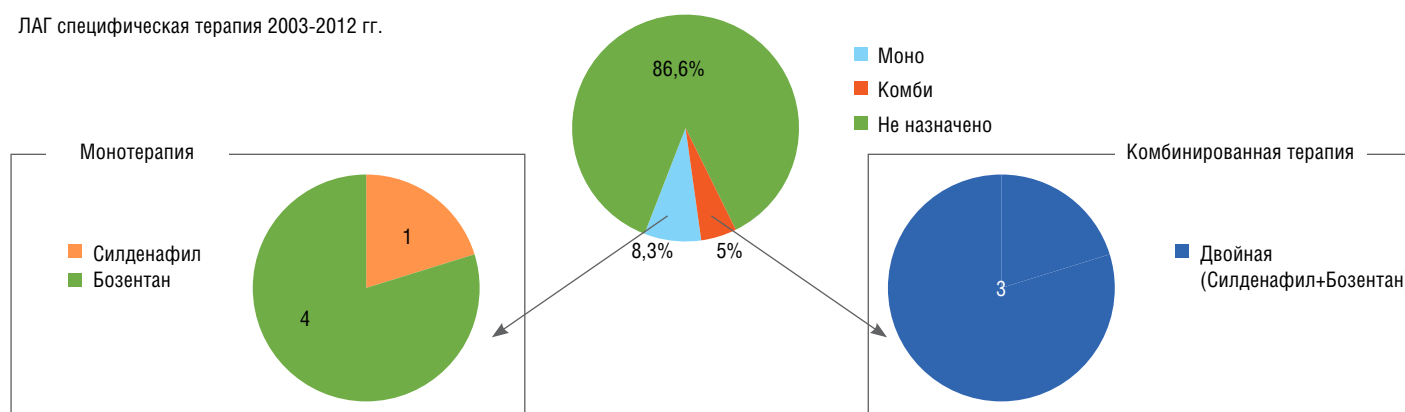


Рисунок 3. Режимы или схемы ЛАГ-специфическая терапия [составлено авторами]

Picture 3. Regimes or schemes of PAH-specific therapy [compiled by the authors]

больных что связано с тем фактом что первый препарат – антагонист эндотелина Бозентан стал доступен в нашей стране с 2008 г. С целью снижения давления в легочной артерии в этой подгруппе проводились курсы ингаляций оксидом азота и простагландином E1 в течение госпитализации у 73,3% (44 человека).

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью настоящего исследования явился сравнительный анализ ключевых параметров, характеризующих «портрет» пациентов с впервые установленным диагнозом ИЛГ в двух исторических когортах – начала 2000 гг. до широкого применения ЛАГ-специфической терапии и в последнее 10-летие.

Несмотря на улучшение выявляемости и уменьшение сроков от начала симптомов до постановки диагноза с 24 месяцев до 13,5 месяцев, ИЛГ остается поздно диагностируемым заболеванием. Этому также способствует, по-прежнему сохраняющийся, большой интервал времени между началом клинических проявлений и обращению к врачу. Полученные данные соответствуют показателям из американского регистра REVEAL, где аналогичный показатель составил 12,8 месяцев [5,11].

Средний возраст пациентов, включенных в регистр, проведенный в США в период с 1981 по 1985 год на момент постановки диагноза, составлял 36 лет; только 9% пациентов были старше 60 лет [2]. С тех пор средний возраст пациентов с ИЛГ на момент постановки диагноза значительно увеличился, по крайней мере, в западных странах. В Германии средний возраст пациентов, у которых впервые диагностирована ИЛГ в 2014 г., составил 65 лет, в Шведском регистре средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 69 лет [10], а в американской популяции пациентов – 49,9 лет [5]. Медиана возраста пациентов в исследовании COMPERA, входящих в младшую подгруппу (18-65лет) составила 54 года. Соотношение женщин и мужчин составило 2,3:1. В нашем исследовании отмечается достоверное увеличение возраста пациентов (с 31 до 40,5 лет, $p<0,01$), хотя пациенты оказались существенно моложе чем в западных регистрах.

Одной из демографических особенностей пациентов с ИЛГ является отчетливое преобладание женщин среди числа пациентов. Однако, данные несколько разнятся, вероятно, ввиду раз-

ных популяций. В Шведском регистре процент женщин с ИЛГ, включенных в исследование, был 55% [10], а в REVEAL – 80,3% [11]. По данным нашего исследования за прошедшие десятилетия процент пациентов женского пола с ИЛГ существенно не изменился (85% и 86,6%).

Неудивительно, что увеличение возраста сопровождается более высокой распространенностью сопутствующих заболеваний. В 2016 году для отражения этих изменений эксперты Кёльнской консенсусной конференции ввели два новых термина: «типичная ИЛГ» и «атипичная ИЛГ».

По данным шведских исследователей [10,12], среди пациентов с ИЛГ моложе 65 лет в 34% встречается гипертоническая болезнь, у 9% – диабет, у 9% – ишемическая болезнь сердца и у 5% – фибрилляция предсердий. Еще более часто сердечно-сосудистая коморбидность встречается у американских пациентов (регистр REVEAL): гипертоническая болезнь – 41,2%; ожирение – 28,6%; диабет – 14,2% [11], а в регистре COMPERA 81% пациентов с ИЛГ имел по крайней мере одну значимую сопутствующую патологию. В структуре сопутствующей патологии в нашем исследовании наиболее часто встречается коморбидность по сердечно-сосудистой патологии, в частности: гипертоническая болезнь – 31,6%, ожирение – 25% и сахарный диабет – 5%. Это различие находит отражение и в большем проценте среди исторической когорты пациентов с положительной ОФП. Известно, что сохранный резерв вазодилатации и долгосрочный ответ на терапию антагонистами кальция чаще встречается у пациентов более молодого возраста [12].

При сравнении клинико-лабораторных и инструментальных данных между подгруппами в нашем исследовании отмечено некоторое отличие в виде более тяжелых изменений в ремоделировании сердца и гемодинамике у пациентов исторической когорты. Однако эти отличия критериев достоверности не достигали (табл. 2).

При стратификации риска пациентов с помощью шкалы ESC/ERS 2015 выяснено что среди тех, кому диагноз установлен после 2012 года большее число пациентов находилось в высоком риске на момент постановки диагноза. Полученные данные можно объяснить более часто встречающейся коморбидностью среди пациентов этой группы и более старшим возрастом на момент установки диагноза.

Таблица 4. Сопутствующая терапия [составлено авторами]
Table 4. Additional therapy [compiled by the authors]

Сопутствующая терапия	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2003-2012гг	Группа пациентов с диагнозом, установленным в 2013-2022гг
Антагонисты кальция	86,6% (n=52)	30% (n=26)
Дилтиазем	53,3% (n=32)	25% (n=15)
Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов	33,3% (n=20)	15% (n=9)
Ацетилсалициловая кислота	23,3% (n=14)	20% (n=12)
Варфарин	56,6% (n=34)	53,3% (n=32)
Эноксапарин натрия	1,6% (n=1)	0 (n=0%)
Невитаин-К оральные антикоагулянты	0,00% (n=0)	3,3% (n=2)
Петлевые диуретики	43,3% (n=26)	43,3% (n=26)
Антагонисты альдостерона	40,0% (n=24)	43,3% (n=26)
Статины	0,0% (n=0)	8,3% (n=5)
Ивабрадин	0,0% (n=0)	13,3% (n=8)
Бета-адреноблокаторы	23,3% (n=14)	6,6% (n=4)
Эутирокс	3,3% (n=2)	5% (n=3)
Терапия сахарного диабета	0% (n=0)	3,3% (n=2)
Гипотензивная терапия	11,6% (n=7)	13,3% (n=8)

Оценка риска с помощью калькулятора REVEAL Lite 2, не включающего данные КПОС, уравнивает различие в количестве пациентов с высоким риском между группами, а также уменьшает количество пациентов с высоким риском в целом, в связи с чем можно сделать вывод, что данные инвазивной диагностики в дополнение к другим методам обследования являются важной составляющей с точки зрения как постановки диагноза, так и решения вопроса о назначениях ЛАГ-специфической терапии, что отражено в клинических рекомендациях [1,6].

Существенное различие в частоте назначения антагонистов кальция и ЛАГ-специфической терапии объясняется тем, что надежная реализация лекарственного обеспечения в российской практике после первого появления ЛАГ-специфической терапии в нашей стране датировано лишь 2008-2009 гг., в связи с чем у ряда пациентов из исторической когорты она не могла быть назначена на момент установки диагноза по причине ее недоступности [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В наши дни ИЛГ остается поздно диагностируемым заболеванием, что способствует отсрочке в назначении лечения. Клинический «портрет» пациентов с ИЛГ изменился с годами в сторону появления устойчивой когорты более возрастных и коморбидных, особенно по сердечно-сосудистым заболеваниям пациентов, с зачастую уже отсутствующим резервом вазодилатации. Учитывая такую тенденцию, возможно, в будущем будет обосновано добавление возраста и сопутствующих состояний в качестве самостоятельных прогностических факторов. Своевременное выявление и лечение сопутствующей патологии, оценка риска использованием параметром инвазивного измерения гемодинамики в момент постановки диагноза остаются ключом к назначению наиболее эффективной схемы лечения, улучшению качества жизни и прогноза пациентов с ИЛГ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

- 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. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- McEvoy, C.A., Sardana, M., Moll, M., Farber, H., & Chakinala, M. (2016). Patient Registries in Pulmonary Arterial Hypertension: The Role of Survival Equations and Risk Calculators. *Pulmonary Hypertension*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-23594-3_20
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL registry. *Chest* 2010;137:376-387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
- Benza, Raymond L., Miller, Dave P., Barst, Robyn J., Badesch, David B., Frost, Adaani E., McGoon, Michael D. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry. *Chest*. 2012 Aug;142(2):448-456. <https://doi.org/10.1378/chest.11-1460>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2020;(1):78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.Sh., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Веселова Т.Н., Галевич А.С., Горбачевский С.В., Зелвеян П.А., Лазарева И.В., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Саидова М.А., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Шалаев С.В., Шмальц А.А. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020, Февраль 25;1:78-122. [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., Azizov V.A., Barbarash O.L., Veselova T.N., Galyavich A.S., Gorbachevsky S.V., Zelveian P.A., Lazareva I.V., Mukarov M.A., Nakonetchnikov S.N., Saidova M.A., Sarybaev A.Sh., Stukalova O.V., Shalaev S.V., Shmalts A.A. Eurasian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian Cardiology Journal* 2020, February 25;1:78-122. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.24411/2076-4766-2020-10002>
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 2020 г. Российское общество кардиологов. Клинические рекомендации. https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf [Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension 2020 Russian Society of Cardiologists. Clinical guidelines. (In Russ.)] https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2022;60:2102311 <https://doi.org/10.1183/13993003.02311-2021>
- Hoeper MM, Boucly A, Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;51:1800629 <https://doi.org/10.1183/13993003.00629-2018>
- Badesch, D. B., Raskob, G. E., Elliott, C. G., Krichman, A. M., Farber, H. W., Frost, A. E., McGoon, M. D. (2010). Baseline Characteristics from the REVEAL Registry Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*, 137(2):376-387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
- Erika B. Rosenzweig, Jane H. Morse, James A. Knowles, Kiran K. Chada, Amar M. Khan, Kari E. et al. Clinical Implications of Determining BMPR2 Mutation Status in a Large Cohort of Children and Adults with Pulmonary Arterial Hypertension, *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2008;27(6):668-674. ISSN 1053-2498, <https://doi.org/10.1016/j.healun.2008.02.009>
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. – Москва: МИА, 2018. – 304 с. ISBN 978-5-6040008-0-9 [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow, 2018. Series Library of the Federal State Budgetary Institution "NMTs of Cardiology" of the Ministry of Health of the Russian Federation. – Moscow: MIA, 2018. – 304 p. ISBN 978-5-6040008-0-9 (in Russ.)].