НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР «ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ІМЕНІ АКАДЕМІКА М.Д. СТРАЖЕСКА»

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

ЖИВИЛО ІРИНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК:616.131-008.331+616.12-007.2-053.1+616.13

ДИСЕРТАЦІЯ

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН АРТЕРІЙ ВЕЛИКОГО КОЛА КРОВООБІГУ У ХВОРИХ ІДІОПАТИЧНОЮ ТА АСОЦІЙОВАНОЮ З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

14.01.11 – кардіологія

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

І.О. Живило

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник:

Сіренко Юрій Миколайович

доктор медичних наук, професор

Київ – 2018

АНОТАЦІЯ

Живило І. О. Структурно-функціональний стан великого кола кровообігу у хворих ідіопатичною та асоційованою з вродженими вадами серця легеневою артеріальною гіпертензією. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.11 «кардіологія» – Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України, Київ, 2018.

Дисертаційна робота присвячена удосконаленню діагностичних підходів до визначення індивідуалізованого прогнозу виживання хворих з ідіопатичною та асоційованою з вродженими вадами серця (ВВС) легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) на основі вивчення структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу. Актуальність проведеного дослідження обумовлена підвищенням захворюваності на ідіопатичну ЛАГ в українській популяції, високим рівнем інвалідизації та смертності пацієнтів переважно молодого віку.

В дослідження було включено 152 пацієнта: у 45 з них була діагностована ідіопатична ЛАГ (1-а група), у 40 хворих - ЛАГ, асоційована з ВВС (2-а група), у 32 хворих – гіпертонічна хвороба (ГХ) (3-я група) та 35 здорових людей контрольної групи (4-а група).

Спочатку була сформована група дослідження з ідіопатичною ЛАГ та вияснено, що вона має специфічні демографічні характеристики, а саме молодий вік та переважно жіночу стать. За даними літератури такі демографічні параметри суттєво впливають на характеристики пружно-еластичних властивостей артерій. Тому при формуванні груп порівняння було важливо врахувати такі особливості основної групи. Потім з бази даних хворих у нашому відділенні було сформувано групу пацієнтів з

артеріальною гіпертензією (АГ) з відповідними демографічними характеристиками. Група контроля також була підібрана за визначеними демографічними характеристиками. Це важливо тому, що показники, які характеризують пружно-еластичні властивості артерій, змінюються з віком та мають певні гендерні особливості. Склад групи хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС, склався більш стихійно, але так само включав хворих відповідного віку та статі, що і в групу ідіопатичної ЛАГ.

Рівні офісного систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та центрального систолічного артеріального тиску (цСАТ) були достовірно вищими у групі ГХ у порівнянні з іншими групами. Швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу (ШППХе) також була достовірно вищою у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами. ШППХе була на 24% вище у хворих на ГХ, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ, та на 36% вище, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС. Частота виявлення ШППХе більше 10 м/с в групі хворих на ГХ зустрічалась у 77% пацієнтів, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ – 20%, а в групі ЛАГ, асоційованої з ВВС, та контрольній групі по 10%. Більш високий рівень ШППХе у хворих на ГХ, ніж в інших групах може бути зумовлений як мінімум 2 факторами: змінами пружно-еластичних властивостей аорти при ГХ та підвищеним рівнем системного артеріального тиску (АТ). Водночас, величина ШППХе та швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям м’язевого типу (ШППХм) у хворих на ідіопатичну ЛАГ була достовірно вище на 15%, ніж в групі хворих з ВВС, що може свідчити про певний ступінь погіршення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу за відсутності підвищення системного АТ.

Величина показника серцево-гомілкового судинного індексу (СГСІ, cardio-ankle vascular index, CAVI) не залежить від рівня системного АТ, тому дозволяє вивчити жорсткість артерій у пацієнтів з нормальним або зниженим рівнем системного АТ. Показник СГСІ з правої сторони у

пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ був на рівні такого у пацієнтів з ГХ та на 18% вище, ніж в контрольній групі. Рівень СГСІ з лівої сторони у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, був таким же підвищеним, як у пацієнтів з ГХ та на 18% вище, ніж в контрольній групі. Це свідчить про порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу у пацієнтів із встановленим діагнозом ідіопатичної ЛАГ. При порівнянні рівню СГСІ у групі пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, його величина достовірно не відрізнялась від групи контролю і була достовірно нижче, ніж у групі ГХ.

При покроковому аналізі було виявлено, що величина індексу СГСІ більше 7,0 є пороговим значенням. Частота виявлення СГСІ індексу більше 7,0 в групі хворих на ГХ зустрічалась у 64%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 60%.

В нашому дослідженні пацієнти з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними (< 330 метрів за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) функціональними можливостями (ФМ) в порівнянні із пацієнтами із задовільними (> 330 метрів за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) ФМ мали достовірно вищий рівень N-термінального фрагменту мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-proBNP) та індекс площі правого передсердя (ПП) з підвищенням тиску у ньому за результатами катетеризації правих відділів серця (КПС), достовірно нижчий показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (tricuspid annular plane systolic excursion,TAPSE) та насичення киснем змішаної венозної крові (SvO_2). При цьому рівень СГСІ у пацієнтів з незадовільними ФМ був достовірно вище, ніж у пацієнтів із задовільними ФМ.

За майже трирічний період спостереження 10 хворих (22,2%) на ідіопатичну ЛАГ померли від серцево-легеневих причин: 8 хворих померло від прогресування серцевої недостатності та у 2 пацієнтів була визначена раптова кардіальна смерть. Вони сформували першу підгрупу порівняння. Другу підгрупу сформували 35 хворих (78,8%) з ідіопатичною ЛАГ, які вижили. Рівень NT-proBNP у пацієнтів першої підгрупи був в 23 рази вище

нормальних значень та в 4 рази вище, аніж в другій підгрупі. В першій підгрупі гіперурікемія спостерігалась у кожного другого, а у другій підгрупі - у кожного п’ятого пацієнта. Середні результати тесту 6-хвилинної ходьби у пацієнтів першої підгрупи були на 87 м менше, ніж у хворих, що вижили. Такі дані свідчать про значне зниження ФМ у пацієнтів з несприятливим прогнозом. Аналіз досліджень СГСІ показав, що його рівень у пацієнтів, які померли, був достовірно вищим в порівнянні з результатами пацієнтів, які вижили. Таким чином, додатково до всіх відомих показників ризику виникнення ускладнень та 1-річної смертності у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, можливо використання СГСІ, як індикатора жорсткості артерій великого кола кровообігу.

При проведенні кореляційного аналізу, було виявлено, що рівень СГСІ достовірно корелював з рівнем NT-proBNP, навіть після внесення поправки на рівень середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) за результатами КПС (ß=0,342, p=0,04), що зумовлено декомпенсацією серцевої недостатності та дозволило доповнити індивідуальну характеристику стану серцево-судинної системи у хворих на ідіопатичну ЛАГ.

При оцінці гемодинамічних показників за даними КПС, систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА) був достовірно вищим у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ III та IV функціональним класом (ФК) ВООЗ (Всесвітньої організації охорони здоров’я) у порівнянні з пацієнтами I-II ФК ВООЗ. При цьому, тиск у ПП збільшувався пропорційно збільшенню ФК та зростав майже на 6 мм рт. ст. при збільшенні класу. Отриманий рівень хвилинного об’єму крові (ХОК) та серцевого індексу (СІ) не відрізнявся у пацієнтів визначених підгруп. При цьому, легеневий судинний опір (ЛСО) у всіх групах був вище 10 одиниць Вуда (ОВ), тобто значно підвищеним. Цікаво, що рівень NT-proBNP також був підвищений, але у групі з I-II ФК ВООЗ він був достовірно нижче, ніж у пацієнтів з III та IV ФК ВООЗ.

За оцінкою змін судин великого кола кровообігу пацієнти з позитивною та негативною реакцією вазореактивності не відрізнялися за рівнем СГСІ. Але при цьому, відомі прогностичні маркери були достовірно кращими у пацієнтів з позитивним вазореактивним тестом (ВРТ). А саме, рівень NT-proBNP був достовірно нижче у пацієнтів з позитивним ВРТ, також у них не відмічалось підвищення тиску у ПП та був достатнім рівень SvO_2.

Отже, наша первинна гіпотеза, що у хворих ідіопатичною ЛАГ виникає порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу та той факт, що це може асоціюватися з погіршенням ФМ та прогнозом виживання, знайшла своє підтвердження при аналізі отриманих даних.

Ключові слова: ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, серцево-гомілковий судинний індекс, функціональні можливості, прогностичні маркери.

SUMMARY

Zhyvylo I. O. Systemic circulation arteries structure and function in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart diseases. – Qualifying scientific work on rights of manuscripts.

Dissertation for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.11 – cardiology. – State Institution «National Scientific Center «Institute of Cardiology named after academician M. D. Strazhesko» of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, 2018.

The aim of the research was to study the elastic properties of systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (PAH) and PAH associated with congenital heart diseases (CHD). Diagnostic improvement and prognostic criterias of idiopathic PAH were developed based

on the complex assessment of the structure and function of the systemic circulation arteries using the method of arterial stiffness determining, irrespectively of systemic arterial pressure level. The urgency of the ongoing research is due to an increase in the incidence of idiopathic PAH among the Ukrainian population, high levels of mainly young patients disability and mortality.

The study included 152 patients: 45 of them were diagnosed with idiopathic PAH (1st group), 40 patients with PAH associated with CHD (2nd group), 32 patients with arterial hypertension (AH) (3rd group) and 35 healthy patients in screening group (4th group).

Initially, we have formed a research group with idiopathic PAH and found out that it has specific demographic characteristics, namely, the young age and, mainly, the female sex. Therefore, when forming a comparison group, it is important to consider such features of basic group. Then, we have formed a group of patients with AH with appropriate demographic characteristics from the data bases of patients in our department. The control group was also selected based on certain demographic characteristics. It is important, because indicators that characterize elastic properties of arteries vary with age, and have certain gender characteristics. The group of patients with PAH associated with CHD was more significant, but we also tried to include the patients according to the age and gender, as in the group of idiopathic PAH.

The levels of the office systolic blood pressure (BP), diastolic BP and central BP were significantly higher in the AH group than in other groups. Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) was also significantly higher in patients with AH compared with other groups. Carotid-femoral PWV was 24% higher in patients with AH than in patients with idiopathic PAH, and 36% higher than in patients with PAH associated with CHD. Increase of carotid-femoral PWV more than 10 m/s was observed in 77% of patients with AH, while in the group of patients with idiopathic PAH it was over 10 m/s in 20% of the patients, and in

the group of PAH associated with CHD and control group - in 10% of the patients, respectively.

Higher-level carotid-femoral PWV among patients with AH than in other groups may be due to at least two factors: changes of elastic properties of aorta among patients with AH and increased level of systemic BP. At the same time, the rate of carotid-femoral and carotid-radial PWV among patients with idiopathic PAH was 15% higher than in the group of patients with CHD, which could indicate a certain stage of deterioration of the elastic properties of the systemic circulation arteries in the absence of increased systemic BP.

The rate of the cardio-ankle vascular index (CAVI) does not depend on the level of systemic BP, therefore, allows to study the arterial stiffness among patients with normal or reduced levels of systemic BP. Level of CAVI dimension on the both sides was the same in idiopathic PAH patients and AH patients, that which indicates an infraction changes abnormalities of the elastic properties of systemic circulation arteries in patients with idiopathic PAH.

In the step-by-step analysis, it has been found that the rate of the CAVI is more than 7,0 is a threshold. The frequency of detection of CAVI was more than 7,0 in the group of patients with AH 64%, while in the group of patients with idiopathic PAH 60%.

In our research, patients with idiopathic PAH with impaired functionality (6-minute walk distance < 330m) had a significantly higher N terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), right atrium index and pressure, estimated by right heart catheterization, a significantly lower TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) and SvO_2 (mixed venous oxygen saturation). CAVI index in this group was also significantly higher than in patients with preserved functionality (6-minute walking distance > 330 m).

During 3 years of follow-up 10 patients (22,2%) with idiopathic PAH had died of cardio-pulmonary causes: 8 patients had died due to heart failure progression and 2 patients had a sudden cardiac death. They formed the first subgroup. The second subgroup was formed by 35 patients (78,8%) with

idiopathic PAH who survived. In first subgroup NT-proBNP level 23 times exceeded the normal range and it was 4 times higher in comparison with the second subgroup. In the first subgroup, hyperuricemia was observed in every second patient, and in the second subgroup - in every fifth patient. In first subgroup on 6 minute walking distance patients covered distanse on 87 metres less than in survival subgroup. These data indicate a significant functionality impairment in patients with favorable prognosis. The analysis of CAVI examinations showed that its level in first group was significantly higher compared with the results of the second subgroup.

In the correlation analysis, it was revealed that the CAVI level correlated with the level of the NT-proBNP, even after adjusting the level of the mean pulmonary artery pressure by the results of the right heart catheterization (ß=0,342, p=0,04), which is due to decompensation of heart failure and allowed to supplement the individual characteristics of the cardiovascular system state among patients with idiopathic PAH.

When assessing hemodynamic parameters according to the data of the right heart catheterization, systolic pressure in the pulmonary artery was more significant among patients with idiopathic PAH of III and IV WHO (World Health Organization) functional classes (FC) compared with patients of the I-II WHO FC. At the same time, the pressure in the right atrium increased in proportion to the increase in FC and increased by almost 6 mm Hg., increasing the class. The obtained level of cardiac output and cardiac index did not differ among patients in certain subgroups.

In the same time, the pulmonary vascular resistance in all groups was higher than 10 Wood units, which means that it was significantly increased. Interestingly, the NT-proBNP level was also increased, but in the group with I-II WHO FC it was far lower than among patients with III and IV WHO FC.

In the assessment of changes in the systemic circulation arteries among patients, the patients with a positive and negative reaction of vasoreactivity did not differ in the level of CAVI.

However, at the same time, known prognostic markers were clearly better among patients with a positive vasoreactivity test. Namely, the level of NT-proBNP was significantly lower among patients with positive vasoreactivity test, increasing pressure in right atrium was not noticed and SvO_2 level was sufficient.

Thus, CAVI can be used as an indicator of systemic circulation arteries stiffness and may be considered an additional risk factor of complications and 1-year mortality in patients with idiopathic PAH.

Keywords: idiopathic pulmonary arterial hypertension, cardio-ankle vascular index, functional capabilities, prognostic markers.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИССЕРТАЦІЇ

1. Живило І. О., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №4. С. 47-51. (Здобувач дослідила індикатори жорсткості артерій у хворих з різними формами ЛАГ, провела порівняльний аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, щодо оцінки впливу виявлених змін на прогноз захворювання, написала статтю та підготувала її до друку).

2. Sirenko Yu. M., Zhyvylo I. O., Sirenko O. Yu. Right heart catheterization for hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21. №4 (84). С. 114-119. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, провела повне обстеження, в тому числі з використанням сучасних інвазивних методів діагностики ЛАГ, зробила аналіз отриманих даних та виконала статистичну обробку, написала статтю та підготувала її до друку).

3. Живило І. О., Радченко Г. Д., Тітов Є. Ю., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №5. С. 24-30. (Здобувач самостійно проводила обстеження хворих з різними формами ЛАГ, оцінювала їх функціональні можливості, прогностичні маркери та кінцеві точки, узагальнила отримані дані, виконала аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, спільно з керівником сформулювала висновки, написала статтю та підготувала її до друку).

4. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Живило І. О., Крушинська Н. А., Сіренко О.Ю., Даниленко О. О. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію. *Серце і судини.* 2016. №4. С. 23-29. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів,

самостійно проводила обстеження, спільно з керівником проводила катетеризацію правих відділів серця, виконувала статистичну обробку результатів дослідження, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

5. Живило І. О., Радченко Г. Д., Сіренко Ю. М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності? *Український кардіологічний журнал.* 2016. №1. С. 41-46. (Здобувач визначила ознаки захворювання при внесенні хворих до одноцентрового реєстру, самостійно обстежувала хворих на легеневу гіпертензію та виконувала статистичну обробку отриманих даних, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

6. Живило І. О. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. *Артериальная гипертензия.* 2017. №3. С. 75-76. (Автором виконаний порівняльний аналіз результатів проведеного обстеження хворих з різними формами ЛАГ, АГ та контрольною групою, проведена статистична обробка результатів дослідження, написана стаття).

7. Sirenko Yu., Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy people. *Український кардіологічний журнал.* 2016. Додаток №3. С. 84. (Здобувачем самостійно сформовані порівняльні групи пацієнтів з ураженням артерій великого кола кровообігу, проведені сучасні методи дослідження артеріальної жорсткості, виконана статистична обробка даних та здійснено їх аналіз, підготовлені тези до друку).

8. Zhyvylo I., Sirenko Yu., Radchenko G. The structural-functional state of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 04 ph haemodynamic definitions and clinical classifications and Characteristics of specific pah subgroups, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 111. (Автором проведений відбір груп порівняння,

зроблений статистичний аналіз, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

9. Zhyvylo I., Titov Ye., Radchenko G., Sirenko Yu. Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 06 risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 179. (Автором проведений відбір груп порівняння, оцінені функціональні можливості пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та їх кінцеві точки, проведен статистичний аналіз отриманих результатів, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

10. Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness of systemic circulation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy. *Journal of Hypertension*: 27th ESH meeting, Milan, Italy. 16-19.06.17. 2017. №35. P. 151e. (Автором проведений відбір груп порівняння, статистично проаналізовані та узагальнені отримані результати, самостійно написані тези та підготовлена стендова доповідь).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ……..2

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ……...…17

ВСТУП……20

РОЗДІЛ 1. ІДІОПАТИЧНА ТА АСОЦІЙОВАНА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)……26

1.1. Сучасні патогенетичні механізми ідіопатичної та асоційованої з вродженими вадами серця легеневої артеріальної гіпертензії та їх вплив на судини……30

1.2. Патологічні процеси ураження судинної стінки при легеневій та системній артеріальній гіпертензії……...33

1.3. Сучасні методики дослідження жорсткості легеневої артерії…...36

1.4. Методики неінвазивної оцінки жорсткості артерій у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію……37

1.5. Структурно-функціональні зміни судин великого кола кровообігу при легеневій артеріальній гіпертензії……37

РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ……39

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих……39

2.2. Методи дослідження……46

2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження……..54

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АРТЕРІЙ ВЕЛИКОГО КОЛА КРОВООБІГУ У ХВОРИХ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ……..56

3.1. Порівняльний аналіз показників системної гемодинаміки та контурного аналізу пульсової хвилі…….....56

3.2. Порівняльна оцінка показників швидкісного аналізу пульсової хвилі…….……...58

3.3. Порівняльний аналіз показників серцево-гомілкового судинного індексу та кісточково-плечового індексу……61

3.4. Порівняльний аналіз показників жорсткості артерій у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією в залежності від функціональних можливостей…….64

3.5. Порівняльний аналіз показників, які впливають на прогноз, та показників жорсткості артерій у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різним клінічним перебігом за період спостереження……..……71

РОЗДІЛ 4. ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ…….…...85

4.1. Показники морфофункціонального стану серця та толерантність до фізичного навантаження у хворих з різними формами легеневої артеріальної гіпертензії…….85

4.2. Гемодинамічна характеристика хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними класами та реакцією вазореактивності…….....89

4.3. Порушення морфофункціонального стану серця та артерій у пацієнтів з та без синдрому Ейзенменгера……..93

4.4. Дисперсійний та кореляційний аналізи прогностичних маркерів у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією різних вікових категорій та з різним клінічним перебігом……..96

4.5. Зміни показників, які розглядаються як маркери прогнозу, у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією різних вікових категорій…….103

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ…....108

ВИСНОВКИ…….127

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ…….....129

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ……130

ДОДАТКИ……....154

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ

AIx – індекс аугментації

АТ – артеріальний тиск

АГ – артеріальна гіпертензія

БКК – блокатори кальцієвих каналів

ВВС – вроджені вади серця

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВРТ – вазореактивний тест

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ЕД – ендотеліальна дисфункція

ЕХОКС – ехокардіоскопія

ІАП – інгаляційний аналог простацикліну

ІЕ – індекс ексцентричності

ІМТ – індекс маси тіла

кг – кілограм

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КПІ – кісточково-плечовий індекс

КПС – катетеризація правих відділів серця

КСО – кінцево-систолічний об'єм

ЛА – легенева артерія

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія

ЛСО – легеневий судинний опір

м – метр

мг – міліграм

мл – мілілітр

мм – міліметр

мм рт. ст. – міліметри ртутного стовпчика

НД – не достовірно

НПВ – нижня порожниста вена

ОВ – одиниць Вуда

ПАТ – пульсовий артеріальний тиск

пг – пікограм

ПП – праве передсердя

ПШ – правий шлуночок

с – секунда

САТ – систолічний артеріальний тиск

СГСІ – серцево-гомілковий судинний індекс

СЕ – синдром Ейзенменгера

СІ – серцевий індекс

см – сантиметр

СТЛА – систолічний тиск в легеневій артерії

ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії

УВ – ударний викид

уд/хв – ударів за хвилину

УІ – ударний індекс

УО – ударний об’єм

ФДЕ-5 – фосфодіестераза 5 типу

ФК – функціональний клас

ФМ – функціональні можливості

ХОК – хвилинний об’єм крові

ЦВТ – центральний венозний тиск

цСАТ – центральний систолічний артеріальний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі

ШППХе – швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям еластичного типу

ШППХм – швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям м’язевого типу

ШТР – швидкість трикуспідальної регургитації

NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пропептиду

$PaCO_2$ – парціальний тиск вуглецю в артеріальній крові

S’ – швидкість руху кільця тристулкового клапану

SaO_2 – насичення киснем артеріальної крові

SvO_2 – насичення киснем змішаної венозної крові

TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion, систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця

ВСТУП

Актуальність теми. ЛАГ – група захворювань, при яких спостерігається поступово прогресуюче ремоделювання легеневих судин, підвищення ЛСО, підвищення тиску в ЛА, розвиток та прогресування правошлуночкової серцевої недостатності [86, 110]. Істинна захворюваність і смертність від ЛАГ в Україні на поточний момент невідомі. За останніми даними іноземних регістрів поширеність ЛАГ складає приблизно від 15 до 50 випадків на мільйон чоловік [47, 59, 87, 127, 129].

Доведено, що розвиток та прогресування ЛАГ пов'язано з патологічною активацією вазоконстрикторних та прозапальних систем, локальним порушенням згортання крові, мікротромбоутворенням, ростом та проліферацією елементів судинної стінки, наслідком чого є ремоделювання стінок артерій малого кола кровообігу [58]. Порівняння патологічних процесів ураження судинної стінки при ЛАГ та системній АГ демонструє подібність основних механізмів: активація ренін-ангіотензинової та альдостеронової систем, системи цитокінів та інших прозапальних субстанцій, пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, активація ендотелінів та багато інших.

Зрозуміло, що при замкненій системі циркуляції крові значно збільшений вміст вазоактивних субстанцій внаслідок активного процесу в легеневих судинах не може не викликати патологічних змін в судинах великого кола кровообігу. Відповідно, у хворих на ЛАГ повинні спостерігатися зміни магістральних артерій, подібні до тих, що спостерігаються при АГ, артеріосклерозі та, можливо, атеросклерозі. Наслідком ураження артерій великого кола кровообігу при ЛАГ може стати погіршення умов функціонування і без того скомпроментованого лівого шлуночка та додаткове погіршення органного кровотоку, що, безумовно, буде знижувати ФМ пацієнтів та сприяти прогресуванню серцевої недостатності.

В даний час спостерігається дефіцит неінвазивних і надійних методів виявлення порушення ригідності судин. Більшого поширення набувають методи визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) тому, що саме цей показник має найбільше значення для оцінки артеріального ремоделювання [125], але кінцева величина цього показника залежить від рівню АТ. Для пацієнтів з ЛАГ з цією метою може бути використаний новий, простий, повністю автоматизований метод визначення СГСІ, показники якого характеризують стан судинної стінки і певною мірою відображають розвиток в ній патологічних процесів та не залежать від рівня системного АТ [115, 139, 141].

Зв'язок роботи із науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана у Державній установі «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України згідно плану науково-дослідної роботи відділу симптоматичних гіпертензій «Розробити індивідуальні підходи до медикаментозного та апаратного лікування хворих з артеріальною гіпертензією різного ступеню тяжкості» (№ держреєстрації 0116U000057).

Мета і завдання дослідження. Вивчити структурно-функціональні порушення артерій великого кола кровообігу та дослідити їх зв'язок із функціональними можливостями та клінічним перебігом ідіопатичної та асоційованої з ВВС ЛАГ.

Для досягнення поставленої мети були сформовані наступні завдання:

1. Оцінити структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ на основі комплексної оцінки, яка включала результати апланаційної тонометрії з визначенням ШППХм, ШППХе та вимірювання СГСІ.

2. Вивчити взаємозв’язок показників, що характеризують жорсткість артерій великого кола кровообігу, з функціональними можливостями пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ.

3. Вивчити пружно-еластичні властивості артерій в залежності від віддалених кінцевих точок у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ.

4. Дослідити зв’язок ступеню ураження артерій великого кола кровообігу з факторами прогнозу у хворих на ідіопатичну ЛАГ.

5. Удосконалити діагностичні підходи та визначення перебігу захворювання при ідіопатичній ЛАГ з урахуванням оцінки ступеню ураження артерій великого кола кровообігу.

Об’єкт дослідження: ідіопатична та асоційована з вродженими вадами серця легенева артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження: показники жорсткості артерій у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ, їх зв’язок з функціональними можливостями, прогнозом та ймовірністю виживання.

Методи дослідження: загально клінічне обстеження; офісне вимірювання АТ; біохімічне дослідження сироватки крові; аналіз крові на рівень NT-proBNP; тест шестихвилинної ходьби з оцінкою задишки за шкалою Borg; апланаційна тонометрія із дослідженням властивостей пульсової хвилі та визначенням цСАТ, визначення ШППХм та ШППХе; вимірювання СГСІ; амбулаторне добове моніторування АТ; доплерехокардіографія за стандартизованим розширеним протоколом; КПС з визначенням гемодинамічних показників, насичення кисню в змішаній венозній крові та парціального тиску вуглецю в артеріальній крові. Статистичні методи обробки отриманих даних.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ вивчено структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу та досліджено його взаємозв’язок з толерантністю до фізичного навантаження та з виживанням у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. Проведено порівняння стану пружно-

еластичних властивостей артерій у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ, ГХ та контрольною групою здорових людей.

Визначений профіль ризиків, які визначають прогноз у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ в українській популяції з урахуванням показників, отриманих при КПС та ЛА.

Отримані нові дані щодо інформативності СГСІ при визначенні індивідуалізованого прогнозу перебігу у хворих на ідіопатичну ЛАГ.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертаційної роботи дозволили удосконалити діагностичні підходи та стратифікацію ризику у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ шляхом оцінки пружно-еластичних властивостей артерій. Проведене дослідження дозволило запропонувати індивідуалізований підхід для більш детального прогнозування перебігу захворювання та оцінки виживання у хворих на ідіопатичну ЛАГ з урахуванням показників структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджені в роботу відділення симптоматичних гіпертензій та поліклінічного відділення Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України; кардіологічного відділення комунального закладу “Дніпропетровська міська клінічна лікарня №11 ДОР”, відділення інтервенційної радіології Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, терапевтичного відділення комунальної установи “Сумська міська клінічна лікарня №4”, кардіологічного відділення комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №1».

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота виконана особисто автором на базі Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Автору належить ведуча роль в формування задач дослідження та його реалізації: аналіз закордонних та

вітчизняних джерел за темою дисертаційної роботи, отримання та оцінка результатів дослідження. Автором самостійно виконано набір тематичних хворих, розроблено дизайн дослідження, проведено клінічне спостереження, статистичну обробку отриманих результатів, написано статті в співавторстві за темою дисертаційної роботи та їх публікація, написано текст дисертаційної роботи. Автор приймав участь у впровадженні отриманих результатів в роботу поліклінічного відділення та відділення симптоматичних гіпертензій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України. Автор самостійно виконувала неінвазивне вимірювання цСАТ та ШППХ, визначення СГСІ, добове моніторування АТ, проводила тест 6-хвилинної ходьби, разом з керівником виконувала КПС з визначенням гемодинаміки. Автор приймала активну участь в роботі конференцій з представленням у матеріалах і доповідях результатів дослідження. У наукових працях, опублікованих в співавторстві з науковим керівником, дисертантом наведені результати власних досліджень та не були використані ідеї співавторів публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації. Основні положення та результати дисертації доповідались на засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (протокол № 11/17 від 10 жовтня 2017 р.).

Результати дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на Літній школі (Відень, 2015р.) Європейського товариства артеріальної гіпертензії (European Society of Hypertension), міжнародній конференції Stiffening of the Arterial System: Assessment and Impact (Бєлград, жовтень 2016 р.), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2016 р.), Стражесківських читаннях «Актуальні питання сучасної кардіології» (Київ, березень 2017 р.), на конкурсі молодих вчених у рамках

науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (Київ, травень 2017 р.), 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Мілан, червень 2017 р.), 6th World Symposium On Pulmonary Hypertension (Ніцца, лютий-березень, 2018 р.).

Публікації. Матеріали дисертації викладені у 10 наукових роботах, з них 6 статей (в тому числі 5 статей у наукових спеціалізованих виданнях, внесених до переліку фахових видань України, публікації в яких зараховуються до числа основних публікацій за темою дисертації, 1 – у виданні, що входить до міжнародних наукометричних баз), 1 тези доповідей на національній та 3 тези зі стендовими доповідями на міжнародних науково-практичних конференціях.

РОЗДІЛ 1

ІДІОПАТИЧНА ТА АСОЦІЙОВАНА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ В УКРАЇНСЬКІЙ ПОПУЛЯЦІЇ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

ЛАГ – це група рідкісних захворювань, злоякісних за характером, які швидко призводять до летального результату без оптимального лікування [38]. ЛАГ є гемодинамічним та патофізіологічним станом, яке характеризується підвищенням середнього тиску в ЛА в стані спокою більше 25 мм рт. ст., який вимірюють під час КПС.

Останнім часом вивченню ЛАГ приділяється значна увага, а проблема своєчасної, ефективної діагностики та персоніфікованого лікування з урахуванням прогностичних маркерів залишається актуальною. Істинна захворюваність і смертність від ЛАГ серед дорослих в українській популяції на сьогодні невідомі. За останніми даними деяких іноземних регістрів поширеність ЛАГ складає приблизно від 15 до 50 випадків на мільйон чоловік [47, 87, 127].

Особливе місце займає ідіопатична ЛАГ, під якою розуміють хронічно прогресуюче захворювання, невстановленої етіології, яке супроводжується вазоконстрикцією, проліферацією медії та інтими з послідуючим фіброзом, зрештою приводить до зниження загальної площі поперечного зрізу судин легень, і в будь-якому віці може стати клінічно та морфологічно симптоматичним [9]. Причиною цього є активний проліферативно-запальний процес в легеневих судинах з підвищеним вмістом вазоактивних речовин. При цьому має місце системна циркуляція факторів росту, запалення та вазоконстрикції, що призводить до патологічних змін магістральних артерій. Подальше залучення артерії великого кола кровообігу в процес впливає на послідуючий перебіг та прогресування ідіопатичної ЛАГ.

За даними Європейських експертів ідіопатична ЛАГ зустрічається частіше за інших: 6 на 1 мільйон чоловік (39,2% усіх випадків ЛАГ). Сімейна ЛАГ зустрічається у 3,9%, із частотою мутацій більше 50%, спорадичних випадків – 20% [105, 119]. Захворюваність ідіопатичною ЛАГ в загальній популяції становить не більше 1-2 випадків на мільйон населення на рік. Ідіопатична ЛАГ може виникнути в будь-якому віці незалежно від статі, найбільш часто дебют захворювання відзначається в 20-30 років у жінок і в 30-40 років - у чоловіків [136]. За даними різних регістрів період від дебюту захворювання до моменту встановлення діагнозу становить близько 2 роки. Відомо, що у хворих, які не отримують адекватного та своєчасного лікування, медіана виживання складає приблизно 2,8 років [38]. За даними закордонних реєстрів, на ЛАГ хворіють молоді люди працездатного віку, переважно жінки [53, 98, 127], співвідношення жінки - чоловіки складає 1,7:1 [118]. На даний час в Україні даних про розповсюдженість і смертність від ЛАГ та її різних форм немає.

Достовірні дані про розповсюдження ВВС у дорослих пацієнтів в українській популяції відсутні. Згідно світових даних серед новонароджених ВВС зустрічаються у 1% [116]. Найбільш частою вадою є дефект міжшлуночкової перетинки (приблизно 25%), далі дефект міжпередсердної перетинки, коарктація аорти, відкрита артеріальна протока, тетрада Фалло, стеноз або атрезія легеневої артерії (7-9%) та інші [8]. ЛАГ часто виникає як ускладнення при багатьох ВВС, а саме, при дефекті міжшлуночкової перетинки та відритій артеріальній протоці, дещо рідше при дефекті міжпередсердної перетинки [12]. Також ЛАГ, асоційована з ВВС, часто зустрічається при складних вадах серця та після хірургічної корекції вади. Раннє виявлення та лікування ЛАГ дозволяє сповільнити прогресування захворювання, що покращує якість та тривалість життя пацієнтів.

Згідно сучасної комплексної клінічної класифікації [142], виділяють наступні групи ЛАГ:

1.Ідіопатична ЛАГ.

2.Спадкова ЛАГ.

2.1.Викликана мутацією гену, що кодує рецептори морфогенетичного протеїну кісткового мозку - BMPR2.

2.2.Викликана іншими мутаціями.

3.ЛАГ індукована лікарськими засобами та токсинами.

4.ЛАГ, асоційована із:

- системними захворюваннями сполучної тканини;
- ВІЛ-інфекцією;
- портальною гіпертензією;
- ВВС;
- шистосомозом.

Найчастіше в світі зустрічається ідіопатична та асоційована з системними захворюваннями сполучної тканини ЛАГ [80]. Але в Україні за даними одноцентрового реєстру пацієнтів з ЛГ більш розповсюдженою є асоційована з ВВС та ідіопатична ЛАГ [4].

ВВС є найбільш розповсюдженою групою вроджених дефектів, які зустрічаються приблизно у 8 з 1000 новонароджених [81]. ВВС зустрічаються у 0,8-1% серед живонароджених [93], а ЛАГ є основним ускладненням у дітей з ліво-правим (системно-легеневим) шунтом. Близько 5%-10% з ВВС мають ЛАГ [45, 46], більшість з них із пізньою корекцією або зовсім без неї. За останніми оцінками розповсюдженість ЛАГ, асоційованої з ВВС, в розвинених країнах складає від 1,6 до 12,5 випадків на мільйон дорослих, при цьому 25-50% з них мають синдром Ейзенменгера (СЕ) [57]. Тим не менш, виживаємість пацієнтів з СЕ менше, ніж у населення в цілому, але краще в порівнянні з пацієнтами з ідіопатичною ЛАГ в співставному ФК [37, 41, 45, 57, 82, 147]. Загалом, пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, мають кращий прогноз, ніж пацієнти з ідіопатичною ЛАГ [111].

При цьому існує окрема клінічна класифікація ЛАГ, асоційованої з ВВС [142].

1. СЕ – включає усі крупні внутрішньо- і внесерцеві дефекти, які починаються як системно-легеневі шунти та з часом прогресують до серйозного підвищення ЛСО і утворення зворотнього (легенево-системного) або двунаправленого шунтування.

2. ЛАГ, пов'язана з переважними системно-легеневими шунтами (з та без корекції) – включає помірні та значні дефекти з незначним або помірним підвищенням ЛСО з перевагою системно-легеневого шунтування.

3. ЛАГ при незначних внутрішньосерцевих дефектах – значне підвищення ЛСО при наявності незначних вад серця (дефект міжшлуночкової перетинки менше 1 см та дефект міжпередсердної перетинки менше 2 см, визначених за допомогою ехокардіографії, які самі по собі не призводять до підвищення ЛСО.

4. ЛАГ після усунення дефекту – ВВС була усунута, але ЛАГ або не зникає після оперативного втручання, або рецидивує/розвивається через декілька місяців або років після операції при відсутності значущих гемодинамічних порушень.

Згідно статистичних даних найчастіше зустрічається дефект міжшлуночкової перетинки (25 %), далі йдуть дефект міжпередсердної перетинки, коарктація аорти, тетрада Фалло, відкрита артеріальна протока, стеноз або атрезія ЛА (7-9 %) [1, 8].

Актуальність проблеми визначається пошуком удосконалення новітніх діагностичних підходів при ідіопатичній та асоційованій з ВВС ЛАГ, використання індивідуалізованого підходу при визначенні прогностичних критеріїв перебігу захворювання та оцінки виживання при ідіопатичній ЛАГ.

1.1. Сучасні патогенетичні механізми ідіопатичної та асоційованої з вродженими вадами серця легеневої артеріальної гіпертензії та їх вплив на судини

Провідними патогенетичними порушеннями при ідіопатичній ЛАГ прийнято вважати активацію та прогресування запальних та проліферативних процесів у стінці легеневих артерій та артеріол, складні порушення функції ендотелія, а також локальне тромбоутворення [68, 83, 151, 152, 156].

Патогенетичні механізми ідіопатичної ЛАГ різноманітні, причому в її виникненні і прогресуванні можуть брати участь кілька патогенетичних факторів послідовно або одночасно (рис. 1.1) [13]. В світлі існуючих уявлень ключовою ланкою патогенезу ідіопатичної ЛАГ визнана ендотеліальна дисфункція (ЕД) легеневих судин. Вона може виникати в результаті спадкових механізмів, під впливом факторів зовнішнього середовища, які змінюють баланс метаболізму оксиду азоту, з однієї сторони, та ендотеліну і тромбоксану — з іншої. Це призводить до порушень вазоактивності легеневих судин та їх вазоконстрикції [70].

Рис. 1.1 Патофізіологічні зміни при ЛАГ

Згідно сучасних уявлень, ендотелій – не лише шар клітин, який вистилає всі кровоносні судини, але й самий великий ендокринний орган в організмі людини [10]. Ендотелій – це сукупність клітин зі значною метаболічною активністю, яка відіграє надважливу роль в регуляції судинного тонусу, згортання крові, гемостатичного балансу [2]. Ендотелій також приймає участь в продукції та метаболізмі різних біологічно активних речовин. Так, ендотелін-1, ендотелін-3, ангіотензин-II, тромбоксан-А2, катехоламіни, серотонін, лейкотрієни, асиметричний диметиларгінін, вазопресин – вазоактивні речовини, які синтезуються в ендотелії судин та мають вазоконстрикторні властивості [35, 61]. А такі речовини, як оксид азоту, простациклін, натрійуретичний пептид, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, гістамін, ацетилхолін, аденозин та інші відносяться до вазодилятаторів [49].

До того ж, фактори, які синтезуються в ендотелії, та які регулюють його функції, можливо поділити на декілька груп [10]:

1. Фактори скорочення (ендотелін, ангіотензин-II, тромбоксан, простагландин) та релаксації судинної стінки (оксид азоту, ендотелін, простациклін PGI2, ендотеліновий фактор деполяризації).

2. Фактори гемостаза (інгібітор активатора плазміногена, фактор Віллебранда, ендотелін-1, оксид азоту, простациклін PGI2 та інші).

3. Фактори, які впливають на ріст судин: стимулятори (ендотелін-1, ангіотензин-II, супероксид радікали) та інгібітори (оксид азоту, простациклін PGI2, натрійуретичний пептид).

4. Фактори, які впливають на запалення: стимулятори (фактор некроза пухлини, супероксид радікали) та інгібітори (оксид азоту).

Ендотеліни – біологічно активні пептиди, які є одними з найбільш потужних вазоактивних речовин. При пошкодженні судинний ендотелій виділяє велику кількість ендотелінів, як наслідок, виникає вазоконстрикція [69, 161]. Крім того, відомо, що рівень циркулюючого ендотеліну корелює з важкістю захворювання та наслідками у пацієнтів з ЛАГ [64, 134].

Головний механізм дії ендотелінів полягає в підвищенні концентрації іонів кальцію в цитоплазмі гладком'язових кліток судин, стимуляції усіх етапів гемостазу, вазоконстрикції, потовщенні стінки судин та зменшенні їх діаметру. Велика кількість ендотелінів призводить до значних змін системної гемодинаміки: ригідності судинної стінки, уповільненню частоти серцевих скорочень (ЧСС), зниженню ударного об’єму (УО) серця, підвищенню судинного опору у великому (на 50%) та малому (на 130%) колах кровообігу [134].

Ще одним важливим компонентом патогенезу легеневої гіпертензії є зниження синтезу простацикліну, внаслідок чого активуються внутрішньоклітинні механізми, що запускають гіперплазію і гіпертрофію гладком'язових елементів судинної стінки. Обидва зазначені механізми тісно зв’язані із виникненням та підтримкою запалення в судинній стінці [20, 35, 36, 149].

Окрім запалення та вазоконстрикції, однією з основних рис патогенезу ЛАГ є клітинна проліферація. Ремоделювання та проліферація легеневих судин проявляються у всіх шарах судинної стінки: потовщення медії за рахунок гіпертрофії та проліферації гладком’язевих клітин, фіброз і потовщення інтими, проліферація ендотеліальних клітин з подальшою обструкцією судин та формуванням плексіформних уражень [85]. Це призводить до зменшення діаметру, втрати площі поперечного перерізу судин [84, 128]. Подальше прогресування цього процессу та локальне тромбоутворення призводить до облітерації легеневих судин та поступового зростання ЛСО [135]. Фактори росту, такі як, тромбоцитарний фактор росту, фактор росту фібробластів, трансформуючий фактор росту ß та кісткові морфогенні білки, відіграють важливу роль при ремоделюванні дистальних ЛА, характерних для ЛАГ [153].

Як зазначено вище, вазоконстрикція, проліферація, локальний тромбоз та запалення лежать в основі розвитку та прогресування ідіопатичної ЛАГ. На ранніх стадіях захворювання судинні зміни

виникають лише в артеріолах, а при прогресуванні – знижується еластичність всієї системи ЛА. Як результат значно збільшується ЛСО, посилюється навантаження на правий шлуночок (ПШ), виникає його гіпертрофія, а згодом дилятація і недостатність.

Отже, на поточний момент доведено, що розвиток та прогресування ідіопатичної ЛАГ пов'язані із патологічним ремоделюванням стінок артерій малого кола кровообігу на фоні збільшеного вмісту у крові різних вазоактивних та прозапальних субстанцій [86].

Патофізіологічні зміни в судинах при ЛАГ, асоційованій з ВВС, в деякій мірі схожі з таковими при ідіопатичній ЛАГ [23, 43]. Після народження дитини виникає незначне ліво-праве або перехресне шунтування крові через існуючий патологічний дефект. В подальшому скидання крові в мале коло кровообігу зростає. Розвиток змін в легеневих артеріях, які виникають в результаті постійно підвищеного тиску в ЛА, є динамічним та багатофакторним процесом з прогресуючою ЕД, яка призводить до характерної вазоконстрикції та ремоделювання легеневого судинного русла [57, 70, 122]. Гіперволемія та тривалий спазм викликають незворотні склеротичні зміни в судинах легень та розвиток ЛАГ [40]. Коли ЛСО перевищує дві третини системного судинного опору, виникає переважно право-ліве або перехресне шунтування крові, це свідчить про розвиток СЕ.

1.2. Патологічні процеси ураження судинної стінки при легеневій та системній артеріальній гіпертензії

Порівняння патологічних процесів ураження судинної стінки при ЛАГ та системній АГ на початку виникнення показує певну подібність основних механізмів: активація системи цитокінів та інших прозапальних субстанцій, пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, пригнічення, активація ендотелінів та інші [11].

Біологічно активні речовини, які синтезуються в ендотелії, діляться на декілька груп в залежності від характеру впливу (табл. 1.1) [63, 91].

Таблиця 1.1

Біологічно активні речовини, які синтезуються в ендотелії

Фактори, які впливають на тонус гладком'язових клітин судинної стінки	
Дилятатори	*Констриктори*
Простациклін	Ендотелін
Оксид азоту	Тромбоксан A_2
Ендотеліальний фактор деполяризації	Ангіотензин-II
Ендотелін	Простагландин H2
Фактори, які впливають на проліферацію та ріст ендотелія	
Інгібітори	*Стимулятори*
Простациклін	Ендотелін-1
Оксид азоту	Ангіотензин-II
С-натрійуретичний пептид	Супероксидні радикали
Фактори, які впливають на запалення	
Інгібітори	*Стимулятори*
Оксид азоту	Супероксидні радикали
-	Туморнекротичний фактор
Фактори гемостазу та антитромбозу	
Антитромбогенні	*Протромбогенні*
Оксид азоту	Ендотелін-1
Простациклін	Тромбоцитарний фактор росту
Тканинний активатор плазміногену	Інгібітор активатора плазміногену
-	Фактор Віллебранда

Існують докази впливу ендотеліну-1 на деякі патологічні процеси, а саме, легеневу та системну гіпертензію, атеросклероз, порушення ритму серця [64].

З літератури відомо, що зміни в системі синтеза оксида азоту та пригнічення NO-сінтази, є одними з найбільш значущих наслідків ураження судинного ендотелію при ЛАГ, АГ, атеросклерозі. ЕД, яка виникає, сприяє вазоконстрикції, проліферації гладком'язових кліток судин, посиленню адгезії та агрегації тромбоцитів, та як наслідок, тромбоутворенню в судинах [92].

Доведено, що фактори ризику негативно впливають на ендотелій судин [54]. Якщо ці фактори (запалення, гіпоксія, гемодинамічне навантаження, різні інтоксикації) тривало впливають на судинний ендотелій, виникає порушення його функцій. У відповідь на звичайні стимули виникає вазоконстрикція, гіперпроліферація елементів судинної стінки, тромбоутворення [73]. Схожі дослідження особливостей ендотелію привели до розуміння патогенезу багатьох судинних захворювань, а саме, АГ, атеросклерозу, серцевої недостатності, ЛАГ та ін.

В результаті формування хронічної АГ в серцево-судинній системі відбувається ряд змін, таких як гіпертрофія та ремоделювання стінок судин [66, 102]. Процес ремоделювання відбувається як у великих, так і у дрібних судинах. В ході ремоделювання зменшується просвіт судини, в результаті чого збільшується співвідношення товщини стінки до просвіту судини (індекс Керногана), що підтверджується гістологічними дослідженнями. Як результат порушується еластичність судин та підвищується артеріальна жорсткість [17].

Великі клінічні та популяційні дослідження виявили тісний взаємозв'язок показників артеріальної еластичності з атеросклеротичними ушкодженнями, а також з низкою патологічних станів, які можуть впливати на розвиток і прогресування атеросклерозу [34, 51]. Відомо, що на ранніх стадіях атеросклеротичного ураження судин відзначається адгезія клітин

крові, що містять ангіотензинперетворюючий фермент до клітин ендотелію. Це призводить до локального спазму артерій, сприяючи посиленню атеросклеротичного процесу в стінці судин та погіршенню еластичних властивостей артерій [16].

1.3. Сучасні методики дослідження жорсткості легеневої артерії

Система ЛА в нормі - це система з низьким тиском, низьким опором та значною здатністю до розтягування. Як було зазначено, ЛАГ є захворюванням дрібних дистальних ЛА, що характеризується судинним звуженням та призводить до підвищення ЛСО і, як наслідок, підвищення тиску в ЛА. Підвищений тиск викликає розтягування проксимальних відділів ЛА, що веде до ремоделювання стінок судин та підвищення їх жорсткості. Процес починається в артеріях малого діаметру, але при виникненні хронічної легеневої гіпертензії до процесу долучаються структурні зміни в артеріях більшого і більшого діаметру. Таким чином, тиск і зміни стінки судин, що визначають опір, сприяють підвищенню жорсткості ЛА та ще більшому прогресуванню цього процесу [89].

На даний час існує декілька методів дослідження жорсткості ЛА. Деякі дослідники вивчали індекси жорсткості ЛА (піддатливість, ємкісний опір, розтяжність, індекс пружності та незалежний від тиску показник жорсткості ß) за допомогою магнітно-резонансної томографії. Вони дійшли висновку, що існує потенційна сприятлива роль жорсткості ЛА у розвитку та прогресуванні ЛАГ [138].

Також існує методика, яка використовуючи фазово-контрастне зображення з високою тимчасовою роздільною здатністю, дозволяє вимірювати швидкість імпульсних хвиль в легеневій циркуляції. Однак, ця методика не була застосована у когортних дослідженнях.

Деякі дослідники використовували систему IVUS (intravascular ultrasound, внутрішньосудинне ультразвукове дослідження) для комплексного вивчення механічних властивостей ЛА у хворих з ЛАГ [100].

Дане дослідження показало, що жорсткість ЛА значно збільшена у пацієнтів з ЛАГ, і це збільшення жорсткості відбувається при потовщенні та ремоделюванні судинної стінки. Таким чином, структурно-функціональні зміни стінки ЛА відіграють важливу роль в розвитку ЛАГ.

В клінічних дослідженнях було встановлено, що збільшення жорсткості ЛА є показником смертності у пацієнтів з ЛАГ [60, 107], що вказує на важливу роль жорсткості ЛА при правошлуночковій серцевій недостатності.

1.4. Методики неінвазивної оцінки жорсткості артерій у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію

В даний час існує дефіцит неінвазивних і надійних методів виявлення ригідності судин. Все більшого поширення набувають методи визначення ШППХ, тому що, саме цей показник має найбільше значення для оцінки артеріального ремоделювання [124], але кінцева величина показника залежить від цифр АТ. При зниженні величини АТ у хворих на АГ на фоні лікування спостерігається значне зниження ШППХ, і, навпаки, у тих самих хворих при підвищенні АТ, ШППХ зростає. Хворі на ЛАГ у переважній більшості мають низький рівень АТ, тому дослідження тільки ШППХ для оцінки змін в артеріях часто малоінформативно. Для пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з цією метою може служити новий, простий, повністю автоматизований метод визначення CFCI за допомогою об'ємної сфігмографії, розроблений в Японії у 2000 р. За допомогою даного методу визначаються показники, які характеризують стан судинної стінки і певною мірою відображають розвиток в ній патологічних процесів, і величина цього показника в значно меншій мірі залежить від рівню АТ [115, 139, 141].

1.5. Структурно-функціональні зміни судин великого кола кровообігу при легеневій артеріальній гіпертензії

Зрозуміло, що при замкненій системі циркуляції крові, вміст вазоактивних субстанцій, внаслідок активного процесу в легеневих судинах, не може не викликати патологічних змін у судинах великого кола кровообігу. Отже, відповідно, у таких хворих на ЛАГ повинні спостерігатися зміни магістральних артерій, подібні до тих, що спостерігаються при АГ, артеріосклерозі та, можливо, атеросклерозі. Наслідком ураження артерій великого кола кровообігу при ЛАГ може стати погіршення умов функціонування і без того скомпроментованого лівого шлуночка та додаткове погіршення органного кровотоку, що, безумовно, буде знижувати ФМ пацієнтів та сприяти прогресуванню серцевої недостатності. В доступній літературі порушення пружно-еластичних властивостей судин малого кола кровообігу описані при ЛАГ, але, в той же час, практично відсутні дані щодо функціонально-структурних змін судин великого кола.

В даний час існує дуже мало робіт, присвячених використанню даних діагностичних методів дослідження у пацієнтів з ЛАГ. В сучасній медицині актуальним та важливим є питання впровадження та удосконалення неінвазивних методів діагностики жорсткості артерій у пацієнтів з ЛАГ для визначення індивідуалізованого прогнозу та визначення додаткових маркерів для оцінки ризиків.

РОЗДІЛ 2

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ХВОРИХ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих

Для вирішення завдань дослідження було обстежено 152 пацієнта, які проходили стаціонарне та амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ "ННЦ "Інститут кардіології імені академика М.Д.Стражеска" Національної академії медичних наук України, або звернулись за медичною допомогою амбулаторно в поліклінічне відділення закладу: у 45 з них була діагностована ідіопатична ЛАГ (1-а група), у 40 хворих - ЛАГ, асоційована з ВВС (2-а група), у 32 хворих – ГХ (3-я група) та 35 здорових людей контрольної групи (4-а група).

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були чоловіки та жінки віком старше 18 років, яким, у відповідності до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2009, 2015) [55, 56] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації (2009) [108], був встановлений діагноз ЛАГ, що оцінено за даними вимірювання середнього тиску в ЛА (>25 мм рт. ст) у спокої та підтверджувалось відповідними анамнестичними та загальноклінічними даними, результатами інструментального та лабораторного обстеження, і які не мали критеріїв виключення. Усі пацієнти особисто погодились приймати участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизми шлуночкової або надшлуночкової тахікардії); порушення атріовентрикулярної провідності або синдром слабкості синусового вузла; інфаркт міокарда в анамнезі, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; вагітність або лактація; декомпенсовані захворювання печінки (підвищення рівню аланінамінотрансферази,

аспартатамінотрансферази в 3 рази вище норми); цукровий діабет будь-якого ступеня важкості; хронічні обструктивні захворювання легень; бронхіальна астма; інфекційні захворювання; наявність онкологічної патології будь-якої локалізації; ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ) > 35 кг/м²; синдром Рейно; симптомні ураження периферійних судин.

Діагностика ЛАГ проводилась у відповідності до протоколу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2016 р. № 614 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при легеневій гіпертензії». Діагностика АГ проводилась у відповідності з національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України №384 від 24.05.2012 р.

Спочатку дослідження було сформовано групу хворих ідіопатичною ЛАГ та з'ясовано, що вона має специфічні демографічні характеристики, а саме, молодий вік та переважно жіночу стать. За даними літератури такі демографічні параметри суттєво впливають на характеристики пружно-еластичних властивостей артерій. Тому при формуванні груп порівняння було важливо урахувати такі особливості основної групи. З даних літератури відомо, що на ГХ хворіють переважно пацієнти старше 40-50 років із переважанням пацієнтів чоловічої статі. Враховуючи отримані дані, з існуючої бази даних хворих на ГХ, яка ведеться у нашому відділенні з 2012 року, вибирали двох пацієнтів подібного віку та статі, з яких методом конвертів обирали пацієнта для включення в дослідження та проводили всі необхідні обстеження. Таким чином, було сформовано групу пацієнтів з АГ з відповідними демографічними характеристиками. Група контролю також була підібрана за визначеними демографічними характеристиками. Склад групи хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС склався більш стихійно, але ми

так само намагались включати хворих відповідного віку та статі, що і в групу ідіопатичної ЛАГ.

У більшості хворих діагноз ідіопатичної ЛАГ було підтверджено згідно Європейських рекомендацій результатами КПС, яка була проведена сумісно науковим керівником та автором дисертації в умовах Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка Стражеска М.Д.» Національної академії медичних наук України до включення у дослідження.

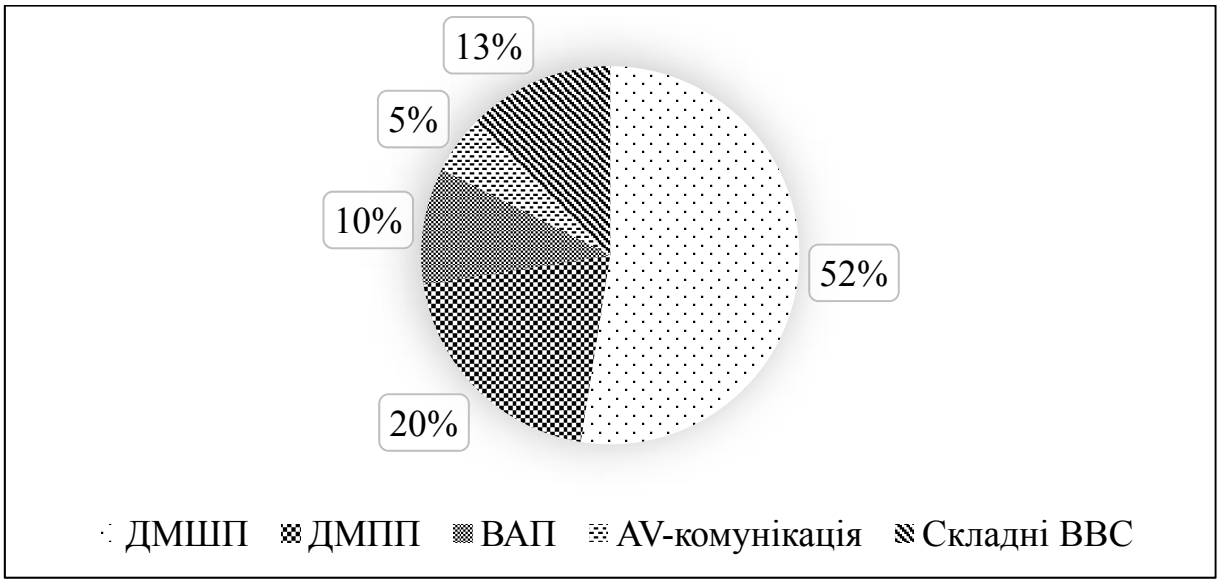


Рис. 2.1 Структура пацієнтів з різними ВВС, які були включені в дослідження

Примітка: ДМШП – дефект міжшлуночкової перетинки, ДМПП – дефект міжпередсердної перетинки, ВАП – відкрита артеріальна протока, AV–комунікація – атріовентрикулярна комунікація.

Діагноз ЛАГ, асоційованої з ВВС, було встановлено згідно рекомендацій Европейського товариства кардіологів (2009, 2015) [55, 56] та консенсусу експертів Американської кардіологічної асоціації (2009) [108]. В дослідження були включені: 21 (52,5%) хворий з дефектом міжшлуночкової перетинки (з них 2 після оперативного втручання), 4 (10%) хворих з відкритою артеріальною протокою (з них 2 після оперативного втручання), атріовентрикулярна комунікація була діагностована у 2 (5%) пацієнтів, 8 (20%) пацієнтів з дефектом міжпередсердної перетинки (з них 3

після оперативного втручання), складні вади серця були діагностовані у 5 (12,5%) хворих. Серед них СЕ був діагностован у 22 (55%) пацієнтів, що склало половину пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС (рис. 2.1).

У контрольну групу увійшли 35 пацієнтів із нормальним рівнем АТ при офісному вимірюванні та за даними амбулаторного моніторування, та у яких в результаті лабораторної та інструментальної діагностики не встановлено ознак ураження органів-мішеней, а також не було вищенаведених критеріїв не включення в дане дослідження. Як вже зазначалось, пацієнти контрольної групи не відрізнялись від основних груп за гендерним та віковим складом.

Таблиця 2.1

Клінічна та лабораторна характеристика пацієнтів усіх груп, (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40	ГХ, n=32	Контрольна група, n=35
Вік, роки	42,0±1,9^	36,1±1,4	41,7±2,2°	37,4±2,2
Жінки/чоловіки (%)	37 (82,2)/ 8 (17,8)	31 (77,5)/ 9 (22,5)	20 (62,5)/ 12 (37,5)	28 (80)/ 7 (20)
Зріст, см	165,9±1,2#	164,0±1,2	170,9±1,7°	167,4±1,3
Маса тіла, кг	69,6±2,1^#	61,8±2,0	77,6±3,0°˅	68,3±2,5
ІМТ, кг/см²	25,3±0,8	23,0±0,7	26,4±0,8°	24,5±0,8
Загальний холестерин, ммоль/л	4,5±0,1	4,6±0,1	4,8±0,1	4,5±0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,9±0,1	4,9±0,1	5,0±0,1	4,8±0,1

Примітка: достовірність (P<0,05) різниці показників між групами хворих

^ – ідіопатичною ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

– ідіопатичною ЛАГ та ГХ;

° – ГХ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

˅ – ГХ та контрольною групою.

Серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ було 37 жінок (82,2%) та 8 чоловіків (17,8%), серед пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС – 31 жінка (77,5%) та 9 чоловіків (22,5%), серед пацієнтів з ГХ - 20 жінок (62,5%) та 12 чоловіків (37,5%), серед пацієнтів контрольної групи - 28 жінок (80%) та 7 чоловіків (20%).

Середній вік усіх пацієнтів склав 39,3±1,0 року. Середній вік пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ був 42,0±1,9 року, пацієнтів з ГХ – 41,7±2,2 року, пацієнтів контрольної групи – 37,4±2,1 року (Р=НД для різниці між групами). Пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, були дещо молодшими - 36,1±1,4 року. Важливо, що рівень глюкози та загального холестерину не відрізнявся між групами порівняння (Р=НД між групами порівняння) (табл. 2.1). Відомо, що порушення ліпідного та вуглеводного обмінів впливають на показники, які визначають ригідність артеріальної стінки.

Таблиця 2.2

Клінічна та лабораторна характеристика пацієнтів з ЛАГ

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40
I ст.	4 (9%)	1 (3%)
II ст.	21 (47%)	5 (12%)
III ст.	20 (44%)	34 (85%)
I-II ФК ВООЗ	15 (33%)	14 (35%)
III ФК ВООЗ	26 (57%)	25 (62%)
IV ФК ВООЗ	4 (9%)	1 (3%)
Креатинін, ммоль/л	81,8±2,3	82,2±2,3
Білірубін, ммоль/л	22,7±3,1	25,1±3,8

Серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ за даними КПС I ступінь легеневої гіпертензії було діагностовано у 4 хворих (9%), II ступінь – у 21

пацієнта (47%), а III ступінь – у 20 пацієнтів (44%), що безперечно свідчить о важкості хворих (табл. 2.2). За даними оцінки анамнезу пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ давність наявності симптомів дорівнювала 28,6±3,9 місяців, а тривалість діагностованої ЛАГ склала 16,8±3,1 місяців. Ці дані свідчать, що в середньому близько року на фоні існуючих неспецифічних скарг, пацієнтам не була діагностована ЛАГ (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ за тривалістю захворювання

Тривалість ідіопатичної ЛАГ	Кількість	%
До 1 року	25	55
1-2 роки	8	18
2-3 роки	5	11
Більше 3 років	7	16

Найбільш частими клінічними проявами у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ були: задишка – у 45 пацієнтів (100%), загальна слабкість – у 43 (95%), запаморочення – у 34 пацієнтів (75%), біль в ділянці серця у половини пацієнтів, кашель – у 20 (40%), осиплість голосу, яка викликана здавленням лівого поворотного гортанного нерва, у кожного третього. Схожі дані, щодо скарг пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, присутні майже в кожному Європейському реєстрі, а саме, національних реестрах хворих з ЛАГ в Португалії, Франції, Швеції та Данії [21, 87, 98, 130].

Серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ переважали пацієнти III ФК ВООЗ, менш за все було пацієнтів IV ФК ВООЗ. Серед пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, I ступінь легеневої гіпертензії було діагностовано у 1 хворого (2,5%), II ступінь – у 5 пацієнтів (12,5%), а III ступінь – у 34 пацієнтів (85%), що свідчить о більш високих показниках тиску в легеневій артерії у цієї групи. За анамнестичними даними пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, давність симптомів дорівнювала 149,4±23,1 місяців, а

тривалість діагностованої ЛАГ склала 242,1±23,7 місяців. Враховуючи неспіцифічність скарг, проблема пізньої діагностики залишається актуальною у всьому світі.

Усім хворим з ЛАГ медикаментозну терапію призначали згідно рекомендацій Европейського товариства кардіологів та Европейського респіраторного товариства (2015) [56], рекомендацій робочої групи з легеневих гіпертензій [13] та існуючих можливостей в Україні. Пацієнти з ідіопатичною ЛАГ приймали наступну специфічну терапію: інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ-5) – 35 (77,8%) осіб, комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ-5 та блокаторами кальцієвих каналів (БКК) – 3 (6,7%) хворих, комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ-5 та інгаляційним аналогом простацикліну (ІАП) – 7 (15,5%) осіб (рис. 2.2). Пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, приймали: інгібітори ФДЕ-5 – 28 (70%) осіб, комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ-5 та БКК – 5 (12,5%) хворих, комбіновану терапію інгібіторами ФДЕ-5 та ІАП – 7 (17,5%) осіб.

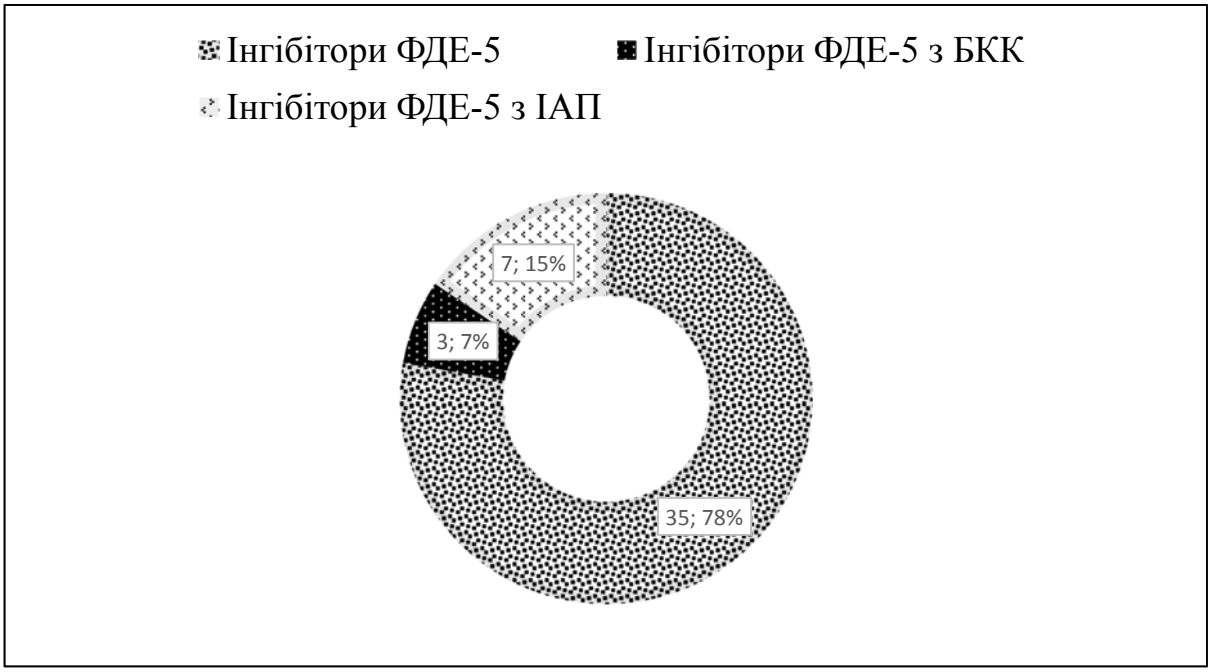


Рис. 2.2 Лікування пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ

Ці дані значно відрізняються від світових, тому що існуючий перелік специфічної терапії ЛАГ в Україні обмежен лише двома препаратами. Іншу

симптоматичну терапію, а саме діуретики, антагоністи альдостеронових рецепторів, антикоагулянти, серцеві глікозиди, препарати заліза, пацієнти приймали за показами, враховуючи наявність серцевої недостатності, підвищеного ризику тромботичних ускладнень, зниження систолічної функції правого шлуночка або симптоматичну синусову тахікардію, залізодефіцитний стан або анемію.

За трирічний період спостереження померло 10 пацієнтів (22,2%) з ідіопатичною ЛАГ: 8 хворих померло від прогресування серцевої недостатності та у 2 пацієнтів була визначена раптова кардіальна смерть, та 1 пацієнт (2,5%) з ЛАГ, асоційованою з ВВС. Дослідження Hopkins W. E. показало співставні дані смертності у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, а саме 23% за 3 роки спостережень [82].

2.2. Методи дослідження

У ході дослідження ми використовували наступні методи:

1. Загальноклінічні з опитуванням хворих, їх фізікальним обстеженням; антропометричні з вимірюванням зросту та маси тіла с подальшим обрахунком ІМТ; визначення показників системної гемодинаміки – вимірювання САТ, ДАТ та ЧСС.

2. Лабораторні методи дослідження включали – біохімічне дослідження крові з визначенням рівнів креатиніну, сечової кислоти, білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глюкози, загального холестерину, визначення рівня NT-proBNP в плазмі крові.

3. Навантажувальні тести – тест 6-хвилинної ходьби з оцінкою виразності задишки за шкалою Borg та оцінкою толерантності до фізичного навантаження.

4. Інструментальні – ехокардіоскопія (ЕХОКС), неінвазивне визначення цСАТ, ШППХм та ШППХе, індексу аугментації (AIx) та кісточково-плечового індексу (КПІ), вимірювання СГСІ, КПС з визначенням гемодинамічних показників та проведенням ВРТ, добове

моніторування АТ. Кількість проведених досліджень представлено в таблиці 2.4.

5. Проведена статистична обробка даних, отриманих у дослідженні.

Таблиця 2.4

Кількість проведених досліджень

Дослідження	Кількість
Вимірювання маси тіла та зросту	152 (100%)
Вимірювання офісного САТ, ДАТ та ЧСС	152 (100%)
Біохімічне дослідження крові	131 (86%)
Тест 6-хвилинної ходьби	85 (56%)
ЕХОКС	149 (98%)
Неінвазивне визначення цСАТ, ШППХм та ШППХе	151 (99%)
Вимірювання СГСІ	152 (100%)
КПС з визначенням гемодинамічних показників	45 (30%)
Добове моніторування АТ	51 (34%)

Масу тіла та зріст вимірювали на приладі SECA 220 (Seca GmbH & Co, Німеччина), а ІМТ визначали за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла}/(\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2.$$

Вимірювання САТ та ДАТ проводили на візиті включення у дослідження апаратом Omron M-10 (Omron, Японія) у положенні сидячі після 10 хвилин спокою. Його проводили тричі з інтервалом 1-2 хвилини. Визначали і вносили в протокол середнє значення з трьох послідовних вимірів. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Біохімічні показники крові визначали за допомогою автоматичного фотометра "Livia" ("Cormay", Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д.Стражеска» Національної академії

медичних наук України (завідуюча відділенням Г.В.Пономарьова). За загальноприйнятними методиками проводили визначення рівнів креатиніну, сечової кислоти, білірубіну, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, глюкози, загального холестерину. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначали шляхом розрахунку за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula), згідно рекомендацій KDIGO 2013 [104].

$$ШКФ = 141 \times мін.(креатинін/k,1)^{\alpha} \times макс.(креатинін/k,1)^{-1,209} \times 0,993 \times 1,018$$

(якщо жінка) × 1,159 (якщо належить до негроїдної раси),

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переводу показник поділено на 88,4), k – 0,7 якщо жінка, k – 0,8 якщо чоловік, α – 0,329 якщо жінка, α – 0,411 якщо чоловік, мін. – мінімальне значення показника креатинін/k або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін/k або 1.

Визначення NT-proBNP в плазмі крові проводилось стандартним хемілюмінесцентним методом з коефіцієнтом варіації менше 5% в лабораторії "Діла" (атестат про акредитацію № 3М001). Результат NT-proBNP визначався як концентрація в плазмі (пг/мл) [157].

Для визначення толерантності до фізичного навантаження проводили тест із 6-хвилинною ходою з оцінкою задишки за Borg та оцінкою толерантності до фізичного навантаження [18, 39, 42]. Тест проводився за стандартною методикою в ранковий час у прямому коридорі із доріжкою довжиною 30 метрів після 10-хвилинного відпочинку пацієнта. До та після проведення проби визначали АТ, ЧСС та насичення капілярної крові киснем. Пацієнтам рекомендували ходити по визначеній ділянці коридору в достатньо швидкому темпі, щоб пройти максимальну відстань впродовж 6 хвилин, за умови відсутності об'єктивних та суб'єктивних ознак погіршення загального стану (зниження гемодинамічних показників, посилення ціанозу, появи запаморочення, вираженого серцебиття, болі в

ділянці серця або за грудниною, значно вираженої задишки). Хворим було дозволено зупиняться при необхідності, але потім, при можливості, вони мали продовжувати ходьбу [39]. В кінці проби визначалась пройдена відстань з точністю до 1м з послідуючою оцінкою задишки за шкалою Borg. Шкала оцінки задишки має 10-бальну градацію зі словесним описом її важкості, що відповідають певній кількості балів – від “дуже слабкої” (0,5 балів) до максимальної (10 балів) [28].

Доплер-ехокардіографічне обстеження хворих проводили на апараті ультразвукової системи Artida (виробництво Toshiba, Японія) за методикою, рекомендованою у спільній настанові Американського, Європейського та Канадського товариств ехокардіографії та Європейського товариства кардіологів [99]. При обстеженні пацієнти були в положенні на лівому боці та на спині. Розміри правого та лівого шлуночків вимірювали в кінці діастоли, визначеної за R хвилею електрокардіограми. Діастолічний діаметр ПШ вимірювали перпендикулярно від перегородки шлуночків до його вільної стінки на половині довжини перегородки. За стандартною методикою обчислювали кінцевий діастолічний (КДО) та кінцевий систолічний об’єми (КСО) лівого шлуночка. Обчислювали величину ударного об’єму (УО) та хвилинного об’єму кровотоку (ХОК) за допомогою ЕХОКС:

$$УО = КДО – КСО;\ ХОК = УО \times ЧСС,$$

де ЧСС визначена по електрокардіограмі.

Оцінка рівню СТЛА методом ЕХОКС проводилася на основі визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР) з урахуванням центрального венозного тиску (ЦВТ) по рекомендованій методиці [99]. Отримані величини використовували для розрахунку, який описується спрощеним рівнянням Бернуллі:

$$СТЛА = 4 \times (ШТР)^2 + ЦВТ,$$

де ШТР – пікова швидкість трикуспідальної регургітації (м/с), а ЦВТ – середній тиск у ПП (мм рт. ст.).

Величину ЦВТ визначали за допомогою ЕХОКС згідно зазначених вище рекомендацій, ґрунтуючись на діаметрі і респіраторних коливаннях діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ): при діаметрі НПВ <2,1 см і інспіраторному спаданні > 50% під час глибокого вдиху нормальним тиском є 3 мм рт. ст. (діапазон 0 – 5 мм рт. ст.). Тоді, як при діаметрі НПВ >2,1 см і інспіраторному спаданні під час глибокого вдиху <50% або <20% під час спокійного вдиху визначали високий рівень ЦВТ до 15 мм рт. ст. (діапазон 10 – 20 мм рт. ст.). У разі, якщо діаметр НПВ і інспіраторне спадання не вписувалися в дану концепцію, використовували проміжну величину – 8 мм рт. ст. (діапазон 5 – 10 мм рт. ст.).

Результатом ЕХОКС ставав висновок про ймовірність наявності ЛАГ (мало ймовірна, ймовірна та високо ймовірна) у відповідності до сучасних Європейських рекомендацій [56].

Центральний АТ та ШППХ вимірювали за допомогою апарата «Sphygmocor-PVx» (“AtCor Medical Pty Ltd”, Австралія) із відповідним програмним забезпеченням, яке за допомогою вбудованої трансферної функції проводить аналіз контуру пульсової хвилі, що дозволяє проводити вимірювання центрального систолічного, діастолічного, середнього та пульсового АТ, AIx, нормалізованого до ЧСС 75уд/хв AIx, індекса субендокардіальної життєздатності та індекса часу викиду.

За допомогою апланаційної тонометрії також визначали ШППХ по артеріям м’язевого та еластичного типів. ШППХе визначали згідно стандартизованої методики дослідження із встановленням датчику на загальній сонній артерії та стегновій артерій з правого боку, а ШППХм – встановленням датчику на загальній сонній артерії та променевій артерії з правого боку. Контроль якості виконання дослідження проводився візуально оператором та автоматично за допомогою програмного забезпечення апарату. AIx, цСАТ та ПАТ вимірювались автоматично за допомогою вбудованого програмного забезпечення приладу із розрахунком індивідуальних референтних меж для кожного показника. ШППХ

визначали за допомогою швидкісного аналізу пульсової хвилі після вимірювання сантиметровою стрічкою відстані між відповідними ділянками артерій та введення показників для подальшого аналізу. Для визначення пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу, ШППХ оцінювали на сегменті сонна артерія – стегнова артерія, для визначення пружно-еластичних властивостей артерій м'язевого типу, ШППХ оцінювали на сегменті сонна артерія – променева артерія. Центральний АТ визначався автоматично за рівнем АТ та формою пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником і розрахунок забезпечує вбудований комп'ютер). Дане дослідження автор виконувала власноруч.

СГСІ вимірювали за допомогою сфігмоаналізатора VaSera-1500N (виробництва Fukuda Denshi, Японія) за стандартною методикою [141]. Він є характеристикою пружності судин, як і ШППХ, але не залежить від рівня системного систолічного і діастолічного АТ та відбитої хвилі в судині, а також від технічних навичок дослідника. Дослідження проводили в тихому приміщенні в положенні пацієнта лежачи на спині. Накладали чотири оклюзійні манжети на плечі та гомілки справа і зліва, електрокардіографічні електроди на зап'ястя та мікрофон фонокардіограми у II міжребер'я зліва від краю груднини. Апарат вимірював та автоматично реєстрував АТ осцилометричним методом, плетизмограми на чотирьох кінцівках (за допомогою манжет), електрокардіограму и фонокардіограму. ШППХ між серцем і гомілкою отримували при розрахунку відношення S/T, де S – це відстань від аортального клапана до гомілковоступеневого суглоба, а T – це час, протягом якого пульсова хвиля поширюється від аортального клапану до гомілки [141]. Реалізація трансформації з ШППХ на СГСІ виконувалась за такою формулою:

$$СГСІ = a\{(2\rho ПАТ) \times \ln (САТ/ДАТ)\ ШППХ^2\} + b,$$

де САТ і ДАТ – значення систолічного і діастолічного АТ, відповідно, ШППХ – швидкість поширення пульсової хвилі між серцем і

гомілкою, ПАТ – пульсовий тиск або різниця між САТ та ДАТ, ρ – щільність крові, а а та b – константи. Це рівняння було отримано від рівняння Брамвелла-Хілла [29] та параметра жорсткості [71]. Методом Хасегави визначені константи перетворення шкали, щоб ШППХ відповідала СГСІ [67]. Всі ці вимірювання та розрахунки відбуваються автоматично апаратом VaSera-1500N. Дане дослідження автор виконувала власноруч.

КПС згідно сучасних європейських рекомендацій [56] залишається «золотим стандартом» для діагностики легеневої гіпертензії. Вона дозволяє виміряти тиск у правому передсерді та шлуночку, ЛА, а також тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА), визначити методом термодилюції ХОК, СІ, ударний викід (УВ), ударний індекс (УІ), розрахувати градієнт діастолічного тиску, легеневий та системний судинний опір, оцінити насиченість киснем змішаної венозної крові в ЛА [96, 140]. Для КПС використовували чотирьохпросвітні термодилюційні катетери Сван-Ганца (виробництва Edwards LifeSciences або Argon, США) розміром 5F–7,5F в залежності від розміру тіла пацієнта. Для моніторингу стану пацієнта та визначення показників гемодинаміки при КПС використовували реанімаційно-хірургічний монітор ЮМ 300 І15 виробництва «Ютас» (Україна) із вбудованими електронними блоками інвазивного вимірювання АТ та термодилюції. Процедуру КПС в умовах рентгеноопераційної виконували за наступним протоколом:

1. За методом Сельдінгера катетеризували магістральну вену шиї справа (перевагу надавали катетеризації правої внутрішньої яремної вени) та вводили інтродьюсер відповідного розміру. Розмір інтродьюсера був на 0,5F більше розміру катетера Сван-Ганца, який використовували.

2. Через інтродьюсер вводили катетер Сван-Ганца із здутим балоном до рівню ПП (приблизно на 15-20 см), проводили рентгенологічний контроль місця знаходження кінчику катетера. При необхідності проводили корекцію його положення. Після чого під’єднували дистальний порт катетера до каліброваного датчику визначення інвазивного тиску.

Використовували одноразові одноканальні датчики D-DP.ED-1 виробництва «Допомога-1» (Україна-Китай). Вимірювали середній тиск в ПП.

3. Катетер проводили через праві відділи серця до стовбуру або основних гілок ЛА. Для проведення роздували балон на кінці катетера, а також заповнювали фізіологічним розчином другий канал катетера. Проводили вимірювання систолічного та діастолічного тиску у ПШ. Після того, під рентгеноскопічним контролем кінець катетера із роздутим балоном проводили через клапан ЛА в стовбур або головну гілку ЛА. Вимірювали СТЛА, діастолічний та середній тиск в ЛА.

4. Для вимірювання ТЗЛА катетер під рентгеноскопічним контролем проводили далі на 15-25 см у одну із сегментарних гілок ЛА до досягнення характерної графіки тиску заклинювання. Проводили вимірювання ТЗЛА. Після цього балон здували і під рентгеноскопічним контролем катетер підтягували назад до попереднього положення у магістральній гілці ЛА.

5. Серцевий викид визначали методом термодилюції. Використовували охолоджений до 4° С фізіологічний розчин. Комп'ютер, вбудований у монітор, за отриманою кривою зміни температури крові автоматично обчислював величини ХОК. Вимірювання проводили 3-4 рази і для подальших розрахунків використовували середню величину ХОК.

6. Системний АТ вимірювали за допомогою вбудованого в монітор блоку неінвазивного вимірювання АТ. Для розрахунків рівень АТ вимірювали тричі і використовували середнє значення.

7. Проводили забір крові із ЛА та стегнової артерії для визначення газового складу крові та кислотно-лужного балансу за стандартною методикою. При підозрі на наявність внутрішньо серцевих шунтів забір крові проводили із різних ділянок передсердя та правого шлуночка.

8. На основі отриманих результатів вимірювання тиску в правих відділах серця та ЛА, а також величини ХОК проводили обчислення показників гемодинаміки.

9. Частині хворих із ідіопатичною ЛАГ при відповідних початкових величинах показників гемодинаміки проводили тест на вазореактивність, під час якого вимірювали тиск в ЛА та ХОК до та після інгаляції 5 мкг ілопросту протягом 10-15 хвилин. Оцінку тесту проводили за загально рекомендованими критеріями [56].

Розрахунок показників гемодинаміки проводили за наступними формулами:

- площа тіла (Sт): Sт ($м^2$) = маса тіла (кг)$^{0.425}$ × зріст (см)$^{0.725}$ × 0.007184

- CI (л/хв/$м^2$) = ХОК/Sт

- ЛСО = (середній тиск ЛА – ТЗЛА)/ ХОК, виражений в ОВ або в дін×с×$см^{-5}$ (1 ОВ = 80 дін×с×$см^{-5}$)

- загальний системний опір (ЗСО) = (середній АТ–ЦВТ)/ ХОК, виражений в ОВ або в дін×с×$см^{-5}$ (1 ОВ = 80 дін×с×$см^{-5}$)

Добове моніторування АТ виконували із використанням портативного пристрою АВРМ-04 (”Meditech”, Угорщина). Виміри проводили в наступному режимі: в денний час кожні 15 хвилин, вночі – кожні 30 хвилин. Хворі вели нормальний спосіб життя, виконували звичайні побутові психоемоційні та фізичні навантаження [158].

2.3. Статистичний аналіз результатів дослідження

На основі отриманих даних була створена база даних в системі програмного пакету IBM Statistics SPSS 21. Статистичну обробку даних проводили за допомогою процесора програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21 з виконанням наступних аналізів: стандартні методики описової статистики, що включали в себе визначення середньої арифметичної величини – m; моди, медіани та розмаху вибірки, максимального та мінімального значень її величин; коефіцієнта достовірності – P. Відмінність вважали достовірною при $P < 0,05$.

Достовірність отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t –критерію Стьюдента для середніх

величин або використовували двохвибірковий незалежний t-тест для середніх величин в групах з непараметричним розподілом (метод Mann-Whitney) після визначення характеру розподілу. Також проводили багатофакторний регресійний аналіз, кореляційний аналіз для незалежних варіант та парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції за Spearmen – r. Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні вірогідності $p < 0,05$. Крім того, аби встановити ступінь взаємозв'язку факторів між собою, проводилося ранжування коефіцієнта кореляції. Високою ступінь зв'язку вважалася при значення коефіцієнту кореляції >0,7, середньою – 0,3-0,699, низькою – 0-0,299. У подальшому проводився мультифакторний лінійний регресійний аналіз для визначення незалежності зв'язку.

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА ЗМІН СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ АРТЕРІЙ ВЕЛИКОГО КОЛА КРОВООБІГУ У ХВОРИХ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

3.1. Порівняльний аналіз показників системної гемодинаміки та контурного аналізу пульсової хвилі

Метою даного підрозділу дисертаційної роботи стало дослідження показників системної гемодинаміки та результатів контурного аналізу пульсової хвилі у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, а також з ЛАГ, асоційованою з ВВС, пацієнтів з ГХ та контрольною групою здорових людей. Загальну характеристику груп пацієнтів наведено в таблиці 2.1. Незважаючи на початковий підбір хворих у групи, пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, були дещо молодшими, ніж хворі на ідіопатичну ЛАГ та ГХ. Порахований за формулою ІМТ не відрізнявся у пацієнтів всіх груп. Пацієнти всіх груп порівняння не відрізнялись між собою за рівнями глюкози та загального холестерину (Р=НД для різниці між групами), а також показників, які б могли впливати на жорсткість артерій.

Результати дослідження, як і очікувалось, показали, що рівні офісного САТ, ДАТ та цСАТ були достовірно вищими у групі ГХ у порівнянні з іншими групами. Рівень САТ був достовірно вищий у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами: 146,1±3,7 мм рт. ст. проти 108,0±1,5 мм рт. ст. у хворих на ідіопатичну ЛАГ ($p<0,0001$); проти 112,4±1,4 мм рт. ст. у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС, ($p<0,0001$); та у порівнянні із 115,4±1,4 мм рт. ст. у пацієнтів контрольної групи, ($p<0,0001$). Рівень ДАТ також був довтовірно вище у пацієнтів ГХ, в порівнянні з іншими групами, а саме: 94,2±2,3 мм рт. ст. проти 74,6±1,2 мм рт. ст. у хворих на ідіопатичну ЛАГ, ($p<0,0001$); проти 72,9±1,3 мм рт. ст. у хворих

на ЛАГ, асоційовану з ВВС, (p<0,0001); та у порівнянні із 70,4±1,3 мм рт. ст. у пацієнтів контрольної групи, (p<0,0001) (табл. 3.1) [6].

Таблиця 3.1

Порівняльна характеристика показників центральної гемодинаміки у хворих усіх груп, (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40	ГХ, n=32	Контрольна група, n=35
САТ, мм рт. ст.	108,6±1,5#	112,4±1,4°	146,1±3,7	115,4±1,4
ДАТ, мм рт. ст.	74,6±1,2#	72,9±1,3°	94,2±2,3	70,4±1,3¬
ЧСС, уд/хв	76,0±1,8*	72,1±1,8	72,8±2,4	69,7±1,6
цСАТ, мм рт. ст.	99,3±1,6#	102,0±1,4°	128,1±3,6	101,6±1,6¬
AIx, %	13,2±2,2#	20,1±2,2	21,6±3,2	13,6±2,7
AIx.Ст.75, %	13,5±1,9	17,8±2,1	18,4±3,1	11,2±2,8

Примітка: достовірність (P<0,05) різниці показників між групами хворих

* – ідіопатичною ЛАГ та контрольною групою;

– ідіопатичною ЛАГ та ГХ;

° – ГХ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

¬ – ГХ та контрольною групою.

Відповідно, рівень цСАТ також був достовірно вищим у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами: 128,1±3,6 мм рт. ст. проти 99,3±1,6 мм рт. ст. у хворих на ідіопатичну ЛАГ (p<0,0001); 102,0±1,4 мм рт. ст. у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС (p<0,0001); 101,6±1,6 мм рт. ст. у пацієнтів контрольної групи, (p<0,0001). Зрозуміло, що більш високий рівень САТ, ДАТ та цСАТ в групі ГХ обумовлений наявністю цієї патології. Достовірної різниці за рівнем ЧСС між групами

порівняння виявлено не було. ЧСС знаходилась в межах нормальних значень в усіх групах, а саме: у хворих на ГХ – 72,8±2,4 уд/хв, у хворих на ідіопатичну ЛАГ – 76,0±1,8 уд/хв, хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС – 72,1±1,8 уд/хв; у пацієнтів контрольної групи – 69,7±1,6 уд/хв (Р=НД для різниці між групами).

Порівняльні результати контурного аналізу пульсової хвилі показали, що у відповідності з величиною АТ, AIx, в тому числі стандартизований за ЧСС (AIx.Ст.75, показник AIx вирівнюють згідно стандартної ЧСС, яка дорівнює 75 уд/хв.), був вище у пацієнтів з ГХ, що відповідає науковим даним дослідників, які вивчають ригідність артеріальної стінки при різних патологіях.

Отже, показники системної гемодинаміки, а саме, рівні САТ, ДАТ, ЧСС, а також показники контурного аналізу пульсової хвилі (цСАТ, AIx та його стандартизований за ЧСС показник), як і очікувалось, були достовірно вище у пацієнтів з встановленим діагнозом ГХ, що відповідає загальному розумінню патогенезу АГ.

3.2. Порівняльна оцінка показників швидкісного аналізу пульсової хвилі

Метою цього розділу нашої роботи стало дослідження показників швидкісного аналізу пульсової хвилі, а саме, ШППХе та ШППХм. Дослідження ШППХ є “золотим стандартом” визначення пружньо-еластичних властивостей артерій. ШППХ є індикатором жорсткості артерій [120, 159], який легко виміряти неінвазивно, що має високу відтворюваність [120] та сильну кореляцію із частотою серцево-судинних подій і смертністю від усіх причин [26, 101]. ШППХ є більш сильним предиктором фатальних та нефатальних серцево-судинних ускладнень, ніж паління, рівень глюкози та загального холестерину та інших біологічних маркерів [26]. Усім пацієнтам для оцінки жорсткості артерій була проведена апланаційна тонометрія.

Враховуючи дані світової літератури, щодо залежності результату ШППХ від рівню системного АТ, ми передбачали, що в групі пацієнтів з ГХ він буде вищим в порівнянні з іншими групами, АТ в яких не досягав порогових значень.

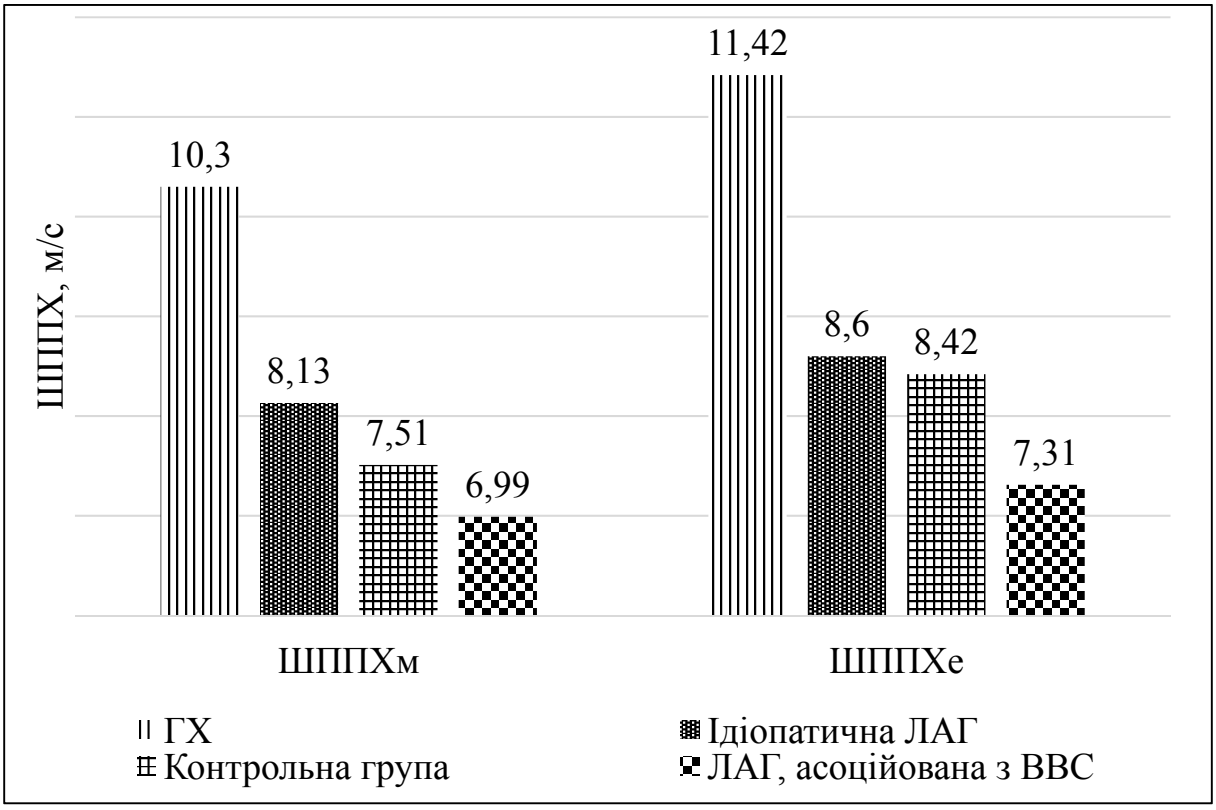


Рис. 3.1 Величина показників швидкісного аналізу пульсової хвилі

Як видно з рисунку 3.1 та таблиці 3.2, ШППХе також була достовірно вищою у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами: 11,42±0,37 м/с проти 8,6±0,23 м/с у хворих на ідіопатичну ЛАГ, ($p<0,0001$); 7,31±0,28 м/с у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС, ($p<0,0001$); 8,42±0,23 м/с у пацієнтів контрольної групи, ($p<0,0001$). ШППХе була на 24% вище у хворих на ГХ, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ, та на 36% вище, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС. Частота виявлення ШППХе більше 10 м/с в групі хворих на ГХ зустрічається у 77%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 20%, а в групі ЛАГ, асоційованої з ВВС та контрольній групі по 10%.

ШППХм також була достовірно вищою у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами: 10,30±0,50 м/с проти 8,13±0,27 м/с у хворих на ідіопатичну ЛАГ, (p<0,0001); 6,99±0,23 м/с у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС, (p<0,0001); 7,51±0,24 м/с у пацієнтів контрольної групи, (p<0,0001). ШППХм була на 21% вище у хворих на ГХ, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ, та на 32% вище, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС [143].

Таблиця 3.2

Порівняльна характеристика показників швидкісного аналізу пульсової хвилі у хворих усіх груп, (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40	ГХ, n=32	Контрольна група, n=35
ШППХм, м/с	8,13±0,27#	6,99±0,23°	10,30±0,50	7,51±0,24¬
ШППХе, м/с	8,60±0,23#	7,31±0,28°	11,42±0,37	8,42±0,23¬

Примітка: достовірність (P<0,05) різниці показників між групами хворих

– ідіопатичною ЛАГ та ГХ;

° – ГХ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

¬ – ГХ та контрольною групою.

Більш високий рівень ШППХе у хворих на ГХ ніж в інших групах зумовлений як мінімум 2 факторами: змінами пружно-еластичних властивостей аорти внаслідок основного захворювання та підвищеним рівнем системного АТ. В той же час, величина ШППХе та ШППХм у хворих на ідіопатичну ЛАГ була вище на 15%, ніж в групі хворих з ВВС, що може свідчити про певний ступінь погіршення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу, навіть за відсутності підвищення системного АТ.

Отже, показники швидкісного аналізу пульсової хвилі, які залежать від рівню системного АТ, а саме ШППХ по артеріям м’язевого та еластичного типів, як і очікувалось, були достовірно вищими у пацієнтів із стабільно підвищеним рівнем АТ, а саме, у пацієнтів з ГХ. При аналізі

отриманих даних також було відмічено, що спостерігалась достатньо стала тенденція стосовно вираженості ригідності артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, на відміну від пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС.

3.3. Порівняльний аналіз показників серцево-гомілкового судинного індексу та кісточково-плечового індексу

Метою цього розділу нашої роботи стало дослідження СГСІ – нового показника, який використовується для оцінки істинної жорсткості артерій. Він є аналогом ШППХ, але не залежить від рівню внутрішньосудинного АТ та відбитої хвилі в судині. Величина показника СГСІ не залежить від рівня системного АТ та в меншій мірі від навиків дослідника, тому дозволяє вивчити показники, які характеризують жорсткість артерій у пацієнтів з нормальним або зниженим рівнем системного АТ, до яких відносяться групи пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ, а також контрольна група.

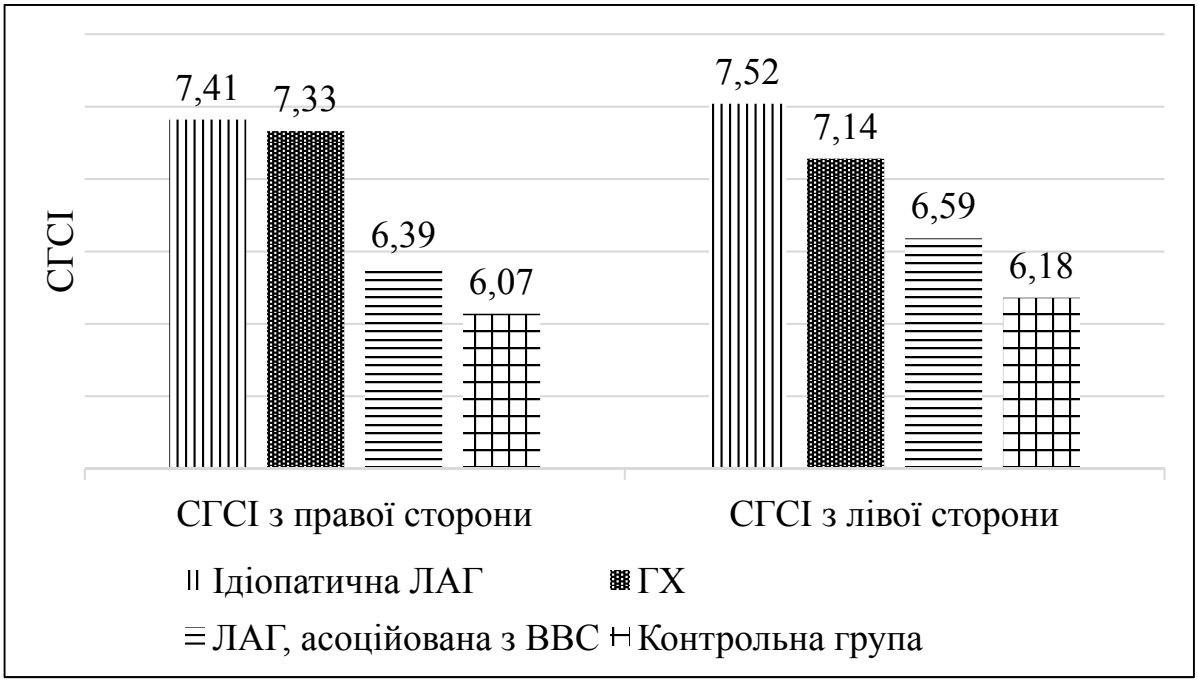


Рис. 3.2 Показники СГСІ у пацієнтів груп порівняння

Дані проведеного аналізу показників СГСІ та КПІ представлені на рисунку 3.2 та в таблиці 3.3. Результати дослідження показали, що величина

показника СГСІ з правої сторони у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ була на рівні такого у пацієнтів з ГХ (7,41±0,20 проти 7,33±0,19, Р=НД для різниці між групами) та на 18% вище, ніж в контрольній групі. При цьому, рівень СГСІ з правої сторони у пацієнтів з ГХ був достовірно вищий, аніж у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС (7,33±0,19 м/с проти 6,39±0,19 м/с, Р<0,005), та контрольною групою (7,33±0,19 м/с проти 6,07±0,14 м/с, Р<0,0001) [7].

Таблиця 3.3

Порівняльна характеристика показників СГСІ та КПІ у хворих усіх груп, (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40	ГХ, n=32	Контрольна група, n=35
СГСІ з правої сторони	7,41±0,20*^	6,39±0,19	7,33±0,19°¬	6,07±0,14
СГСІ з лівої сторони	7,52±0,20*^	6,59±0,24	7,14±0,15°¬	6,18±0,14
КПІ з правої сторони	0,92±0,02	1,02±0,02	1,06±0,02	0,96±0,01
КПІ з лівої сторони	0,98±0,01	1,04±0,01	1,06±0,01	1,0±0,01

Примітка: достовірність (Р<0,05) різниці показників між групами хворих

* – ідіопатичною ЛАГ та контрольною групою;

^ – ідіопатичною ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

° – ГХ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

¬ – ГХ та контрольною групою.

Рівень СГСІ з лівої сторони у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, був таким же підвищеним, як і у пацієнтів з ГХ (7,52±0,20 проти 7,14±0,15,

Р=НД для різниці між групами) та на 18% вище, ніж в контрольній групі. Індекс СГСІ з лівої сторони у хворих на ГХ був достовірно вищий, ніж у пацієнтів контрольної групи (7,14±0,15 проти 6,18±0,14, Р<0,0001), та дещо вище, аніж у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС (7,14±0,15 проти 6,59±0,24, Р=НД для різниці між групами).

КПІ – це відношення балансу САТ між верхніми та ніжніми кінцівками, який вимірюється паралельно з кожної сторони методом об'ємної сфігмографії. Результати КПІ з обох сторін достовірно не відрізнялись у пацієнтів груп порівняння та знаходились в межах нормальних, а у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ в межах порогових значень.

При покроковому аналізі було виявлено, що величина СГСІ більше 7,0 є пороговим значенням. Частота виявлення СГСІ більше 7,0 в групі хворих на ГХ зустрічалась у 64%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 60%. В групі пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, лише у кожного 4 було виявлено підвищення СГСІ, а в групі контролю – у кожного 8 пацієнта (рис. 3.3).

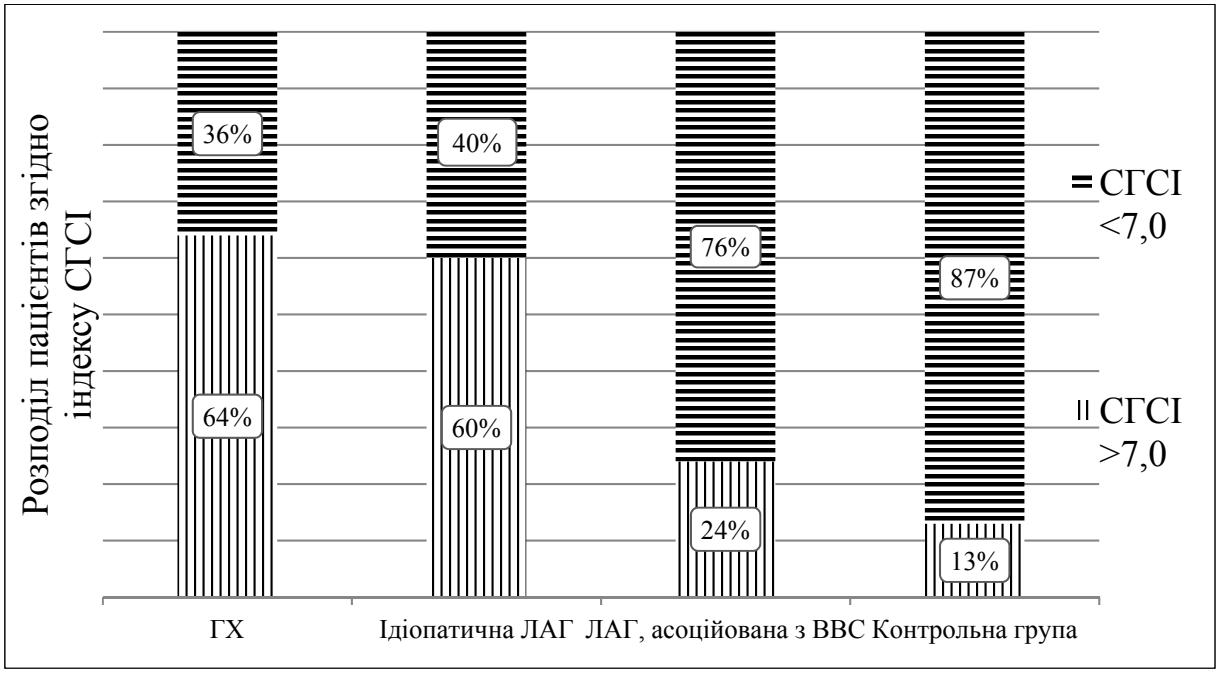


Рис. 3.3 Кількісна порівняльна характеристика структури груп згідно СГСІ

Таким чином, визначення індексу індикатору жорсткості артерій, результати якого не залежать від рівню системного АТ та навиків дослідника, а саме СГСІ, у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ продемонструвало, що величини цього показника були на рівні пацієнтів з ГХ. Це свідчить про порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу у пацієнтів із встановленим діагнозом ідіопатичною ЛАГ. Частота виявлення патологічного рівню індексу СГСІ в групі ідіопатичної ЛАГ наближалась до такої у групі ГХ.

3.4. Порівняльний аналіз показників жорсткості артерій у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією в залежності від функціональних можливостей

Метою цього розділу нашої роботи стало вивчення показників жорсткості артерій у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різними функціональними можливостями, які були визначені за результатом тесту 6-ти хвилинної ходьби.

Відомо, що толерантність до фізичного навантаження, яка оцінюється за результатами тесту 6-хвилинної ходьби, є незалежним прогностичним маркером серед параметрів, які визначаються неінвазивно [22, 79]. Крім того, сам тест простий в виконанні, не потребує дорогого устаткування та вважається безпечним, тому що пацієнти контролюють рівень свого навантаження самостійно. За даними Miyamoto S., пацієнти, які проходять менше 332 м під час тесту 6-ти хвилинної ходьби мають значно нижче виживання, ніж ті, хто ходить більше [112]. Після оцінки ФМ за результатами тесту 6-хвилинної ходьби , пацієнти з ідіопатичною ЛАГ були поділені на 2 підгрупи. Першу підгрупу склали 15 (33,3%) пацієнтів з незадовільними (< 330 метрів за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) ФМ. Середній вік пацієнтів цієї підгрупи склав 47,5±3,3 р. Другу підгрупу склали 30 (66,7%) пацієнтів із задовільними (> 330 метрів за результатом

тесту 6-хвилинної ходьби) ФМ. Середній вік пацієнтів цієї підгрупи склав 39,3±2,1 р.

Таблиця 3.4

Загальна характеристика пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різними ФМ (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ з незадовільними ФМ, n=15	Ідіопатична ЛАГ із задовільними ФМ, n=30
САТ, мм рт. ст.	109,5±3,3	116,0±2,6
ДАТ, мм рт.ст.	75,6±1,8	77,4±1,8
ЧСС, уд/хв	82,2±3,0	85,8±2,3
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,2	4,9±0,1
Загальний холестерин, ммоль/л	4,2±0,3	4,5±0,2
Сечова кислота, мкмоль/л	370,3±26,0	348,7±21,2
NT-proBNP, пг/мл	2206,2±549,4*	715,5±144,0
Площа ПП, см²	29,8±2,8	25,5±1,6
Індекс ПП, мл/м²	68,3±10,1*	50,9±4,7
Товщина стінки ПШ, см	0,76±0,04	0,69±0,03
S’ ПШ, см/с	9,6±0,8	11,0±0,5
TAPSE, мм	13,6±0,4*	16,2±0,7
ЛА, см	2,9±0,2	2,7±0,1
НПВ, см	2,3±0,1	2,8±0,7
ІЕ в діастолу	1,68±0,06	1,69±0,09
ІЕ в систолу	1,95±0,15	1,68±0,10
Середній тиск в ЛА, мм рт. ст.	58,0±4,7	59,9±3,0
Тиск у ПП, мм рт. ст.	13,3±1,8*	8,9±1,0
ХОК, л/хв	3,80±0,25	4,16±0,18

Продовження таблиці 3.4

Показники	Ідіопатична ЛАГ з незадовільними ФМ, n=15	Ідіопатична ЛАГ із задовільними ФМ, n=30
CI, л/хв/м²	2,14±0,15	2,30±0,14
ЛСО, дін×с×см$^{-5}$ /ОВ	1184,5±123,6/ 14,8±1,5	1145,4±84,6/ 14,3±1,1
SvO_2, %	61,9±3,5*	71,5±2,5
SaO_2, %	93,6±1,2	95,8±0,6

Примітка: * – достовірність (P<0,05) різниці показників між хворими ідіопатичною ЛАГ з незадовільними та задовільними ФМ.

Показники системної гемодинаміки не відрізнялись у пацієнтів в підгрупах з незадовільними та задовільними ФМ: рівень САТ/ДАТ дорівнював 109,5±3,3/75,6±1,8 мм рт. ст. проти 116,0±2,6/77,4±1,8 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно, а ЧСС дорівнювала 82,2±3,0 уд/хв проти 85,8±2,3 уд/хв, Р=НД між групами порівняння. Так само лабораторні показники вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів знаходились в межах нормальних значень і дорівнювали: рівень глюкози був 4,8±0,2 ммоль/л проти 4,9±0,1 ммоль/л; рівень загального холестерину був 4,2±0,3 ммоль/л проти 4,5±0,2 ммоль/л, рівень сечової кислоти був 370,3±26,0 мкмоль/л проти 348,7±21,2 мкмоль/л (Р=НД між групами порівняння для трьох показників, відповідно).

Що стосується показників отриманих в результаті ЕХОКС, були отримані наступні дані: площа ПП достовірно не відрізнялась між групами з різними ФМ (29,8±2,8 см² проти 25,5±1,6 см², Р=НД між групами порівняння, відповідно). Не було визначено достовірної різниці між діаметром та середнім тиском у ЛА у пацієнтів зазначених груп (2,9±0,2 см проти 2,7±0,1 см та 58,0±4,7 мм рт. ст. проти 59,9±3,0 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно). Індекс ексцентричності (ІЕ) в систолу та діастолу, показники, які демонструють

наявність превантаження ПШ тиском та об'ємом, були підвищені в обох підгрупах пацієнтів ідіопатичної ЛАГ, але достовірної різниці не було виявлено (1,95±0,15 проти 1,68±0,10 та 1,68±0,06 проти 1,69±0,09, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно) (табл. 3.4).

Загалом, в нашому дослідженні пацієнти з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ мали достовірно вищий рівень NT-proBNP (2206,2±549,4 пг/мл проти 715,5±144,0 пг/мл, p<0,001) та індекс площі ПП (68,3±10,1 мл/м² проти 50,9±4,7 мл/м², p<0,05) з підвищенням тиску у ньому (13,3±1,8 мм рт.ст. проти 8,9±1,0, p<0,05), достовірно нижчий показник TAPSE (13,6±0,4 мм проти 16,2±0,7 мм, p<0,05) та SvO_2 (61,9±3,5 % проти 71,5±2,5 %, p<0,05), достатньо виражену гіпертрофію ПШ зі зниженням параметру, якій відповідає за систолічну функцію ПШ, швидкість руху кільця тристулкового клапану – S' (0,76±0,04 см проти 0,69±0,03 см та 9,6±0,8 см/с проти 11,0±0,5 см/с, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно).

В середньому результати тесту 6-хвилинної ходьби (239,6±17,3 м проти 420,8±11,8 м, p<0,0001) та суб'єктивна оцінка задишки (5,0±0,4 балів проти 3,2±0,3 балів, p<0,005) у пацієнтів першої підгрупи були достовірно гіршими в порівнянні з другою підгрупою, що відповідало основній гіпотезі (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Результати тесту 6-ти хвилинної ходьби у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різними ФМ, (M±m)

Показники	Ідіопатична ЛАГ з незадовільними ФМ, n=15	Ідіопатична ЛАГ із задовільними ФМ, n=30
Дистанція, м	239,6±17,3*	420,8±11,8
Задишка, балів	5,0±0,4*	3,2±0,3

Примітка. * – достовірність (Р<0,05) різниці показників між хворими ідіопатичною ЛАГ з незадовільними та задовільними ФМ.

Також були проаналізовані прямі та розрахункові гемодинамічні показники, які були отримані при КПС та ЛА. В обох групах порівняння були знижені показники ХОК та СІ (3,80±0,25 л/хв проти 4,16±0,18 л/хв та 2,14±0,15 л/хв/м² проти 2,30±0,14 л/хв/м², Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно). Звертає на себе увагу значно підвищений рівень ЛСО у пацієнтів обох груп порівняння (1184,5±123,6/14,8±1,5 дін×с×см$^{-5}$/ОВ проти 1145,4±84,6/14,3±1,1 дін×с×см$^{-5}$/ОВ, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно), що свідчить о підвищенні ригідності ЛА.

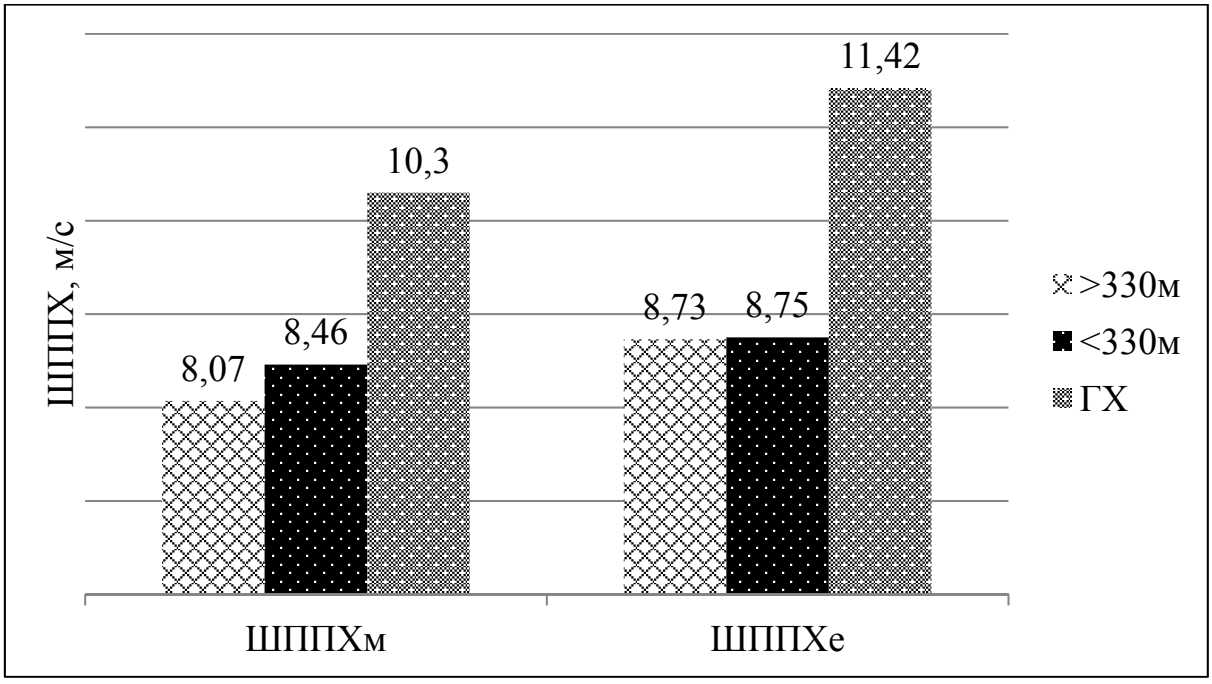


Рис. 3.4 Показники швидкісного аналізу пульсової хвилі у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різними ФМ та у пацієнтів з ГХ

Результати вимірювання ШППХ по артеріям м’язевого та еластичного типів у пацієнтів обох підгруп достовірно не відрізнялись. ШППХм у пацієнтів першої підгрупи дорівнювала 8,46±0,45 м/с, а в другій підгрупі – 8,07±0,34 м/с (Р=НД для різниці між групами). ШППХе у пацієнтів першої підгрупи дорівнювала 8,75±0,34 м/с, а в другій підгрупі – 8,73±0,33 м/с (Р=НД для різниці між групами). При цьому результати обох

показників у пацієнтів з ГХ були достовірно вище, а саме ШППХм дорівнювала 10,30±0,50 м/с проти 8,46±0,45 м/с (p<0,005) та 10,30±0,50 м/с проти 8,07±0,34 м/с (p<0,005), а також ШППХе дорівнювала 11,42±0,37 м/с проти 8,75±0,34 м/с (p<0,005) та 11,42±0,37 м/с проти 8,73±0,33 м/с (p<0,005) (рис. 3.4) [163].

У групі пацієнтів ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ показник жорсткості артерій був достовірно вищим, ніж у групі із задовільними ФМ: рівень СГСІ з правої сторони був 8,18±0,27 проти 7,02±0,23 (p<0,005); рівень СГСІ з лівої сторони - 8,43±0,30 проти 7,07±0,21 (p<0,005) (рис. 3.5).

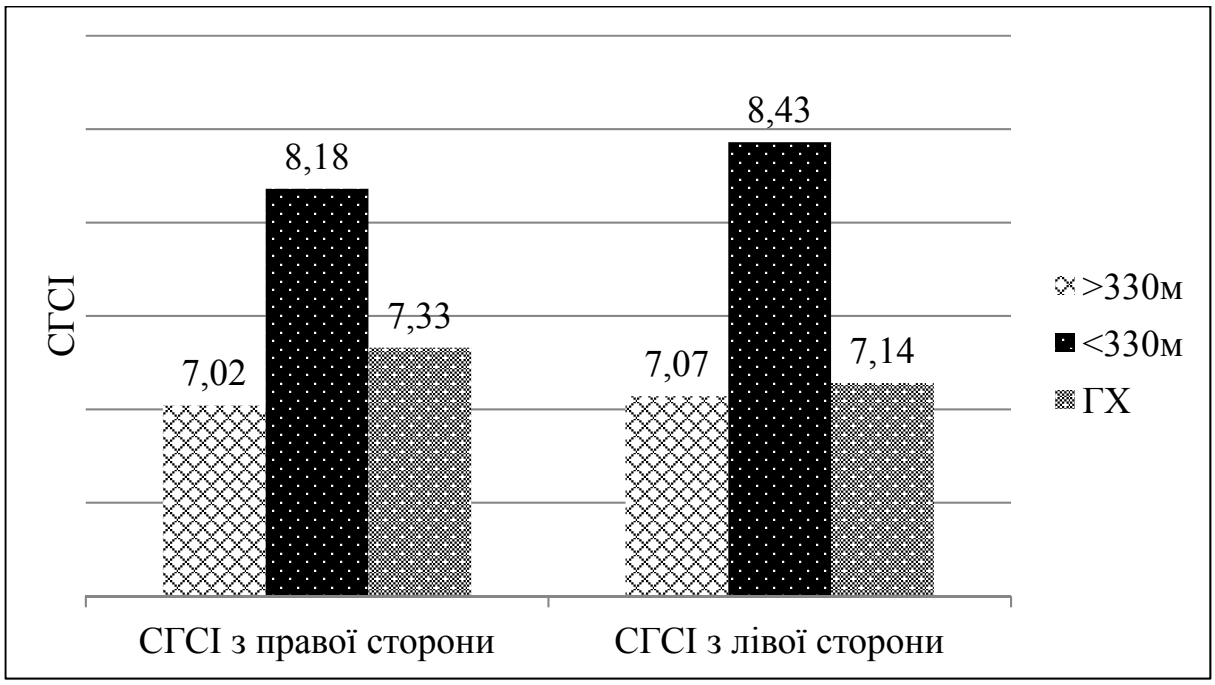


Рис. 3.5 Величини СГСІ у підгрупах хворих з незадовільними (<330м) та задовільними (>330м) ФМ за результатом тесту 6-хвилинної ходьби

При порівнянні результатів вимірювання СГСІ у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та у пацієнтів з ГХ, він виявився достовірно вищим у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ (з правої сторони 8,18±0,27 проти 7,33±0,21, p<0,02 та з лівої сторони 8,43±0,30 проти 7,14±0,17, p<0,0001). В той час, коли в підгрупі пацієнтів із задовільними ФМ рівень СГСІ не відрізнявся від групи хворих на ГХ (з правої сторони

7,02±0,23 проти 7,33±0,21, та з лівої сторони 7,07±0,21 проти 7,14±0,17, Р=НД для різниці між групами) (табл. 3.6) [162].

При порівнянні рівню СГСІ у групі пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, його величина достовірно не відрізнялась від групи контролю і була достовірно нижче, ніж у групі ГХ (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Порівняння показників СГСІ, (M±m)

Групи пацієнтів	СГСІ з правої сторони	СГСІ з лівої сторони
Ідіопатична ЛАГ з незадовільними ФМ, n=15	8,18±0,27*^°#¬	8,43±0,30*^°#¬
Ідіопатична ЛАГ із задовільними ФМ, n=30	7,02±0,23	7,07±0,21
ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40	6,39±0,19×	6,59±0,24
ГХ, n=32	7,33±0,19	7,14±0,15
Контрольна група, n=35	6,07±0,14	6,18±0,14

Примітка: достовірність (Р<0,05) різниці показників між групами хворих

* – ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та контрольною групою;

^ – ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та ЛАГ, асоційованою з ВВС;

° – ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та задовільними ФМ;

– ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та ГХ;

¬ – ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та контрольною групою;

× – ЛАГ, асоційованою з ВВС та ГХ.

Як було зазначено вище, порівняння величини СГСІ в обох підгрупах хворих на ідіопатичну ЛАГ з різними ФМ, показало вище значення цього

показника в порівнянні із групою контролю та групою хворих на ЛАГ, асоційовану з ВВС.

Таким чином, первинна гіпотеза дослідження, що у хворих ідіопатичною ЛАГ виникає порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу та той факт, що це може асоційюватися з погіршенням їх ФМ, знайшла своє підтвердження при аналізі отриманих даних.

3.5. Порівняльний аналіз показників, які впливають на прогноз, та показників жорсткості артерій у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різним клінічним перебігом за період спостереження

Метою цього підрозділу нашої роботи стало вивчення показників жорсткості артерій у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різним клінічним перебігом та дослідження їх взаємозв'язку з відомими на даний час прогностичними маркерами [40, 109].

Усім пацієнтам після встановлення діагнозу ідіопатичної ЛАГ та протягом регулярного спостереження обов'язково має проводитись оцінка прогнозу. На даний час існує перелік клінічних, лабораторних, ехокардіографічних та гемодинамічних показників, які корелюють з прогнозом у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. До клінічних показників, які аналізуються за даними анамнезу та під час візиту відносяться: клінічні ознаки недостатності правих відділів серця, швидкість прогресування симптоматики, наявність сінкопальних станів, ФК ВООЗ та дистанція тесту шестихвилинної ходьби. Серед лабораторних показників головну роль грає рівень NT-proBNP. До ехокардіографічних показників відносяться: площа ПП, наявність перикардіального ексудату. До гемодинамічних показників відносяться: тиск у ПП, CI, SvO_2 (табл. 3.7) [38, 48]. Також дуже важливу роль в оцінці прогнозу пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ мають показники кардіопульмонального тесту з фізичним навантаженням, але на даний час

проводити це обстеження неможливо за відсутності такого обладнання в Україні.

Таблиця 3.7

Оцінка ризику 1-річної смертності при ЛАГ згідно Європейських рекомендацій (2015)

Показники, які визначають прогноз	Низький ризик (< 5 %)	Середній ризик (5-10 %)	Високий ризик (> 10 %)
Клінічні ознаки недостатності правих відділів серця	Відсутні	Відсутні	Присутні
Прогресування симптоматики	Відсутнє	Повільне	Стрімке
Сінкопе	Відсутні	Епізодично	Повторні
ФК ВООЗ	I, II	III	IV
Дистанція тесту 6-ти хвилинної ходьби, м	>440	165-440	<165
NT-proBNP, пг/мл	<300	300-1400	>1400
ЕХОКС: Площа ПП, см² Перикардіальний ексудат	 <18 Відсутній	 18-26 Відсутній або незначна кількість	 >26 Присутній
Гемодинаміка: Тиск у ПП, мм рт.ст. CI, л/хв/м² SvO_2, %	 <8 ≥2,5 >65	 8-14 2,0-2,4 60-65	 >14 <2,0 <60

Також є параметри, які не корелюють з прогнозом, а саме, тиск у правому шлуночку, тиск у ЛА, ТЗЛА, системний судинний опір [52, 62].

За рекомендаціями експертів, після встановлення діагнозу та при динамічному спостереженні всім пацієнтам з ідіопатичною ЛАГ потрібна надійна оцінка прогнозу для визначення профілю ризику смерті [22, 56]. При цьому базова програма діагностики обов'язково має включати визначення ФК ВООЗ та вимірювання толерантності до фізичного навантаження, наприклад, тест 6-ти хвилинної ходьби. Також рекомендовано визначити функціональний стан ПШ або вимірюванням рівня NT-proBNP або визначити параметри систолічної функції ПШ за допомогою ЕХОКС.

Вказані рівні смертності в таблиці 3.7 є приблизними. При розрахунку ступеня ризику смерті не всі параметри будуть вказувати на одну і ту саму групу ризику. Тому необхідно проводити всебічну оцінку для кожного пацієнта окремо. Індивідуалізований ризик, в свою чергу, залежить від впливу інших факторів, а саме, швидкості прогресування захворювання та наявності або відсутності ознак недостатності правих відділів серця або сінкопальних станів, а також супутніх захворювань, віку, статі, фонової терапії.

Загальною ціллю лікування пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ є досягнення категорії низького ризику, яка, в свою чергу, звичайно пов'язана з достатніми можливостями переносити фізичні навантаження, високою якістю життя, задовільною функцією ПШ та низьким рівнем смерті. Все це полягає в досягненні та/або підтримці II ФК ВООЗ настільки тривало, наскільки це можливо у даного пацієнта.

Згідно даних європейських досліджень, виживаємість пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ протягом першого року складає 87%, 3-х років – 75% та 5-ти – 61%, що майже співпадає з даними нашого трирічного спостереження за пацієнтами [97], коли за 3-річний період спостереження у нас померло 10 пацієнтів (22,2%).

Для вирішення наступної задачі дослідження нами був проведений субаналіз для оцінки показників ступеню ураження артерій великого кола

кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та його зв'язку з прогнозу смерті. За майже трирічний період спостереження 10 хворих (22,2%) на ідіопатичну ЛАГ померли від серцево-легеневих причин: 8 хворих померло від прогресування серцевої недостатності та у 2 пацієнтів була визначена раптова кардіальна смерть. Вони сформували першу підгрупу порівняння. Другу підгрупу сформували 35 хворих (78,8%) з ідіопатичною ЛАГ, які вижили. Середній вік пацієнтів першої підгрупи склав 45,2±4,5 року і він достовірно не відрізнявся від віку пацієнтів другої підгрупи – 41,2±2,1 року (Р=НД для різниці між групами). Співвідношення чоловіків та жінок в підгрупі пацієнтів, які померли дорівнювало 1:2,3 (30%:70%), а в іншій підгрупі 1:6 (14%:86%). Враховуючи це, можливо зробити висновки, щодо переваги жінок в обох підгрупах, що відповідає світовим даним, але відсоток чоловіків був достовірно вище в підгрупі пацієнтів, які померли. В обох групах переважали пацієнти з III ФК ВООЗ. При цьому в першій підгрупі, кількість пацієнтів з IV ФК ВООЗ склала 20%, а в іншій підгрупі лише 6%.

Доведено, що лише декілька маркерів є незалежними предикторами смертності при ідіопатичній ЛАГ: рівень сечової кислоти, мозковий натрійуретичний пептид та NT-proBNP [50, 113, 114]. Рівні мозкового натрійуретичного пептиду та NT-proBNP корелюють зі ступенем дисфункції міокарда ПШ та мають прогностичну цінність під час постановки діагнозу та послідуючого динамічного спостереження хворих з ЛАГ. Але відомо, що їх рівні мають схильність до значної мінливості, тому їх результати рекомендовано інтерпретовувати з урахуванням загальної клінічної картини та з оцінкою інших прогностичних маркерів.

Рівень NT-proBNP у пацієнтів першої підгрупи був в 23 рази вище нормальних значень та в 4 рази вище, аніж в другій підгрупі. При цьому в другій підгрупі він був у 6 разів вище нормального порогового значення цього показника (рис. 3.6). В першій підгрупі він дорівнював 2835,3±703,8 пг/мл, а в другій – 776,9±160,9 пг/мл ($p<0,0001$) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Рівень NT-proBNP у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ в підгрупах з різним клінічним перебігом

Показники	Всі пацієнти з ідіопатичною ЛАГ, n=45	Пацієнти з ідіопатичною ЛАГ, які вижили, n=35	Пацієнти з ідіопатичною ЛАГ, які померли, n=10
Базовий рівень NT-proBNP, пг/мл	1224,9±231,1*^	776,9±160,9°	2835,2±703,8
Рівень NT-proBNP більше 1400 пг/мл, %	11(24)^	4(11)°	7(70)

Примітка: достовірність (P<0,05) різниці показників між пацієнтами ідіопатичною ЛАГ

* – усіма пацієнтами та пацієнтами , які вижили;

^ – усіма пацієнтами та пацієнтами , які померли;

° – пацієнтами, які вижили та пацієнтами , які померли.

Відомо, що гіперурікемія зустрічається достатньо часто у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та корелює із середнім тиском у ПП та смертністю [78, 154]. Рівень сечової кислоти в сироватці збільшується пропорційно важкості ЛАГ [24, 114]. За даними нашого дослідження рівень сечової кислоти, як маркер тканинної гіпоксії, в першій підгрупі також був достовірно вище ніж в другій (424,4±24,5 мкмоль/л проти 338,7±19,5 мкмоль/л, p<0,05). В першій підгрупі гіперурікемія спостерігалась у кожного другого, а у другій підгрупі - у кожного п’ятого пацієнта.

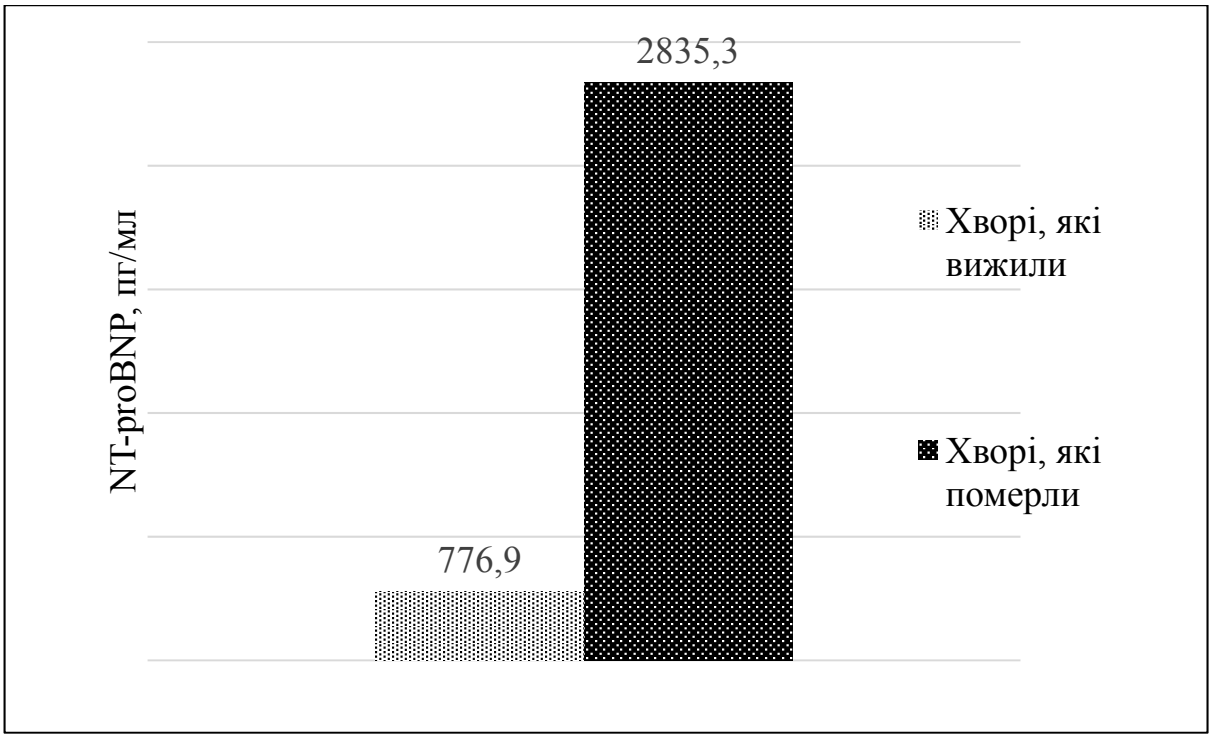


Рис. 3.6 Рівень NT-proBNP у хворих ідіопатичною ЛАГ у підгрупах з різним клінічним перебігом

Тест 6-хвилинної ходьби вже довгий час рекомендован експертами, як простий метод для встановлення функціональних порушень, а також під час подальшої оцінки толерантності до фізичного навантаження та наявності позитивної реакції на призначену специфічну терапію [31]. Рівень смертності у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ збільшується в 2,4 рази, якщо результати ходьби менше 300 м за 6 хвилин і 2,9 рази вище у тих, у кого знижується сатурація кисню більш ніж на 10% протягом тесту [126].

За даними нашого дослідження, результати 6-ти хвилинного тесту були достовірно вище в підгрупі пацієнтів, які протягом 3-річного спостереження вижили (385,0±14,5 м проти 297,9±40,6 м, $p<0,02$), при цьому ступінь задишки за шкалою Borg, який оцінює хворий присудженням балів, був однаковим в обох підгрупах (3,6±0,4 балів проти 3,9±0,4 балів, Р=НД між групами порівняння) (рис. 3.7). Результати кожного другого пацієнта з підгрупи з несприятливим прогнозом були менше 300м, а в підгрупі пацієнтів, які вижили, такий результат спостерігався лише у 17%, тобто у кожного шостого. Середні результати тесту 6-хвилинної ходьби у

пацієнтів першої підгрупи були на 87 м менше ніж у хворих, що вижили. Отримані дані свідчать про зниження ФМ у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ з несприятливим прогнозом. Такі пацієнти потребують більш ретельної уваги лікаря зі спробами підібрати максимально ефективну терапію, яка б покращувала прогноз виживання.

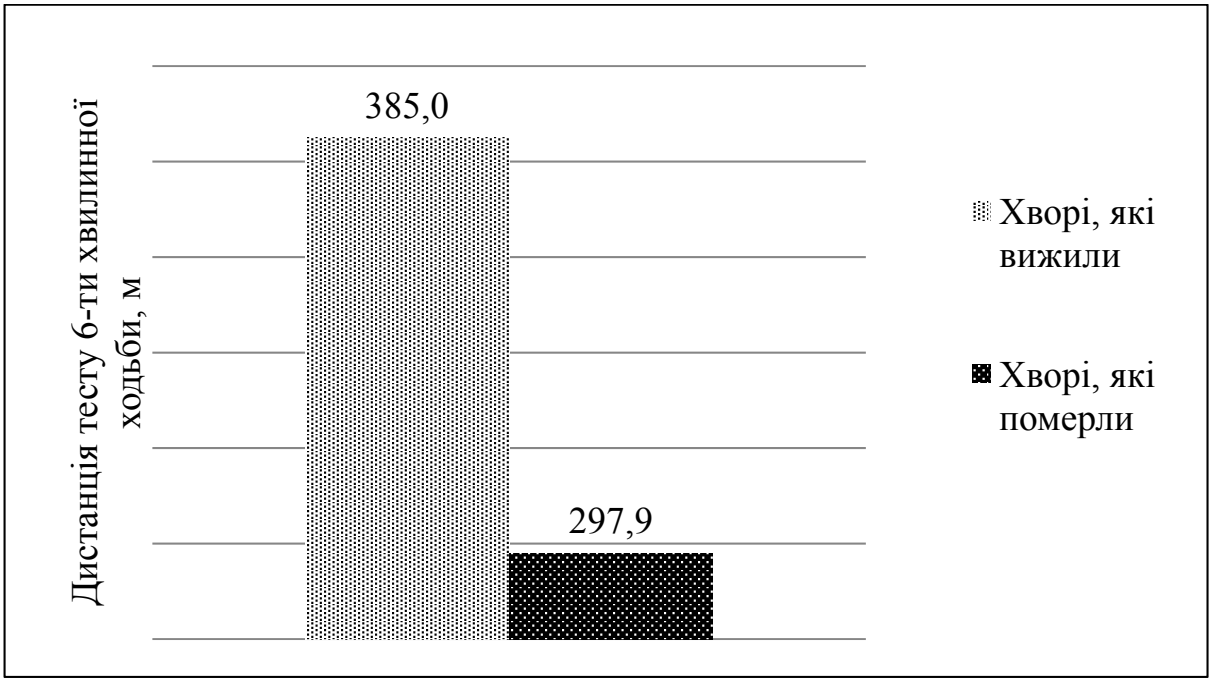


Рис. 3.7 Результати тесту 6-ти хвилинної ходьби у хворих ідіопатичною ЛАГ у підгрупах з різним клінічним перебігом

Відомо, що зменшення сатурації кисню більше, ніж на 10% (абсолютне число) на початку та в кінці тесту 6-ти хвилинної ходьби збільшує ризик смерті в 2,9 рази [126], але за даними нашого дослідження в підгрупі пацієнтів, які померли, сатурація кисню після закінчення тесту значно не зменшувалась.

Показник систолічної функції ПШ за даними ЕХОКС, а саме TAPSE, був знижений в обох підгрупах, але в першій підгрупі він був достовірно меншим (13,2±0,7 мм проти 15,6±0,6 мм, $p<0,05$). Ще один з показників, який використовують для оцінки ризику смерті при ідіопатичній ЛАГ, а саме площа ПП, в обох підгрупах перевищував його нормальні значення, але в першій підгрупі він був достовірно вищим (32,6±3,2 см² проти

24,7±1,5 см², p<0,02) (рис. 3.8). Середні показники площі ПП в першій підгрупі дорівнювали 32,6±3,2 см², що є одним з індикаторів високого ризику ускладнень (>10% 1-річної смертності).

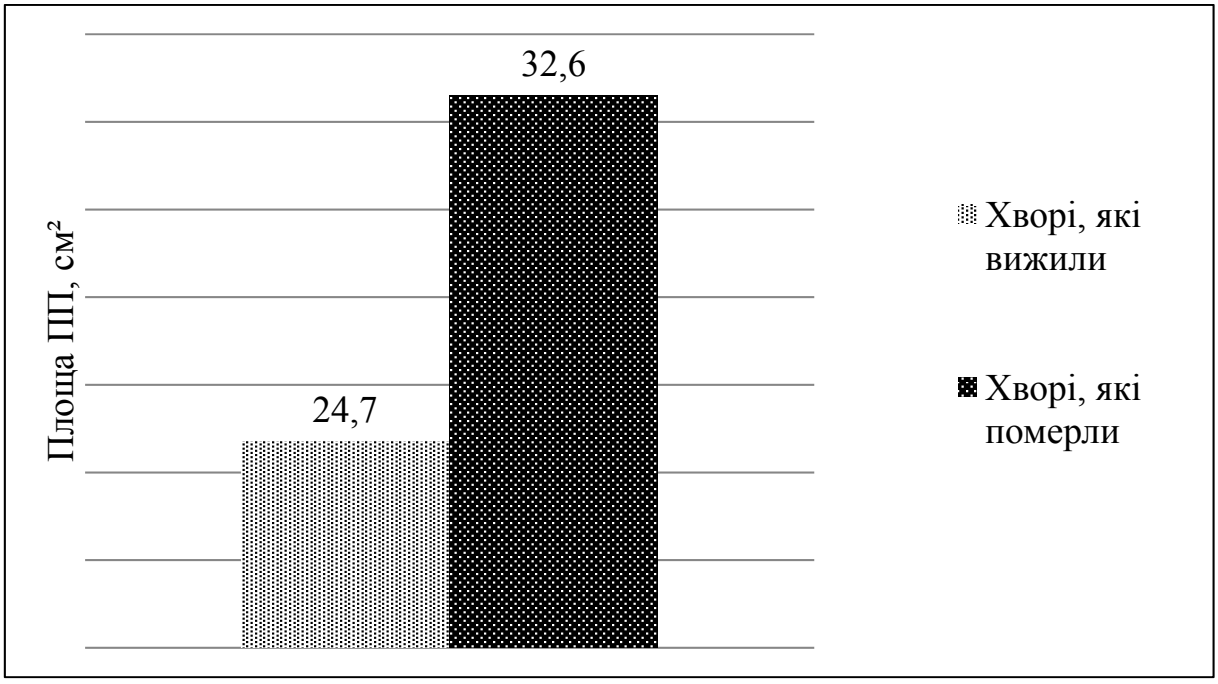


Рис. 3.8 Показник площі ПП у пацієнтів ідіопатичної ЛАГ в групах з різним клінічним перебігом

Серед гемодинамічних показників, отриманих при КПС та ЛА, які впливають на прогноз, важливим є середній тиск у ПП, результат якого отриман прямим методом, тобто під час проведення КПС [56]. Цей показник напряму відображає перегрузку ПШ у пацієнтів ЛАГ. Середній тиск у ПП в другій підгрупі дорівнював 8,8±0,9 мм рт. ст., а в першій - 14,7±2,6 мм рт. ст. (p<0,009) (рис. 3.9), що є також одним з індикаторів високого ризику ускладнень (>10% 1-річної смертності) [133].

При порівнянні показників середнього тиску в ЛА та ТЗЛА, які були виміряні прямим методом, а саме під час КПС, вони не відрізнялись між першою та другою підгрупою (57,7±5,7 мм рт. ст. проти 59,9±2,7 мм рт. ст. та 7,40±0,91 мм рт. ст. проти 8,56±0,57 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно). Цікаво, що ХОК та СІ також не відрізнялись (4,32±0,23 л/хв проти 4,01±0,17 л/хв та 2,35±0,16 л/хв/м²

проти 2,24±0,12 л/хв/м², Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно).

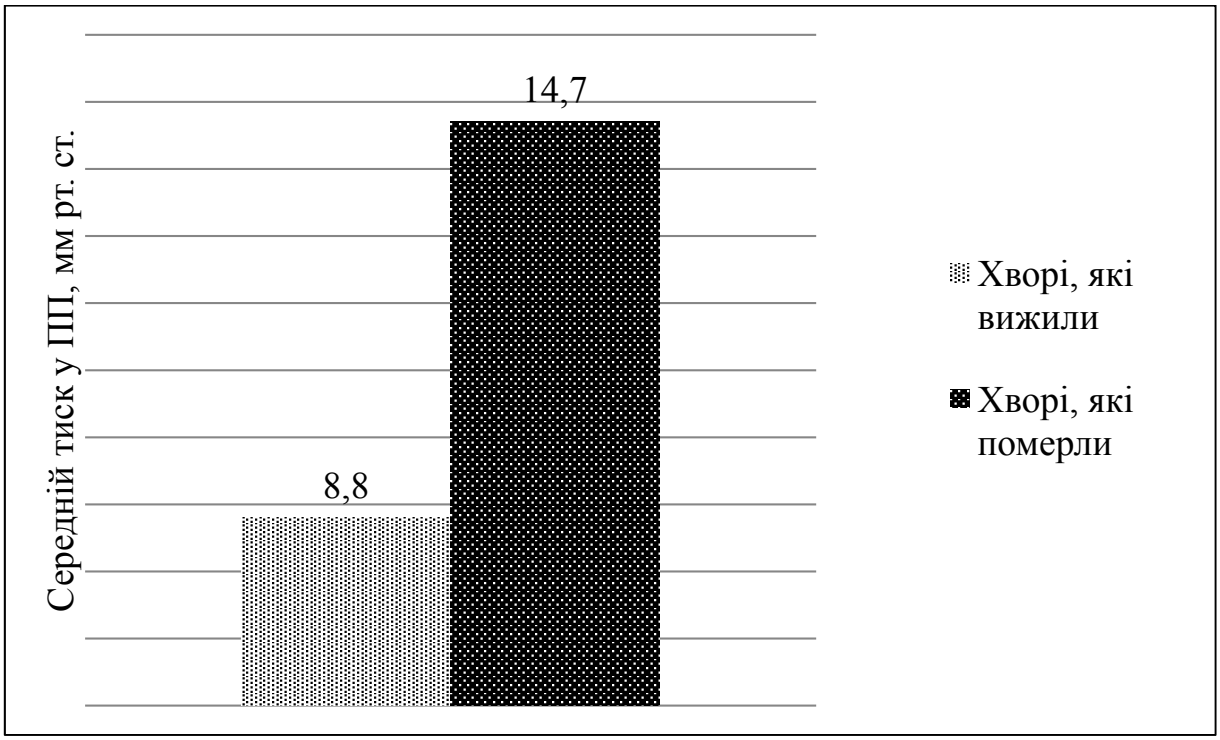


Рис. 3.9 Рівень тиску у ПП у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ в групах з різним клінічним перебігом

За отриманими даними розрахункова величина ЛСО в обох підгрупах характеризувалась значним підвищенням та була в майже 5 разів вище нормальних значень, але не відрізнялась між першою та другою підгрупою пацієнтів (1058,3±122,0 дін×с×см$^{-5}$ проти 1173,3±99,5 дін×с×см$^{-5}$, Р=НД між групами порівняння), що свідчить про ураження ЛА, але не впливає на ризик смертності, та співпадає з даними європейських дослідників.

Оцінка газового складу змішаної венозної крові з ЛА та артеріальної крові зі стегнової артерії є необхідним дослідженням для пацієнтів з ЛАГ [19]. За даними числених досліджень, насичення киснем змішаної венозної крові з ЛА у хворих на ідіопатичну ЛАГ є важливим прогностичним маркером. За отриманими результатами, в першій підгрупі цей показник був достовірно нижче, ніж в другій підгрупі (52,0±4,1 % проти 69,5±1,5 %,

p<0,0001). Рівень парціального тиску вуглецю в артеріальній крові також має прогностичне значення для пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ [77]. Його низький рівень пов'язан з гіпервентиляцією. В обох підгрупах спостереження цей показник був менше нормальних значень, але достовірно менше в першій підгрупі (26,5±1,0 мм рт.ст. проти 30,2±1,0 мм рт. ст., p<0,05). Таким чином, газовий склад крові представляє важливу інформацію, та його визначення потрібно включати в регулярну клінічну оцінку, як мінімум, у випадку погіршення стану.

Таблиця 3.9

Базові характеристики, прогностичні показники та результати оцінки пружньо-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з різним клінічним перебігом, (M±m)

Показники	Хворі, які померли, n=10	Хворі, які вижили, n=35	P
Вік, років	45,2±4,5	41,2±2,1	НД
Стать, чол/жін	3/7	5/30	<0,05
ФК ВООЗ (%) I-II III IV	 1(10) 7(70) 2(20)	 14(40) 19(54) 2(6)	
NT-proBNP, пг/мл	2835,3±703,8	776,9±160,9	<0,0001
Сечова кислота, мкмоль/л	424,4±24,5	338,7±19,5	<0,05
Тест 6-хвилинної ходьби, м	297,9±40,6	385,0±14,5	<0,02
Оцінка задишки за Borg, балів	3,9±0,4	3,6±0,4	НД

Продовження таблиці 3.9

Показники	Хворі, які померли, n=10	Хворі, які вижили, n=35	P
TAPSE, мм	13,2±0,7	15,6±0,6	<0,05
Площа ПП, см²	32,6±3,2	24,7±1,5	<0,02
Тиск у ПП, мм рт. ст	14,7±2,6	8,8±0,9	<0,009
Середній тиск в ЛА, мм рт. ст.	57,7±5,7	59,9±2,7	НД
ТЗЛА, мм рт. ст.	7,40±0,91	8,56±0,57	НД
ХОК, л/хв	4,32±0,23	4,01±0,17	НД
СІ, л/хв/м²	2,35±0,16	2,24±0,12	НД
ЛСО, дін×с×см$^{-5}$ /ОВ	1058,3±122,0/ 13,2±1,5	1173,3±99,5/ 14,7±1,2	НД
SvO_2, %	52,0±4,1	69,5±1,5	<0,0001
SaO_2, %	94,3±1,3	95,4±0,6	НД
$PaCO_2$, мм рт. ст.	26,5±1,0	30,2±1,0	<0,05
цСАТ, мм рт. ст.	94,8±3,0	100,7±1,8	НД
ШППХм, м/с	9,37±0,64	7,89±0,28	<0,02
ШППХе, м/с	9,27±0,49	8,59±0,28	НД
СГСІ з правої сторони	8,60±0,42	7,01±0,20	<0,001
СГСІ з лівої сторони	8,53±0,46	7,03±0,17	<0,001

Примітки: Р – достовірність (<0,05) між групами порівняння

При майже однакових цифрах цСАТ в обох підгрупах (94,8±3,0 мм рт. ст. проти 100,7±1,8 мм рт. ст., Р=НД для різниці між групами), ШППХм була достовірно вищою в першій підгрупі (9,37±0,64 м/с

проти 7,89±0,28 м/с, p<0,02), а ШППХе в підгрупах достовірно не відрізнялась (9,27±0,49 м/с проти 8,59±0,28 м/с, Р=НД для різниці між групами).

Аналіз досліджень СГСІ показав, що його рівень у пацієнтів першої підгрупи був достовірно вищим в порівнянні з результатами іншої підгрупи, а саме, СГСІ з правої сторони був 8,60±0,42 проти 7,01±0,20 (p<0,001); СГСІ з лівої сторони - 8,53±0,46 проти 7,03±0,17 (p<0,001). Було проведено порівняння показнику ригідності артерій в підгрупах з різним клінічним перебігом та в групі ГХ. Виявлено, що в підгрупі пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, які померли, рівень СГСІ був навіть достовірно вище, аніж в групі ГХ (з правої сторони 8,60±0,42 проти 7,33±0,19; з лівої сторони 8,53±0,46 проти 7,14±0,15, p<0,05 для обох показників, відповідно) (табл. 3.9) [5].

Таким чином, додатково до всіх відомих індикаторів ризику виникнення ускладнень та 1-річної смертності у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, можливо використання СГСІ, як індикатора жорсткості артерій великого кола кровообігу, особливо у пацієнтів з низьким або нормальним базовим рівнем системного АТ.

Результати цього підрозділу нашої роботи показали, що підгрупа пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, які померли за трирічний період спостереження, достовірно відрізнялась від підгрупи пацієнтів, які вижили, за усіма стандартними прогностичними критеріями. При аналізі ступеню ураження артерій великого кола кровообігу за величиною СГСІ, була так само отримана достовірна різниця, яка свідчить про наявність у таких хворих (з несприятливим прогнозом) ознак ураження артерій великого кола кровообігу.

Таким чином, оскільки СГСІ – сучасний неінвазивний метод діагностики ригідності артеріальної стінки, а результати його проведення не залежать від рівня системного АТ та навиків оператора, то отримані нами результати свідчать про необхідність рекомендувати його проведення у хворих ідіопатичною ЛАГ для неінвазивної оцінки прогнозу виживання і

смертності наряду з усіма відомими на даний час маркерами прогнозу при первинному візиті та при подальшому динамічному спостереженні.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях здобувача:

1. Живило І. О., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №4. С. 47-51. (Здобувач дослідила індикатори жорсткості артерій у хворих з різними формами ЛАГ, провела порівняльний аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, щодо оцінки впливу виявлених змін на прогноз захворювання, написала статтю та підготувала її до друку).

2. Живило І. О., Радченко Г. Д., Тітов Є. Ю., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №5. С. 24-30. (Здобувач самостійно проводила обстеження хворих з різними формами ЛАГ, оцінювала їх функціональні можливості, прогностичні маркери та кінцеві точки, узагальнила отримані дані, виконала аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, спільно з керівником сформулювала висновки, написала статтю та підготувала її до друку).

3. Живило І. О. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. *Артериальная гипертензия.* 2017. №3. С. 75-76. (Автором виконаний порівняльний аналіз результатів проведеного обстеження хворих з різними формами ЛАГ, АГ та контрольною групою, проведена статистична обробка результатів дослідження, написана стаття).

4. Sirenko Yu., Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy people. *Український кардіологічний журнал.* 2016. Додаток №3. С. 84. (Здобувачем самостійно сформовані порівняльні групи пацієнтів з ураженням артерій великого кола кровообігу, проведені сучасні методи дослідження артеріальної жорсткості, виконана статистична обробка даних та здійснено їх аналіз, підготовлені тези до друку).

5. Zhyvylo I., Sirenko Yu., Radchenko G. The structural-functional state of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 04 ph haemodynamic definitions and clinical classifications and Characteristics of specific pah subgroups, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 111. (Автором проведений відбір груп порівняння, зроблений статистичний аналіз, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

6. Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness of systemic circulation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy. *Journal of Hypertension:* 27th ESH meeting, Milan, Italy. 16-19.06.17. 2017. №35. P. 151e. (Автором проведений відбір груп порівняння, статистично проаналізовані та узагальнені отримані результати, самостійно написані тези та підготовлена стендова доповідь).

РОЗДІЛ 4

ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ТА ПЕРИФЕРИЧНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ ЛЕГЕНЕВОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

4.1. Показники морфофункціонального стану серця та толерантність до фізичного навантаження у хворих з різними формами легеневої артеріальної гіпертензії

Метою даного підрозділу дисертаційної роботи стало дослідження морфофункціонального стану серця та визначення толерантності до фізичного навантаження у хворих на ідіопатичну ЛАГ, а також на ЛАГ, асоційовану з ВВС, враховуючи деякі відмінності в патогенезі виникнення ЛАГ та особливості гемодинаміки. Були вивчені клініко-лабораторні характеристики пацієнтів з приділенням особливої уваги прогностичним маркерам.

Більшість пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ за даними КПС мали другий (47%) та третій (44%) ступінь підвищення тиску в ЛА. При цьому пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, переважно мали третій (85%) ступінь. В обох групах пацієнти переважно мали III ФК ВООЗ (57% та 62% співставно). Рівні креатиніну, білірубіну, сечової кислоти в обох групах достовірно не відрізнялись та знаходились в межах нормальних значень. Не дивлячись на схожість груп, один з прогностичних маркерів серцевої недостатності, а саме NT-proBNP у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ був в 10 разів вище норми та в 5 разів вище, ніж у пацієнтів з ВВС (1224,9±231,1 пг/мл проти 283,0±64,3 пг/мл, $p<0,005$) (табл. 4.1). Проте рівень NT-proBNP необхідно враховувати при оцінці прогнозу не лише у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, а також у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС [65], тому що він допомагає визначитись з тактикою лікування, особливо у пацієнтів зі складними ВВС.

Ще одним прогностичним маркером у пацієнтів з ЛАГ є дистанція при виконанні тесту 6-ти хвилинної ходьби [112]. За нашими даними

толерантність до фізичного навантаження була однаково зниженою у пацієнтів обох груп.

Таблиця 4.1

Клінічно-лабораторна характеристика пацієнтів з ЛАГ та толерантність до фізичного навантаження

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40
I ст. (%)	4 (9%)	1 (3%)
II ст. (%)	21 (47%)	5 (12%)
III ст. (%)	20 (44%)	34 (85%)
I-II ФК ВООЗ (%)	15 (33%)	14 (35%)
III ФК ВООЗ (%)	26 (57%)	25 (62%)
IV ФК ВООЗ (%)	4 (9%)	1 (3%)
Креатинін, мкмоль/л	81,8±2,3	82,2±2,5
Кліренс креатиніну (CKD-EPI)	82,8±3,0	88,1±3,3
Білірубін, мкмоль/л	22,7±3,1	25,1±4,2
Сечова кислота, мкмоль/л	355,9±16,5	326,9±18,8
NT-proBNP, пг/мл	1224,9±231,1*	283,0±64,3
Тест 6-ти хвилинної ходьби, м	357,3±16,2	400,1±15,7
Оцінка задишки за шкалою Borg, балів	3,9±0,3	3,8±0,3

Примітка: * - достовірність (P<0,05) різниці показників між хворими ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ.

Крім того, що трансторакальна ЕХОКС - найкращий скринінговий метод для виявлення ЛАГ, вона - найбільш інформативне неінвазивне дослідження у пацієнтів ЛАГ, яке дозволяє не лише визначити розміри

порожнин серця, ЛА, а також допомагає оцінити функцію ПШ та визначити систолічний тиск в ЛА [117, 137, 160].

Таблиця 4.2

Показники морфофункціонального стану серця у хворих на ЛАГ за даними ехокардіографічного дослідження

Показники	Ідіопатична ЛАГ, n=45	ЛАГ, асоційована з ВВС, n=40
Площа ПП, см²	27,0±1,5*	20,9±1,2
Індекс ПП, мл/м²	56,8±4,7*	39,2±3,0
Товщина стінки ПШ, см	0,71±0,03*	0,86±0,05
Поздовжній розмір ПШ, см	7,61±0,13	7,64±0,20
Поперечний розмір ПШ, см	4,70±0,15	4,37±0,13
S’ ПШ, см/с	10,5±0,4	10,8±0,4
TAPSE, мм	15,3±0,5	16,5±0,8
Діаметр ЛА, см	2,79±0,08	3,09±0,11
НПВ, см	2,61±0,45	1,86±0,04
СТЛА, мм рт. ст.	90,5±4,0	102,0±4,5

Примітка: * - достовірність (P<0,05) різниці показників між хворими ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ.

За даними ехокардіографічного дослідження у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ площа та індекс ПП були достовірно вищими, аніж у пацієнтів з ВВС (27,0±1,5 см² проти 20,9±1,2 см², p<0,005 та 56,8±4,7 мл/м² проти 39,2±3,0 мл/м², p<0,005; відповідно). Поздовжній та поперечний розміри ПШ в обох групах не відрізнялись, але більш виражена гіпертрофія ПШ була у пацієнтів з ВВС (0,86±0,05 см проти 0,71±0,03 см, p<0,02), що можливо пояснити гемодинамічними особливостями кровообігу при наявності вад серця. Показники, які характеризують скоротливу здатність

міокарду ПШ - S’ та TAPSE, були дещо зниженими у пацієнтів обох груп (10,5±0,4 см/с проти 10,8±0,4 см/с та 15,3±0,5 мм проти 16,5±0,8 мм, Р=НД для різниці між групами, відповідно), свідчать про зменшення функціональних можливостей міокарду ПШ. У пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ діаметр НПВ був вище нормативних меж та її величини у пацієнтів з ВВС (2,61±0,45 см проти 1,86±0,04 см, НД). За ехокардіографічною оцінкою розрахунковий систолічний тиск в ЛА був з підвищен у пацієнтів обох груп (90,5±4,0 мм рт. ст. проти 102,0±4,5 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння) (табл. 4.2) [4].

Прогресування ідіопатичної ЛАГ є швидким і виживаємість у таких пацієнтів може бути обмежена лише декількома роками після встановлення діагнозу, тоді як прогресування ЛАГ, асоційованої з ВВС відбувається повільніше, і пацієнти виживають протягом десятиліть [30, 44].

За даними нашого дослідження пацієнти з ідіопатичною ЛАГ при першому зверненні в Центр легеневої гіпертензії мали діагноз в середньому 9,7±2,8 міс, а пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, – 242,1±23,7 міс. Протягом 3-річного періоду спостереження в групі ідіопатичної ЛАГ померло 10 пацієнтів (22,2%), а в групі з ВВС лише 1 пацієнт (2,5%). При цьому, результати одного європейського дослідження свідчать про виживання 77% пацієнтів протягом трьох років при ЛАГ, асоційованій з ВВС, у порівнянні з 35% пацієнтів при ідіопатичній ЛАГ [44, 95]. Відомі дані іншого ретроспективного європейського дослідження свідчать, що навіть у пацієнтів з СЕ виживаємість може достигати сьомого десятиріччя з постійним медичним спостереженям та профілактикою різноманітних ускладнень, а саме: тромбоемболії легеневих артерій, церебральних та інфекційних ускладнень, серцевої недостатності та аритмій [37, 41].

Отримані дані нашого дослідження дозволяють зробити висновок, щодо тривалості легеневої гіпертензії та виживання у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ. Отже, пацієнти з ВВС мають більшу тривалість перебігу діагностованої ЛАГ, але при цьому значно

кращий прогноз виживання, в порівнянні з пацієнтами ідіопатичною ЛАГ, що відповідає світовим даним. Оцінку прогнозу необхідно проводити не лише у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, а також у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС.

4.2. Гемодинамічна характеристика хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними класами та реакцією вазореактивності

Метою цього розділу нашого дослідження стало вивчення гемодинамічних показників пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з різними ФК та вазореактивністю. ФК ВООЗ відноситься до прогностичних маркерів пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ згідно європейським рекомендаціям [56].

Було вирішено порівняти гемодинамічні показники, отримані при КПС, у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ з різними ФК ВООЗ, згідно визначенню ризику, а саме: I-II ФК ВООЗ – низький ризик смертності протягом 1 року, III ФК ВООЗ – середній і IV ФК ВООЗ, відповідно, – високий.

Гемодинамічні дані дозволяють отримати цінну інформацію, оскільки функціональна здатність ПШ є головною прогностичною детермінантою при ЛАГ, а смерть від ЛАГ звичайно є результатом недостатності ПШ [38, 48, 95].

При оцінці гемодинамічних показників за даними КПС, СТЛА був достовірно вищим у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ III та IV ФК ВООЗ у порівнянні з пацієнтами I-II ФК ВООЗ, але за даними Європейських рекомендацій він не є прогностичним маркером. Якщо розглядати тиск у ПП як індикатор частоти ускладнень, то він збільшувався пропорційно збільшенню ФК та зростав майже на 6 мм рт. ст. при збільшенні кожного класу. Отриманий рівень ХОК та СІ не відрізнявся у пацієнтів визначених підгруп. А ЛСО у всіх групах був вище 10 ОВ, що відповідає значному підвищенню показника, та є непрямим показником ригідності ЛА [144].

Таблиця 4.3

Показники центральної та легеневої гемодинаміки у хворих на ідіопатичну ЛАГ з різним ФК за даними КПС

Показники	I-II ФК ВООЗ, n=15	III ФК ВООЗ, n=26	IV ФК ВООЗ, n=4
САТ, мм рт. ст.	115,1±2,3	115,2±1,9	103,0±1,8
ДАТ, мм рт. ст.	73,5±1,3	78,8±1,3	75,0±1,5
СТЛА, мм рт. ст.	74,2±3,5*^	89,0±3,0	89,7±2,3
Діастолічний тиск ЛА, мм рт. ст.	34,5±1,7	41,5±2,3	44,7±2,3
Середній тиск ЛА, мм рт. ст.	52,1±2,7	62,2±2,5	65,3±2,5
Тиск у ПП, мм рт. ст.	5,3±0,7*^	11,9±0,9#	17,0±1,0
ХОК, л/хв	4,57±0,15	3,84±0,18	3,62±0,30
СІ, л/хв/м²	2,56±0,12	2,09±0,14	2,19±0,11
УВ, мл	61,46±3,46*^	46,84±3,03	42,92±2,27
УІ, мл/ м²	34,62±2,36	25,53±1,94	26,47±0,60
ЛСО, дін×с×см$^{-5}$ /ОВ	885,1±62,5/ 11,0±0,8*^	1263,5±78,5/ 15,8±1,0	1468,5±189,1/ 18,4±2,4

Примітка: достовірність ($P<0,05$) різниці показників між групами

* – хворих I-II ФК ВООЗ та III ФК ВООЗ;

^ – хворих I-II ФК ВООЗ та IV ФК ВООЗ;

– хворих III ФК ВООЗ та IV ФК ВООЗ.

Цікаво, що рівень NT-proBNP також був підвищен у пацієнтів всіх груп, проте у групі пацієнтів з I-II ФК ВООЗ він був достовірно нижче, ніж

у пацієнтів з III та IV ФК ВООЗ (497,5±144,1 пг/мл проти 1353,6±218,4 пг/мл, p <0,005 та 497,5±144,1 пг/мл проти 3148,5±340,0 пг/мл, p <0,0001, відповідно) (табл. 4.3).

Проведення гострого ВРТ хворим на ідіопатичну ЛАГ складає один із обов'язкових етапів КПС. Він дозволяє виявити пацієнтів, у яких може бути ефективним лікування високими дозами БКК. Позитивна гостра відповідь визначається після використання інгаляційного ілопросту зі зниженням середнього тиску ЛА рівно або більше, ніж на 10 мм рт. ст. з досягненням абсолютного значення середнього тиску ЛА рівно або менше, ніж 40 мм рт.ст. зі збільшеним або незмінним СІ. За даними літератури лише 10% пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ при КПС мають позитивний тест, який відповідає усім вказаним критеріям [56].

В нашому дослідженні серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, яким був проведен гострий ВРТ, лише у 12,5% він був розцінен як позитивний [15], що відповідає світовим даним [123]. Порівняння клінічних, біохімічних та гемодинамічних показників у респондентів та нереспондентів, показало значущу різницю для NT-proBNP, середнього тиску у ПП та насичення змішаної венозної крові киснем. Ці дані свідчать про більш збережений стан легеневої гемодинаміки в групі респондентів [88, 131]. На думку експертів, вважається, що пацієнти з позитивним гострим та хронічним ВРТ - це окрема категорія пацієнтів ідіопатичною ЛАГ. Вони добре відповідають на лікування великими дозами БКК та мають значно кращий довготривалий прогноз [132, 145].

За даними нашого дослідження, в кожній групі переважали жінки, але цікаво, що в групі з позитивним ВРТ зовсім не було пацієнтів чоловічої статі. В групі респондентів переважали пацієнти III ФК ВООЗ (67%), а в іншій групі кількість пацієнтів II та III ФК ВООЗ була однаковою – по 43%. Групи пацієнті з різною реакцією вазореактивності не відрізнялись за віком: 39,7±1,8 року у пацієнтів з позитивним ВРТ проти 42,7±2,0 року з негативним, Р=НД між групами порівняння.

Таблиця 4.4

Порівняльні результати пацієнтів ідіопатичною ЛАГ з різною вазореактивністю, (M±m)

Показники	Позитивний ВРТ, n=3	Негативний ВРТ, n=21
Вік, років	39,7±1,8	42,7±2,0
Стать, чол/жін	0/3	5/16
I ФК ВООЗ, (%) II ФК ВООЗ, (%) III ФК ВООЗ, (%) IV ФК ВООЗ, (%)	- 1(33) 2(67) -	1(5) 9(43) 9(43) 2(9)
NT-proBNP, пг/мл	224,3±42,6*	1717,2±313,8
СГСІ з правої сторони	7,60±0,25	7,55±0,24
СГСІ з лівої сторони	7,80±0,25	7,69±0,21
Середній тиск ЛА, мм рт. ст.	49,3±1,6	54,6±2,7
Тиск у ПП, мм рт. ст.	5,0±0,2*	9,2±0,9
ТЗЛА, мм рт. ст.	6,5±0,1	8,5±0,5
ХОК, л/хв	4,27±0,08	4,57±0,18
СІ, л/хв/м²	2,75±0,09	2,60±0,14
ЛСО, дін×с×см$^{-5}$ /ОВ	915,5±25,3/11,4±0,3	899,6±59,4/11,3±0,7
SvO_2, %	81,1±0,4*	65,6±1,5
SaO_2, %	99,3±0,04	96,4±0,4

Примітки: * – достовірність (P<0,05) різниці показників між пацієнтами з позитивним та негативним ВРТ.

Але при цьому, відомі прогностичні маркери були достовірно кращими у пацієнтів з позитивним ВРТ. А саме, рівень NT-proBNP був

достовірно нижче у пацієнтів з позитивним ВРТ (224,3±42,6 пг/мл проти 1717,2±313,8 пг/мл, p<0,001), також у них не відмічалось підвищення тиску у ПП (5,0±0,2 мм рт. ст. проти 9,2±0,9 мм рт. ст., p<0,001) та був достатнім рівень SvO_2 (81,1±0,4 % проти 65,6±1,5 %, p<0,001) (табл. 4.4).

При цьому інші гемодинамічні показникі, отримані при КПС, не відрізнялись між групами порівняння. ТЗЛА знаходився в межах нормальних значень: 6,5±0,1 мм рт. ст. проти 8,5±0,5 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння. ХОК та СІ були дещо знижені: 4,27±0,08 л/хв проти 4,57±0,18 л/хв та 2,75±0,09 л/хв/м² проти 2,60±0,14 л/хв/м², Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно. ЛСО був майже однаково підвищен у пацієнтів з різною реакцією вазореактивності (915,5±25,3/11,4±0,3 дін×с×$см^{-5}$ / ОВ проти 899,6±59,4/11,3±0,7 дін×с×$см^{-5}$ / ОВ, Р=НД між групами порівняння).

За оцінкою змін судин великого кола кровообігу пацієнти з позитивною та негативною реакцією вазореактивності не відрізнялись за рівнем СГСІ (з правої сторони 7,60±0,25 проти 7,55±0,24 та з лівої сторони 7,80±0,25 проти 7,69±0,21, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно) [164].

За даними нашого дослідження пацієнти ідіопатичною ЛАГ I-II ФК ВООЗ та позитивним ВРТ мали достовірно кращі результати прогностичних маркерів, ніж пацієнти III-IV ФК ВООЗ та негативним ВРТ, ці дані необхідно враховувати при виборі терапії та оцінці довготривалого прогнозу.

4.3. Порушення морфофункціонального стану серця та артерій у пацієнтів з та без синдрому Ейзенменгера

Метою цього розділу нашого дослідження стало порівняння показників морфофункціонального стану серця та артерій у пацієнтів з СЕ та без, а також інших прогностичних маркерів та толерантності до фізичного навантаження. СЕ – це хронічне захворювання з повільним прогресуванням.

Під СЕ мають на увазі поєднання незворотної високої ЛАГ зі скиданням крові справа наліво або з перехрестним скиданням, що спостерігається при ВВС, частіш за все при дефекті міжшлуночкової перетинки [57].

За даними літератури, пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, мають зниження толерантності до фізичних навантажень та погіршення ФМ [155]. В нашому дослідженні серед усіх пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, 55% хворих мали СЕ, що майже співпадає з європейськими даними [57]. Отримані результати в цілому характеризують структуру пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, в українській популяції серед дорослих.

Згідно цієї характеристики пацієнти з ВВС були поділені на 2 групи. Пацієнти з та без СЕ не відрізнялись за віком (36,9±1,6 року проти 34,9±2,6 року, Р=НД між групами порівняння), у більшості з них був третій ступінь підвищення тиску в ЛА та ІІІ ФК ВООЗ. Показники системної гемодинаміки достовірно не відрізнялись у пацієнтів з та без СЕ: рівень САТ/ДАТ був 112,8±2,2/72,8±1,9 мм рт. ст. проти 111,2±1,9/73,8±1,9 мм рт. ст., а ЧСС дорівнювала 71,4±3,0 уд/хв проти 74,0±2,3 уд/хв, Р=НД між групами порівняння для трьох показників, відповідно. Також рівень цСАТ в групах був майже однаковий (102,6±1,8 мм рт. ст. проти 101,1±2,2 мм рт. ст., Р=НД між групами порівняння).

Рівень гемоглобіну та сечової кислоти не відрізнявся між групами порівняння: 160,9±5,3 г/л проти 154,2±6,0 г/л та 339,5±24,2 мкмоль/л проти 304,3±21,7 мкмоль/л, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно). Рівень NT-proBNP також достовірно не відрізнявся між групами: 212,1±47,0 пг/мл проти 320,9±94,6 пг/мл, Р=НД між групами порівняння.

Показники швидкісного аналізу пульсової хвилі, а саме ШППХм та ШППХе, у пацієнтів з СЕ та без не відрізнялись (6,91±0,38 м/с проти 7,15±0,23 м/с та 7,06±0,36 м/с проти 7,59±0,49 м/с, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Загальна характеристика пацієнтів з та без синдрому Ейзенменгера

Показник	Хворі з СЕ, n=22	Хворі без СЕ, n=18
Вік, років	36,9±1,6	34,9±2,6
II ФК ВООЗ (%)	6 (27)	7 (39)
III ФК ВООЗ (%)	16 (73)	10 (56)
IV ФК ВООЗ (%)	-	1 (5)
Гемоглобін, г/л	160,9±5,3	154,2±6,0
Сечова кислота, мкмоль/л	339,5±24,2	304,3±21,7
NT-proBNP, пг/мл	212,1±47,0	320,9±94,6
цСАТ, мм рт. ст.	102,6±1,8	101,1±2,2
ШППХм, м/с	6,91±0,38	7,15±0,23
ШППХе, м/с	7,06±0,36	7,59±0,49
СГСІ з правої сторони	6,52±0,27	6,25±0,29
СГСІ з лівої сторони	6,55±0,26	6,71±0,49
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м	418,6±18,1	381,5±25,7
Оцінка задишки за Borg, балів	3,8±0,4	3,7±0,3
Площа ПП, см²	18,8±1,5	22,2±1,8
Товщина стінки ПШ, см	0,99±0,06*	0,69±0,05
S’ ПШ, см/с	10,5±0,6	10,9±0,6
TAPSE, мм	16,5±0,8	16,7±1,2
НПВ, см	1,80±0,05	1,90±0,05
СТЛА, мм рт. ст.	101,6±3,6	99,5±8,1
ЛА, см	3,0±0,2	3,2±0,1

Примітки: * - достовірність (P<0,05) різниці показників між пацієнтами з та без СЕ.

Так само не було найдено достовірної різниці між показником жорсткості артеріальної стінки – СГСІ (з правої сторони 6,52±0,27 проти

6,25±0,29 та з лівої сторони 6,55±0,26 проти 6,71±0,49, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно).

Дистанція тесту 6-ти хвилинної ходьби та оцінка задишки за Borg достовірно не відрізнялась (418,6±18,1 м проти 381,5±25,7 м та 3,8±0,4 балів проти 3,7±0,3 балів, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно).

Аналізуючи показники, які були отримані при ЕХОКС, можливо зробити висновок, що площа ПП була збільшена в обох групах (18,8±1,5 см² проти 22,2±1,8 см², Р=НД між групами порівняння), а показники систолічної функції ПШ – TAPSE та S' були знижені (16,5±0,8 мм проти 16,7±1,2 мм та 10,5±0,6 см/с проти 10,9±0,6 см/с, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно). Діаметр ЛА та НПВ також не відрізнялись в групах пацієнтів з та без СЕ (3,0±0,2 см проти 3,2±0,1 см та 1,80±0,05 см проти 1,90±0,05 см, Р=НД між групами порівняння для обох показників, відповідно).

Лише рівень гіпертрофії ПШ був більш виражений у пацієнтів з СЕ (0,99±0,06 см проти 0,69±0,05 см, $p<0,05$), що відповідає особливостям внутрішньосерцевої гемодинаміки та характеризується значною перевагою ЛСО над системним судинним опором.

Отже, отримані нами результати свідчать о розповсюдженості СЕ серед пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, в українській популяції та пояснюють ехокардіографічні відмінності пацієнтів з СЕ гемодинамічними особливостями.

4.4. Дисперсійний та кореляційний аналізи прогностичних маркерів у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією різних вікових категорій та з різним клінічним перебігом

Для кращого розуміння отриманих результатів, нами був проведений дисперсійний аналіз прогностичних маркерів у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ різних вікових груп та з різним клінічним перебігом. Пацієнти були

розділені за віком на десятиріччя: до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 50 років, від 51 до 60 років, від 61 до 70 років.

Стандартом діагностики при ідіопатичній ЛАГ згідно сучасних рекомендацій [56] є визначення рівня NT-proBNP. На даний час він набув широкого розповсюдження та використовується при первинній діагностиці та подальшому динамічному спостереження пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. Необхідність визначення NT-proBNP обумовлена діагностичною точністю та високою прогностичною здатністю цього маркера [146]. Згідно останніх рекомендацій для хворих на ідіопатичну ЛАГ існують референтні значення цього маркеру при оцінці ризику, а саме, низький ризик – менше 300 пг/мл, середній – 300-1400 пг/мл, високий – більше 1400 пг/мл.

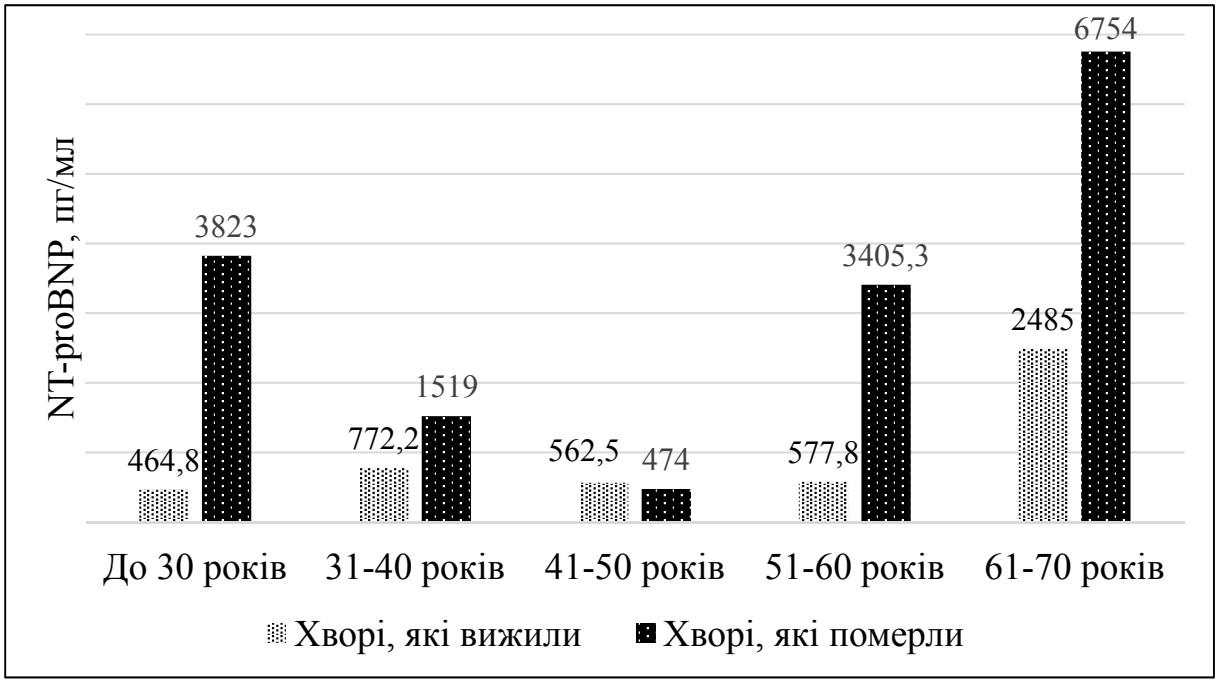


Рис. 4.1 Дисперсійний аналіз результатів NT-proBNP різних вікових категорій з різним клінічним перебігом

Особливо звертає на себе увагу рівень NT-proBNP, який перевищує 1400 пг/мл, тому що ризик смерті перевищує 10% за 1 рік. Згідно останніх даних лише рівень NT-proBNP, серед неінвазивних параметрів, є незалежним предиктором смертності [19, 33]. За результатами даного

дисперсійного аналізу, можливо зробити висновки, що пацієнти, які померли, майже у всіх вікових групах мали значно підвищений рівень NT-proBNP та він був не менш як у 2 рази вище в порівнянні з пацієнтами, які вижили. Звертає на себе увагу, що у пацієнтів похилого віку з різними кінцевими точками спостерігався найвищий рівень NT-proBNP серед усіх вікових груп (рис. 4.1).

Враховуючи дані проведеного аналізу, при оцінці цього прогностичного маркеру у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ необхідно звертати увагу на вік пацієнта.

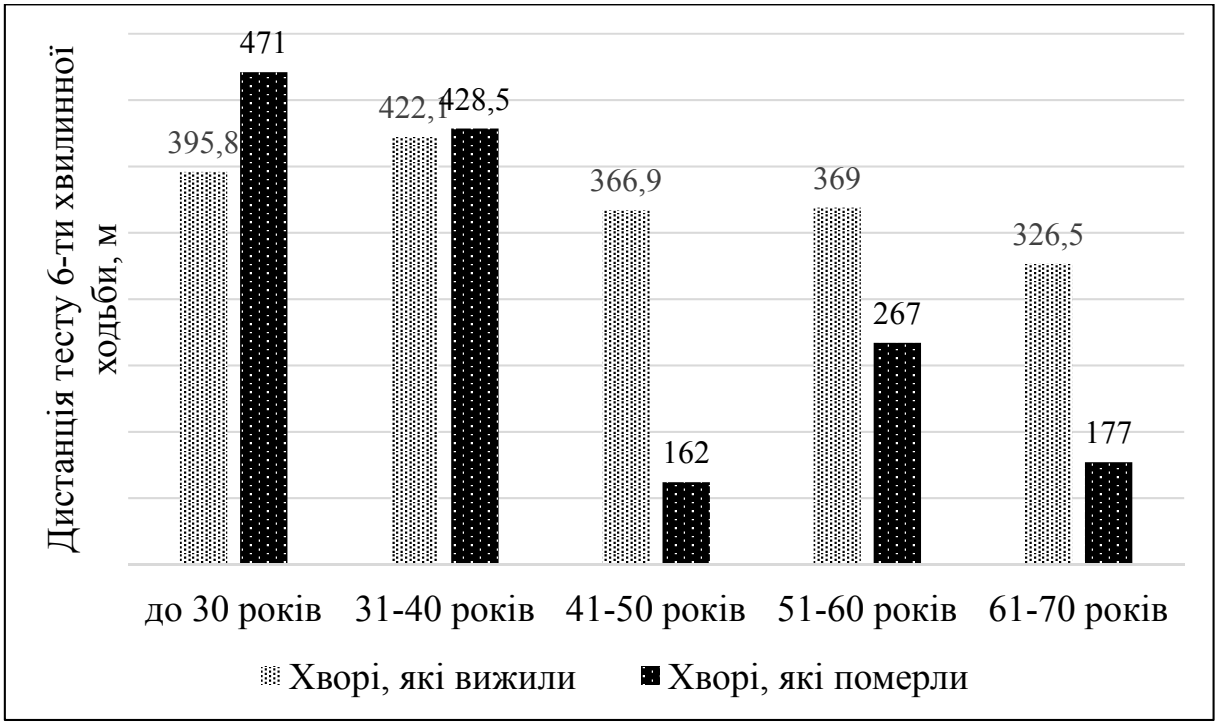


Рис. 4.2 Дисперсійний аналіз результатів тесту 6-ти хвилинної ходьби пацієнтів різних вікових категорій з різним клінічним перебігом

Толерантність до фізичних навантажень та рівень ФМ є основною характеристикою пацієнтів з ЛАГ. В даний час тест 6-ти хвилинної ходьби широко використовують для оцінки фізичних можливостей пацієнтів з ЛАГ. Варто зазначити, що результати тесту 6-ти хвилинної ходьби є первинною кінцевою точкою більшості рандомізованих клінічних досліджень таких

хворих. Використання цього тесту має багато переваг: недорогий об’єктивний стандартизований тест, який добре переноситься хворими. Крім того, він має прогностичне значення та є прогностичним маркером. В останніх рекомендаціях визначен поріг більше 440 метрів, враховуючи отримані результати на самій великій когорті пацієнтів з ЛАГ в даний час [25]. Згідно проведеному Macchia et al. метааналізу 16 рандомізованих клінічних досліджень, який включив більше 2000 пацієнтів, граничне значення дистанції під час тесту 6-ти хвилинної ходьби, яке використовується для прогнозу виживання, становить 330 м [106].

Результати дисперсійного аналізу демонструють, що результати тесту 6-ти хвилинної ходьби у пацієнтів після 40 років, які померли, були менше 330 м, а у пацієнтів молодого віку отриманий добрий результат пояснюється компенсаторними механізмами. При цьому, пацієнти з ідіопатичною ЛАГ, які вижили, окрім пацієнтів похилого віку, мали задовільний результат, тобто пройшли дистанцію більше 330 м за 6 хвилин (рис. 4.2).

Не дивлячись на існуючий прогрес в питанні діагностики та спостереженні за хворими з ЛАГ, ЕХОКС залишається важливим методом комплексної оцінки довготривалого прогнозу. Так, площа ПП також є прогностичним маркером при оцінці ризику. Згідно отриманих нами даних, площа ПП в усіх вікових групах була вище порогових значень, що свідчить про важкість пацієнтів та поганому довготривалому прогнозі. За даними останніх рекомендацій для хворих на ідіопатичну ЛАГ існують референтні значення цього маркеру при оцінці ризику, а саме, низький ризик – менше 18 см², середній – 18-26 см², високий – більше 26 см². Звертає на себе увагу відсутність нормальних показників, навіть у пацієнтів молодого віку, а також переважна кількість пацієнтів з показником площі більше 26 см², що свідчить про високий ризик 1-річної смертності (рис. 4.3).

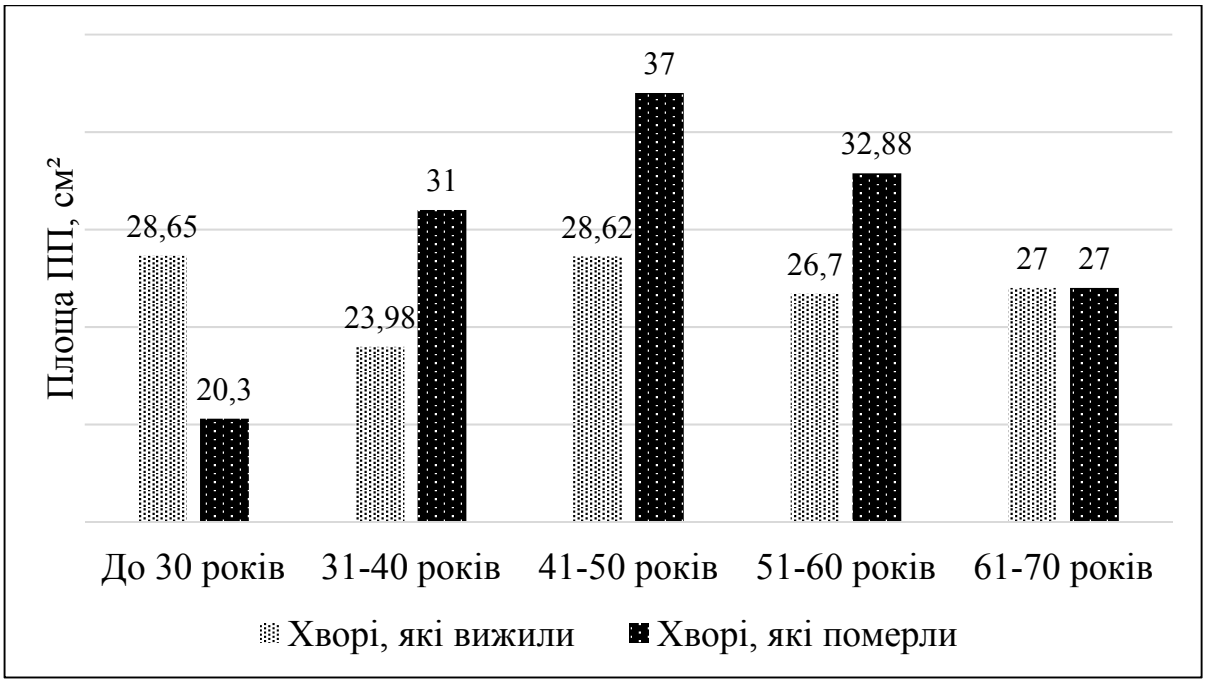


Рис. 4.3 Дисперсійний аналіз показника площі ПП за даними ЕхоКС у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій з різним клінічним перебігом

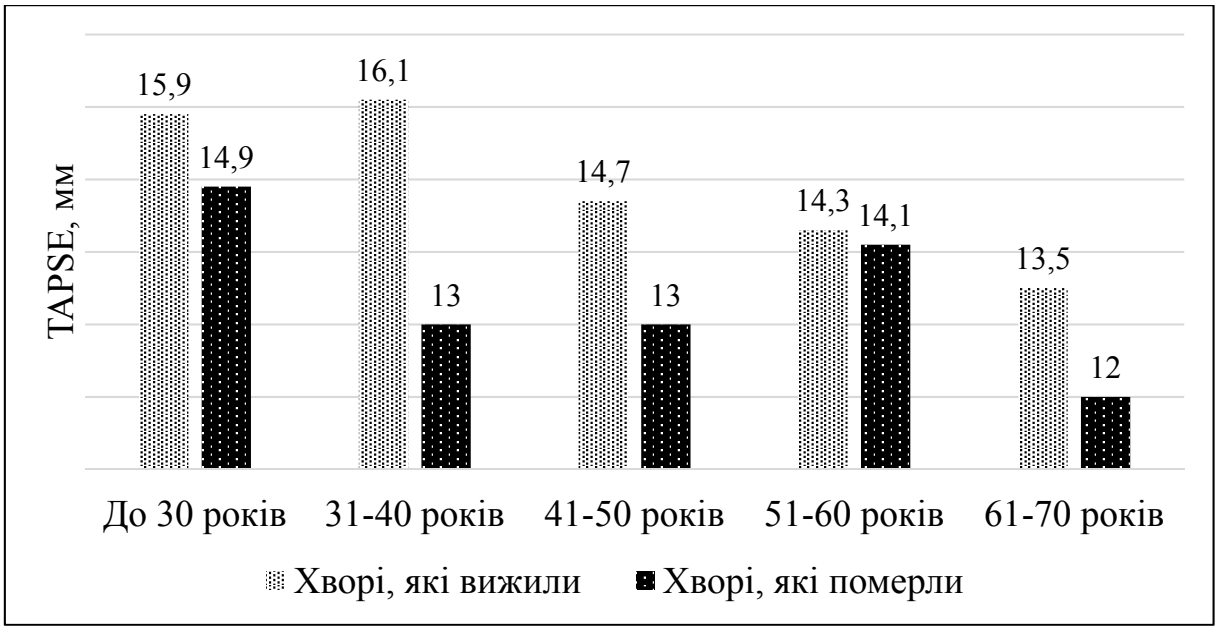


Рис. 4.4 Дисперсійний аналіз показника TAPSE за даними ЕхоКС у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій з різним клінічним перебігом

Оскільки функція ПШ є вирішальним фактором толерантності до фізичного навантаження, рівень TAPSE відіграє важливу роль в його оцінці. Так, за даними деяких дослідників, кожне зниження TAPSE на 1 мм від норми (18 мм), підвищує ризик смерті на 17%, який зберігається навіть після

корекції на інші гемодинамічні та ехокардіографічні показники [52]. У пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, які вижили, в усіх вікових групах рівень TAPSE був вище в порівнянні з пацієнтами того ж віку, які померли (рис. 4.4).

Згідно з результатами нашого дослідження СГСІ був вище у пацієнтів, які за 3-річний період спостереження померли, у кожній віковій групі. Це свідчить про ураження не лише системи легеневих артерій, а й судин великого кола кровообігу, незалежно від віку пацієнта. Враховуючи отримані дані, було вирішено додатково провести кореляційний аналіз між рівнем СГСІ та іншими прогностичними індикаторами, які відповідають за смертність (рис. 4.5 та рис. 4.6).

Рівень СГСІ достовірно корелював з рівнем NT-proBNP, навіть після внесення поправки на рівень середнього тиску в ЛА за результатами КПС (ß=0,342, p=0,04), що доповнює індивідуальну характеристику стану серцево-судинної системи у хворих на ідіопатичну ЛАГ.

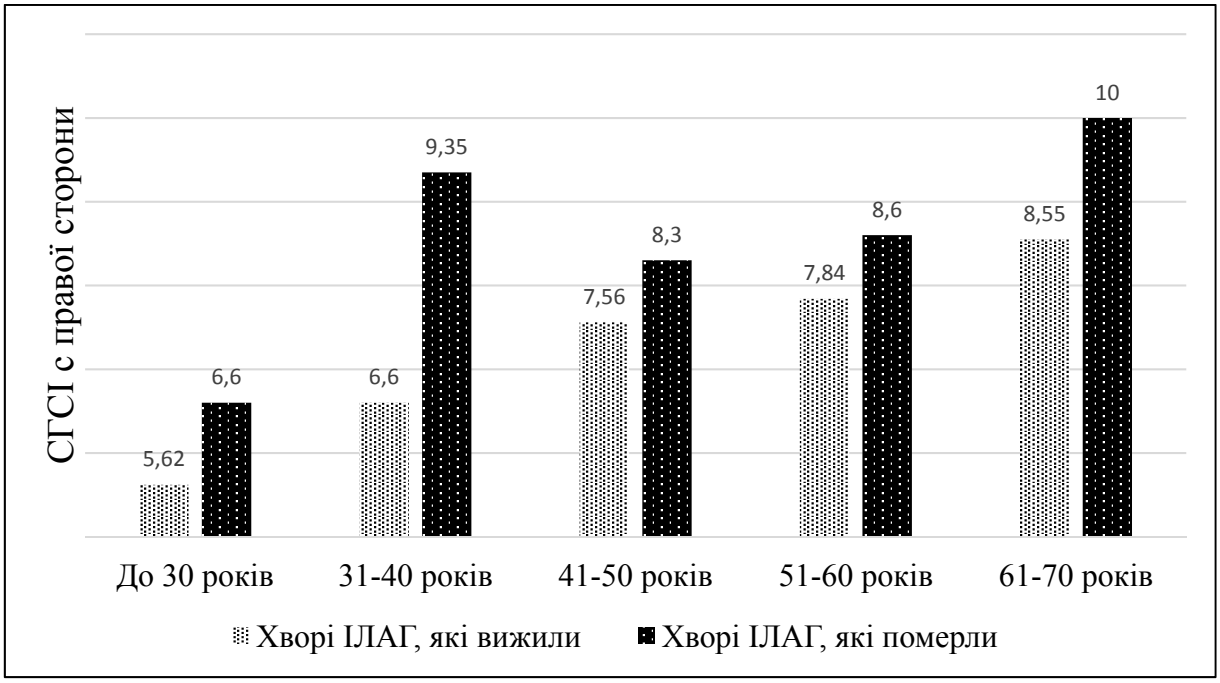


Рис. 4.5 Дисперсійний аналіз СГСІ з правої сторони у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій з різним клінічним перебігом

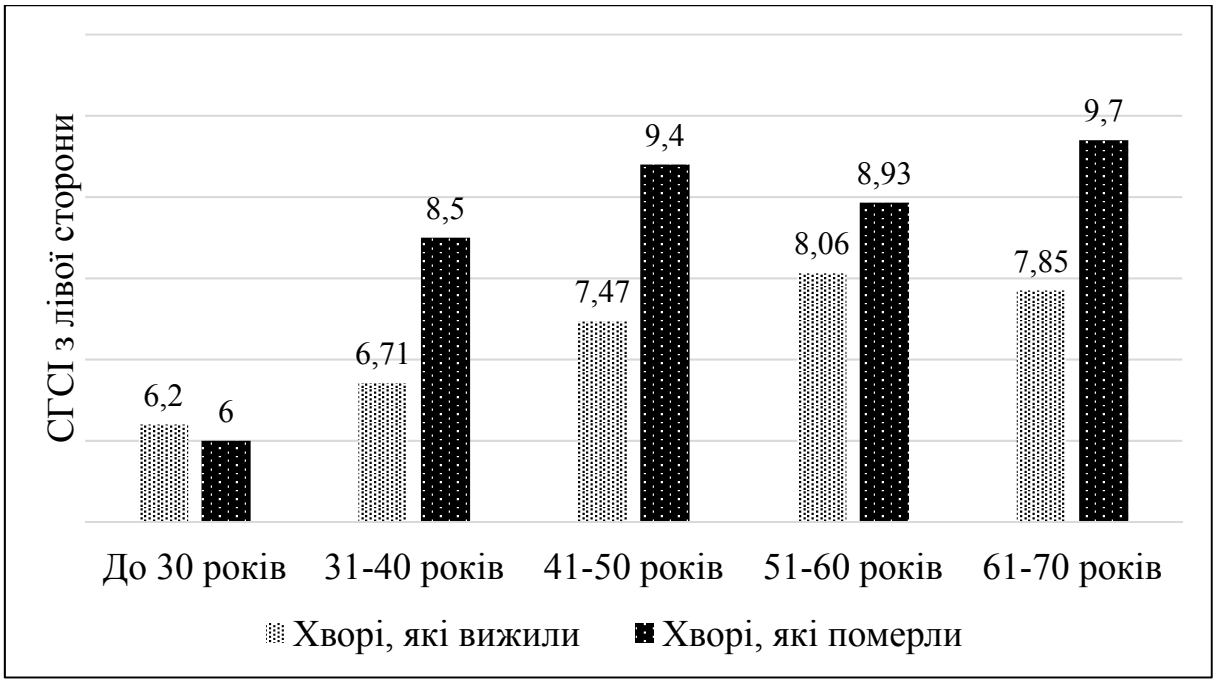


Рис. 4.6 Дисперсійний аналіз СГСІ з лівої сторони у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій з різними кінцевими точками

Нами також був проведен кореляційний аналіз залежності рівня СГСІ та NT-proBNP, результату 6-ти хвилинної ходьби та TAPSE у групі хворих ідіопатичною ЛАГ жіночої статі (n=37). Виявлен кореляційний зв'язок між СГСІ з правої та лівої сторони та рівнем NT-proBNP (r=0,56 та r=0,56, p<0,05), дистанцією 6-ти хвилинної ходьби (r=-0,42 та r=-0,51, p<0,05) та рівнем TAPSE (r=-0,56 та r=-0,57, p<0,05).

В ході проведеного кореляційного аналізу між показником СГСІ та гемодинамічними показниками (САТ, ДАТ, середній тиск в ЛА, середній тиск у ПП, СІ, ЛСО) достатньої сили кореляційних зв'язків не виявлено (r-0,04 та -0,10; 0,10 та 0,08; -0,33 та -0,25; 0,15 та 0,22; -0,22 та -0,18; 0,02 та -0,02; відповідно, p<0,05).

При цьому у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ чоловічої статі (n=8) проведення цього аналізу показало дещо інші результати. А саме, виявлен кореляційний зв'язок між СГСІ з правої та лівої сторони та рівнем NT-proBNP (r=-0,51 та r=-0,71, p<0,05), дистанцією 6-ти хвилинної ходьби (r=0,52 та r=0,39, p<0,05). При цьому між СГСІ та гемодинамічними показниками (САТ, ДАТ, середній тиск в ЛА, середній тиск у ПП, СІ, ЛСО)

достатньої сили кореляційних зв'язків не виявлено (r 0,28 та 0,46; 0,15 та 0,38; 0,01 та 0,09; 0,16 та 0,17; 0,48 та 0,42; -0,49 та -0,44; відповідно, $p<0,05$).

Таким чином, враховуючи отримані дані дисперсійного та кореляційного аналізів, можливо зробити висновок, що в оцінці прогнозу хворих на ідіопатичну ЛАГ, крім відомих прогностичних маркерів, рекомендовано враховувати вік пацієнта та рівень СГСІ, який достовірно корелює з рівнем NT-proBNP.

4.5. Зміни показників, які розглядаються як маркери прогнозу, у хворих ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією різних вікових категорій

Враховуючи, вже отримані дані дисперсійного аналізу, було вирішено додатково розглянути зміни показників, які розглядаються як маркери прогнозу, в залежності від віку. Результати сучасних довготривалих досліджень пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ підкреслюють важливість віку, як прогностичного маркера, в доповнення до існуючих алгоритмів оцінки ризику [75, 76].

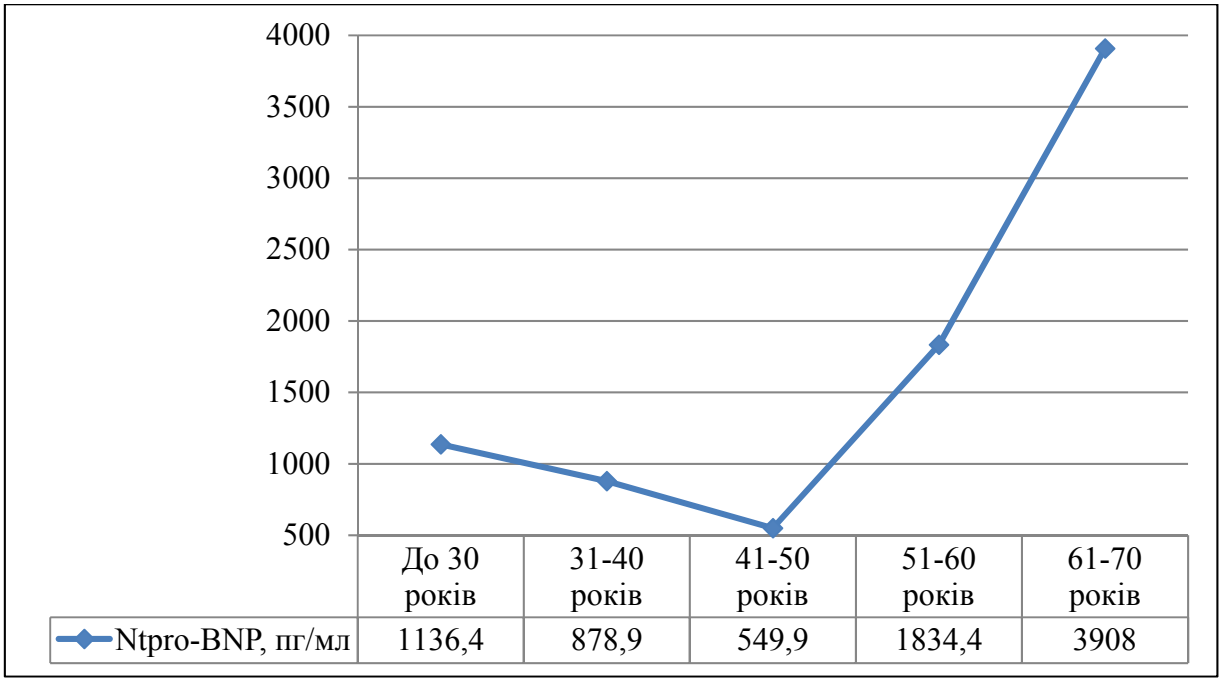
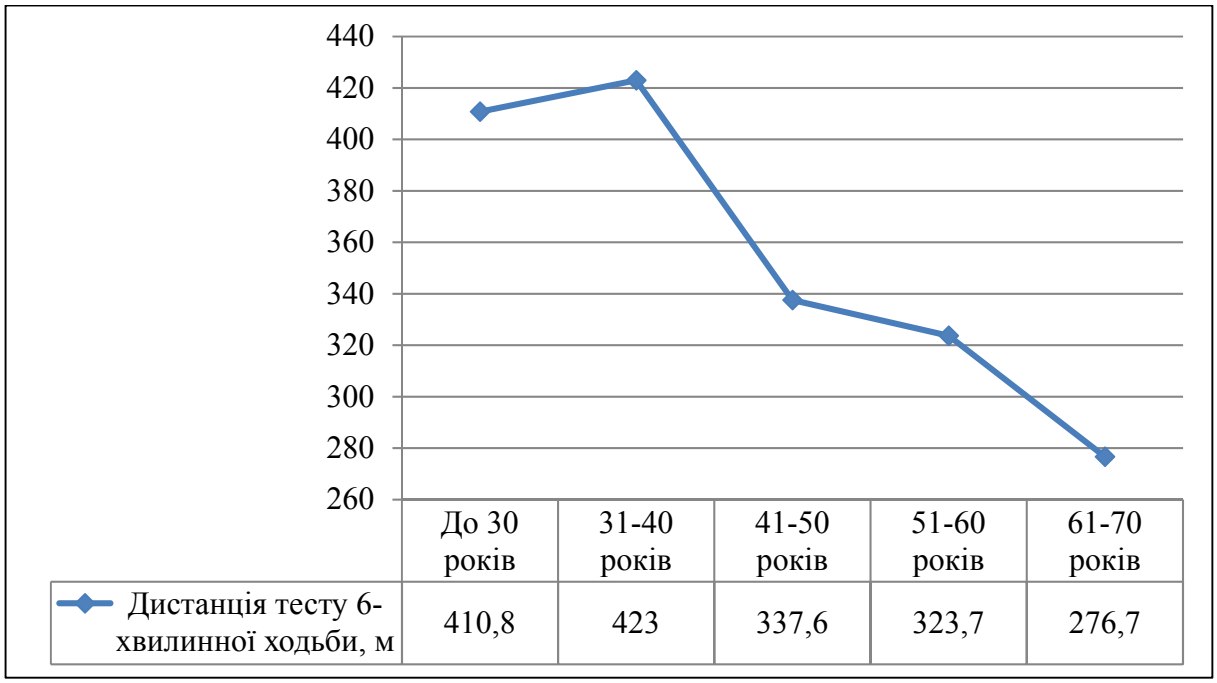


Рис. 4.7 Результати показника NT-proBNP у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій

У пацієнтів усіх вікових категорій рівень NT-proBNP знаходився за межами нормальних значень (>125пг/мл), що свідчить о перевантаженні об’ємом або тиском, у нашому випадку, правих відділів серця. Цей показник був достовірно вищий у пацієнтів старшої вікової категорії (61-70 років) в порівнянні з іншими віковими категоріями ($p<0,05$) (рис. 4.7).

На даний час, тест 6-ти хвилинної ходьби залишається самим розповсюдженим тестом з фізичним навантаженням в Центрах легеневої гіпертензії, враховуючи легкість і швидкість виконання та відсутність необхідності дорогого устаткування для його проведення. Хоча результати мають інтерпретувати з урахуванням клінічної картини, статі, віку, супутніх захворювань, прогностичну значимість мають лише абсолютні значення. Хоча деяки дослідники вважають, що додаткове вимірювання сатурації кисню в периферійній крові та підрахунок ЧСС може підвищувати прогностичну значимість цього дослідження.

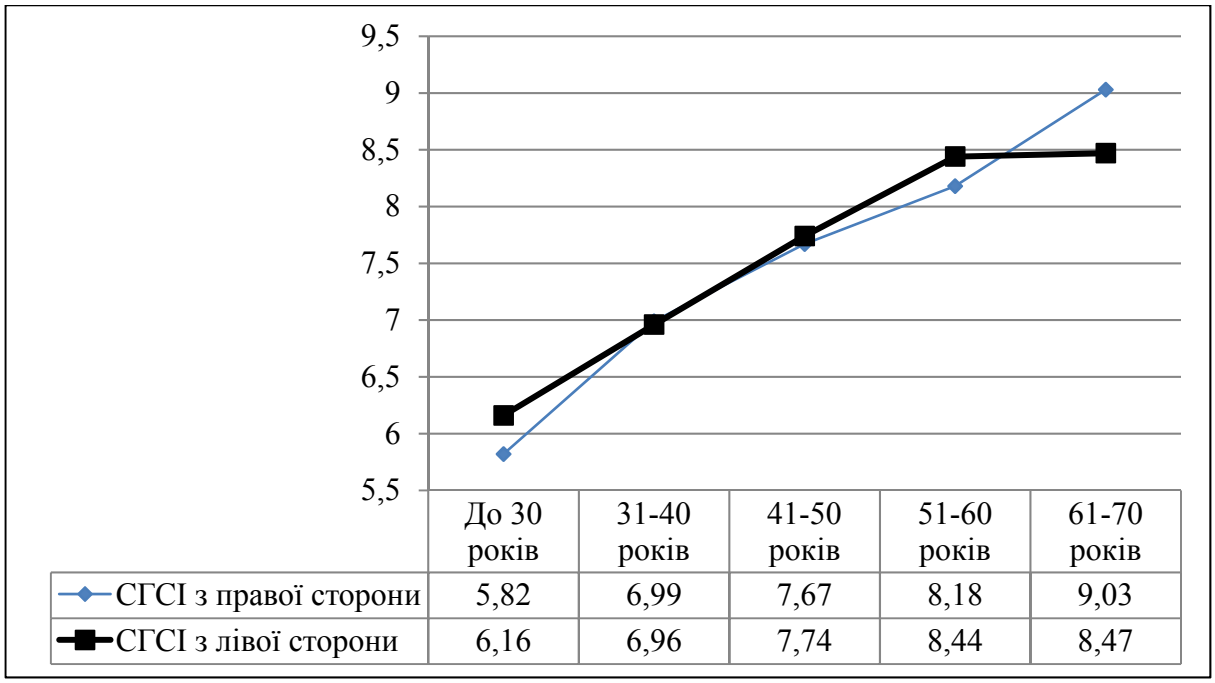


	До 30 років	31-40 років	41-50 років	51-60 років	61-70 років
Дистанція тесту 6-хвилинної ходьби, м	410,8	423	337,6	323,7	276,7

Рис. 4.8 Результати тесту 6-ти хвилинної ходьби у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ різних вікових категорій

За нашими даними пацієнти більш старших вікових категорій (51-60 років та 61-70 років) виконали тест 6-хвилинної ходьби з результатом менше порогового значення (330м), що достовірно менше результатів більш молодої категорії пацієнтів (до 30 та 31-40 років) ($p<0,05$), фізичні можливості яких можливо обгрунтувати компенсаторними механізмами молодого віку (рис. 4.8).

За результатами нашого дослідження кожне десятиріччя у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ рівень СГСІ збільшувався в середньому на 0,7 (рис. 4.9). Згідно даних літератури, такі ж дані були отримані Японськими дослідниками на більше ніж 30 тисячах добровольців віком від 20 до 74 років, які також були поділені в групи дослідження по віку [141].



	До 30 років	31-40 років	41-50 років	51-60 років	61-70 років
СГСІ з правої сторони	5,82	6,99	7,67	8,18	9,03
СГСІ з лівої сторони	6,16	6,96	7,74	8,44	8,47

Рис. 4.9 СГСІ з обох сторін у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ в залежності від вікової категорії

Таким чином, для комплексного підходу при оцінці ризику та довготривалого прогнозу у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, можливо рекомендувати враховувати вік пацієнта наряду з іншими предикторами.

Основні положення розділу висвітлені в наступних публікаціях здобувача:

1. Sirenko Yu. M., Zhyvylo I. O., Sirenko O. Yu. Right heart catheterization for hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т.21. №4 (84). С. 114-119. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, провела повне обстеження, в тому числі з використанням сучасних інвазивних методів діагностики ЛАГ, зробила аналіз отриманих даних та виконала статистичну обробку, написала статтю та підготувала її до друку).

2. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Живило І. О., Крушинська Н. А., Сіренко О.Ю., Даниленко О. О. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію. *Серце і судини.* 2016. №4. С. 23-29. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, самостійно проводила обстеження, спільно з керівником проводила катетеризацію правих відділів серця, виконувала статистичну обробку результатів дослідження, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

3. Живило І. О., Радченко Г. Д., Сіренко Ю. М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності? *Український кардіологічний журнал.* 2016. №1. С. 41-46. (Здобувач визначила ознаки захворювання при внесенні хворих до одноцентрового реєстру, самостійно обстежувала хворих на легеневу гіпертензію та виконувала статистичну обробку отриманих даних, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

4. Zhyvylo I., Titov Ye., Radchenko G., Sirenko Yu. Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 06 risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 179.

(Автором проведений відбір груп порівняння, оцінені функціональні можливості пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та їх кінцеві точки, проведен статистичний аналіз отриманих результатів, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Ідіопатична ЛАГ відноситься до рідкісних захворювань. Згідно даних Orphanet, поширеність ЛАГ у всіх її формах оцінюється приблизно на 1/67000. Серед пацієнтів с ідіопатичною ЛАГ удвічі частіше зустрічаються жінки. Захворювання діагностують в середньому у 40-річному віці [87, 127, 129]. Ідіопатична ЛАГ виникає в результаті ремоделювання дрібних ЛА за невідомими причинами. Ці зміни характеризуються судинною обструкцією, що приводить до поступового збільшення судинного опору. Збільшується навантаження на ПШ та, як наслідок, призводить до правошлуночкової недостатності.

Істинна захворюваність і смертність від ЛАГ в Україні на поточний момент невідомі. За даними європейських регістрів поширеність ЛАГ складає приблизно від 15 до 50 випадків на мільйон чоловік [47, 59, 87, 127, 129].

Відомо, що розвиток та прогресування ЛАГ пов’язано з патологічною активацією вазоконстрикторних та прозапальних систем, локальним порушенням згортання крові, мікротромбоутворенням, ростом та проліферацією елементів судинної стінки, наслідком чого є ремоделювання стінок артерій малого кола кровообігу [58]. Порівняння патологічних процесів ураження судинної стінки при ЛАГ та системній АГ демонструє подібність основних механізмів: активація ренін-ангіотензинової та альдостеронової систем, системи цитокінів та інших прозапальних субстанцій, пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту, активація ендотелінів та багато інших.

Зрозуміло, що при замкненій системі циркуляції крові, значно збільшений вміст вазоактивних субстанцій, внаслідок активного процесу в легеневих судинах, не може не викликати патологічних змін в судинах великого кола кровообігу. Відповідно, у хворих на ЛАГ повинні спостерігатися зміни магістральних артерій, подібні до тих, що спостерігаються при АГ, артеріосклерозі та, можливо, атеросклерозі.

Наслідком ураження артерій великого кола кровообігу при ЛАГ може стати погіршення умов функціонування і без того скомпроментованого лівого шлуночка та додаткове погіршення органного кровотоку, що, безумовно, буде знижувати ФМ пацієнтів та сприяти прогресуванню серцевої недостатності.

У відповідь на певні подразники, кількість ендотеліальних клітин збільшується, утворюючи плексіформні ураження. Вони складаються з ендотеліальних клітин, білків і фібробластів, та значно зменшують судинний просвіт [72]. До сих пір залишаються невідомими стимули, які сприяють проліферації ендотелію. Проліферація інтіми та медії призводить до поступової обструкції ЛА та є основним елементом в патогенезі ЛАГ. Вазоконстрикція, ремоделювання і тромбоз – фактори, які підвищують ЛСО при ЛАГ [49].

Згідно сучасних уявлень, ендотелій – не лише шар клітин, який вистилає всі кровоносні судини, але й самий великий ендокринний орган в організмі людини [10]. Ендотелій – це сукупність клітин зі значною метаболічною активністю, яка відіграє надважливу роль в регуляції судинного тонусу, згортання крові, гемостатичного балансу [2]. Ендотелій також приймає участь в продукції та метаболізмі різних біологічно активних речовин. Так, ендотелін-1, ендотелін-3, ангіотензин-II, тромбоксан-А2, катехоламіни, серотонін, лейкотрієни, асиметричний диметиларгінін, вазопресин – вазоактивні речовини, які синтезуються в ендотелії судин та мають вазоконстрикторні властивості. А такі речовини, як оксид азоту, простациклін, натрійуретичний пептид, ендотеліальний гіперполяризуючий фактор, гістамін, ацетилхолін, аденозин та інші відносяться до вазодилятаторів [35, 49, 74].

Ендотеліни – біологічно активні пептиди, які є одними з найбільш потужних вазоактивних речовин. При пошкодженні судинний ендотелій виділяє велику кількість ендотелінів, як наслідок, виникає вазоконстрикція.

Головний механізм дії ендотелінів полягає в підвищенні концентрації іонів кальцію в цитоплазмі гладком'язових кліток судин, стимуляції усіх етапів гемостазу, вазоконстрикції, потовщенні стінки судин та зменшенні їх діаметру. Велика кількість ендотелінів призводить до значних змін системної гемодинаміки: ригідності судинної стінки, уповільненню ЧСС, зниженню УО серця, підвищенню судинного опору у великому (на 50%) та малому (на 130%) колах кровообігу.

Існують докази впливу ендотеліну-1 на деякі патологічні процеси, а саме, легенева та системна гіпертензія, атеросклероз, порушення ритму серця [64, 148].

З літератури відомо, що зміни в системі синтеза оксида азоту та пригнічення NO-сінтази, є одними з найбільш значущих наслідків ураження судинного ендотелію при ЛАГ, АГ, атеросклерозі [3, 121]. Ендотеліальна дисфункція, яка виникає, сприяє вазоконстрикції, проліферації гладком'язових кліток судин, посиленню адгезії та агрегації тромбоцитів, та як наслідок, тромбоутворенню в судинах [14].

Доведено, що фактори ризику негативно впливають на ендотелій судин [54]. Якщо ці фактори (запалення, гіпоксія, гемодинамічне навантаження, різні інтоксикації) тривало впливають на судинний ендотелій, виникає порушення його функцій. У відповідь на звичайні стимули виникає вазоконстрикція, гіперпроліферація елементів судинної стінки, тромбоутворення [90]. Схожі дослідження особливостей ендотелію привели до розуміння патогенезу багатьох судинних захворювань, а саме, АГ, атеросклерозу, серцевої недостатності, ЛАГ та ін. Це сприяло виникненню особливого поняття – ендотеліальної дисфункції, яка об’єднує велику кількість порушень серцево-судинної системи в цілому [32].

Існуюча терапія ЛАГ враховує всі відомі патогенетичні варіанти розвитку захворювання. Ліки, які впливають на оксид азоту (інгібітори ФДЕ-5 та стимулятори розчинної гуанілатциклази), на простациклін (синтетичний аналог простацикліну PGI2 та селективний агоніст рецепторів

простацикліну), на ендотелін (неселективні та селективні антагоністи ендотелінових рецепторів).

Об’єктом дослідження стали 152 особи, які проходили амбулаторне або стаціонарне лікування в умовах відділення симптоматичних гіпертензій ДУ "ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д.Стражеска" Національної академії медичних наук України, або звернулись за медичною допомогою амбулаторно в поліклінічне відділення закладу: у 45 з них було діагностовано ідіопатичну ЛАГ (1-а група), у 40 хворих - ЛАГ, асоційовану з ВВС (2-а група), у 32 хворих – ГХ (3-я група) та 35 здорових людей контрольної групи (4-а група). Серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ було 37 жінок (82,2%) та 8 чоловіків (17,8%), серед пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, – 31 жінка (77,5%) та 9 чоловіків (22,5%), серед пацієнтів з ГХ - 20 жінок (62,5%) та 12 чоловіків (37,5%), серед пацієнтів контрольної групи - 28 жінок (80%) та 7 чоловіків (20%). Середній вік усіх пацієнтів склав 39,3±1,0 років. Середній вік пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ був 42,0±1,9 років, пацієнтів з ГХ – 41,7±2,2 років, пацієнтів контрольної групи – 37,4±2,1 років (Р=НД для різниці між групами). Пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, були дещо молодшими - 36,1±1,4 років.

Спочатку дослідження було сформовано групу хворих на ідіопатичну ЛАГ та з’ясовано, що в українській популяції вона має відомі специфічні демографічні характеристики, а саме молодий вік та переважно жіночу стать. За даними літератури такі демографічні параметри суттєво впливають на характеристики пружно-еластичних властивостей артерій. Тому при формуванні груп порівняння були враховані такі особливості основної групи.

У дослідження включали чоловіків та жінок віком від 18 років, яким був встановлений діагноз ЛАГ, що оцінено за даними вимірювання середнього тиску в ЛА (> 25 мм рт. ст.) у спокої, підтверджений відповідними анамнестичними та загальноклінічними даними, результатами інструментального та лабораторного обстеження, і які не мали

критеріїв виключення. Усі пацієнти особисто погодились брати участь у дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів з дослідження були порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, пароксизми шлуночкової або надшлуночкової тахікардії); порушення атріовентрикулярної провідності або синдром слабкості синусового вузла; інфаркт міокарда в анамнезі, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі; вагітність або лактація; декомпенсовані захворювання печінки (підвищення рівню аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази в 3 рази вище норми); цукровий діабет будь-якого ступеня важкості; хронічні обструктивні захворювання легень; бронхіальна астма; інфекційні захворювання; наявність онкологічної патології будь-якої локалізації; ожиріння з ІМТ > 35 кг/м²; синдром Рейно; симптомні ураження периферійних судин.

У контрольну групу увійшли 35 пацієнтів із нормальним рівнем АТ при офісному вимірюванні та за даними амбулаторного моніторування, та у яких в результаті лабораторної та інструментальної діагностики не встановлено ознак ураження органів-мішеней, а також не було вищенаведених критеріїв не включення в дане дослідження.

У ході дослідження були використані наступні методи: вимірювання маси тіла та зросту, вимірювання офісних САТ, ДАТ та ЧСС, біохімічне дослідження крові, визначення NT-proBNP в плазмі крові, тест шестихвилинної ходьби з оцінкою задишки за шкалою Borg, неінвазивне визначення цСАТ, визначення ШППХм та ШППХе, вимірювання СГСІ, ЕХОКС, КПС з визначенням гемодинамічних показників.

Серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ за даними КПС І ступінь легеневої гіпертензії було діагностовано у 4 хворих (9%), ІІ ступінь – у 21 пацієнта (47%), а ІІІ ступінь – у 20 пацієнтів (44%), що безперечно свідчить о важкості хворих.

Серед пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, I ступінь легеневої гіпертензії було діагностовано у 1 хворого (2,5%), II ступінь – у 5 пацієнтів (12,5%), а III ступінь – у 34 пацієнтів (85%), що свідчить о більш високих показниках тиску в ЛА у цієї групи.

Рівні офісного САТ, ДАТ та цСАТ були достовірно вищими у групі ГХ у порівнянні з іншими групами. Зрозуміло, що більш високий рівень САТ, ДАТ та цСАТ в групі ГХ обумовлений наявністю цієї патології. Достовірної різниці за рівнем ЧСС між групами порівняння виявлено не було. ЧСС знаходилась в межах нормальних значень в усіх групах.

Швидкісний аналіз пульсової хвилі, а саме визначення ШППХм та ШППХе, на даний час є «золотим стандартом» визначення пружно-еластичних властивостей артерій, але треба враховувати, що отримані результати корелюють з рівнем АТ [124, 125]. При проведенні аналізу отриманих показників швидкісного аналізу пульсової хвилі ШППХм була достовірно вищою у хворих на ГХ в порівнянні з іншими групами. ШППХм була на 21% вище у хворих на ГХ, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ, та на 32% вище, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС. ШППХе також була достовірно вищою у хворих на ГХ, в порівнянні з іншими групами. ШППХе була на 24% вище у хворих на ГХ, ніж у хворих з ідіопатичною ЛАГ, та на 36% вище, ніж у хворих з ЛАГ, асоційованою з ВВС. Частота виявлення ШППХе більше 10 м/с в групі хворих на ГХ зустрічалась у 77%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 20%, в групі ЛАГ, асоційованої з ВВС, та контрольній групі по 10%.

Більш високий рівень ШППХе у хворих на ГХ, ніж в інших групах, може бути зумовлений як мінімум 2 факторами: змінами пружно-еластичних властивостей аорти при ГХ та підвищеним рівнем системного АТ. В той же час, величина ШППХе та ШППХм у хворих на ідіопатичну ЛАГ була достовірно вище, ніж у здорових осіб та в групі хворих з ВВС, що може свідчити про певний ступінь погіршення пружно-еластичних

властивостей артерій великого кола кровообігу, навіть за відсутності підвищення системного АТ.

Отримані результати показників швидкісного аналізу пульсової хвилі у групі пацієнтів ГХ підтвердили світові дані. При цьому звертала на себе увагу достатньо стала тенденція стосовно підвищених показників ШППХе та ШППХм у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, на відміну від пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС.

Була поставлена мета вивчити жорсткість артерій у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ методом, який не залежить від рівня системного АТ. Сучасним методом оцінки істиної ригідності артеріальної стінки є визначення СГСІ.

Згідно даних аналізу дослідження рівень СГСІ з обох сторін у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, був на рівні показників пацієнтів з ГХ та на 18% вище, ніж в контрольній групі. КПІ з обох сторін знаходився в межах нормальних значень та не відрізнявся між групами порівняння. Це свідчить про наявність порушень пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з встановленим діагнозом ідіопатичної ЛАГ.

При покроковому аналізі було виявлено, що величина СГСІ більше 7,0 є пороговим значенням. Частота виявлення СГСІ більше 7,0 в групі хворих на ГХ зустрічалась у 64%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 60%. В групі пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, лише у кожного четвертого було виявлено підвищення СГСІ, а в групі контролю – у кожного восьмого.

В подальшому було вирішено вивчити ФМ пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. Толерантність до фізичного навантаження, яка оцінюється за результатами тесту 6-хвилинної ходьби, є незалежним прогностичним маркером серед неінвазивних параметрів [22, 79]. За даними дослідження Miyamoto S. на великій популяції пацієнтів з ЛАГ, граничне значення результату 6-ти хвилинної ходьби є 332 м [112]. Групою дослідників на чолі з Macchia A. був представлен 20-річний метааналіз (з 1985 по 2005 роки), та

визначена дистанція тесту 6-ти хвилинної ходьби у 330 м [106]. При цьому сучасні Європейські рекомендації взагалі рекомендують використовувати інші показники, а саме: менше 165 м, від 165 до 440 м, більше 440м [56].

Були підраховані результати нашого дослідження, та визначено, що пороговим значенням для пацієнтів ідіопатичною ЛАГ є 330 м. Тому, за цим показником усі пацієнти з ідіопатичною ЛАГ були поділені на 2 підгрупи: з незадовільними (< 330м за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) ФМ та задовільними (> 330м за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) ФМ. Показники системної гемодинаміки в обох підгрупах майже не відрізнялись. Так само показники вуглеводного, ліпідного та пуринового обмінів знаходились в межах нормальних значень. При цьому результати тесту 6-хвилинної ходьби та суб'єктивна оцінка задишки у пацієнтів першої підгрупи були достовірно гіршими в порівнянні з другою підгрупою.

Результати ЕХОКС показали, що площа ПП, діаметр ЛА, середній тиск в ЛА, товщина стінки ПШ, S' ПШ, а також ІЕ в систолу і діастолу достовірно не відрізнялись в підгрупах порівняння. Гемодинамічні показникі, які були отримані при КПС також не відрізнялись: ХОК та СІ були однаково знижені, а ЛСО значно підвищен у визначених підгрупах пацієнтів.

В цілому, за нашими даними пацієнти з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ мали достовірно вищий рівень NT-proBNP та індекс площі ПП з підвищенням тиску в ньому, достовірно нижче показник TAPSE та рівень SvO_2.

Результати вимірювання ШППХ по артеріям м'язевого та еластичного типів у пацієнтів обох підгруп достовірно не відрізнялись. При цьому, як і очікувалось, результат ШППХе та ШППХм у пацієнтів з ГХ був достовірно вищим, ніж у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ з різними ФМ.

Цікаво, що у пацієнтів з незадовільними ФМ істиний показник жорсткості артерій, а саме СГСІ, був достовірно вищим, ніж у пацієнтів із задовільними ФМ.

При порівнянні результатів вимірювання СГСІ у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними ФМ та у пацієнтів з ГХ, він виявився достовірно вищим у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. В той час, коли в підгрупі пацієнтів із задовільними ФМ рівень СГСІ не відрізнявся від групи хворих на ГХ. При цьому, індекс СГСІ в обох підгрупах пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ був вище в порівнянні з групою контролю та з пацієнтами ЛАГ, асоційованою з ВВС.

Таким чином, первинна гіпотеза дослідження, що у хворих ідіопатичною ЛАГ виникає порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу та той факт, що це може асоціюватися з погіршенням їх ФМ, знайшла своє підтвердження при аналізі отриманих даних.

В сучасних рекомендаціях з діагностики легеневої гіпертензії особлива увага приділяється оцінці довготривалого прогнозу з урахуванням анамнестичних, клінічних, лабораторних, інструментальних та гемодинамічних даних [56]. До анамнестичних даних можливо віднести наявність сінкопальних станів та швидкість прогресування симптоматики. До клінічних даних відносяться ознаки недостатності правих відділів серця та ФК ВООЗ, а також результати тесту 6-ти хвилинної ходьби. До показників лабораторних методів має відношення рівень NT-proBNP. До ехокардіографічних показників відносяться: площа ПП та наявність перикардіального ексудату. З гемодинамічних показників рекомендовано враховувати тиск у ПП, СІ та насичення змішаної венозної крові киснем [56].

За даними нашого дослідження при всебічній оцінці прогнозу та визначенні ризиків (оцінка ризику 1-річної смертності) у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ: низький ризик (<5%) був у 11 хворих (25%), середній ризик (5-10%) – у 19 пацієнтів (42%) та високий ризик (>10%) – у 15 пацієнтів (33%). За 3-річний період спостереження від серцево-легеневих причин (прогресування серцевої недостатності та раптової кардіальної

смерті) померло 10 пацієнтів середнього та високого ризику (22,2%), з них 3 чоловіка та 7 жінок. Вони сформували першу підгрупу порівняння. Другу підгрупу сформували 35 хворих (78,8%) з ідіопатичною ЛАГ, які вижили. Середній вік пацієнтів першої підгрупи достовірно не відрізнявся від віку пацієнтів другої підгрупи. Згідно сучасних досліджень, виживаємість пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ складає: протягом першого року – 87%, 3-х років – 75% та 5-ти років – 61%, що майже співпадає з даними нашого трирічного спостереження за пацієнтами. Співвідношенні чоловіків та жінок в підгрупі пацієнтів, які померли було 1:2,3, в групі пацієнтів, які вижили, 1:6. В обох групах переважали пацієнти III ФК ВООЗ.

В зв'язку з відсутністю єдиного параметру оцінки ризику, при уточненні прогнозу у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ необхідне проведення індивідуальної комплексної оцінки анамнестичних даних, а також даних клінічних, лабораторних та інструментальних методів дослідження.

Згідно даних дослідників Nagaya N. та Fijalkowska A. відомо, що до незалежних предикторів смертності при ЛАГ відноситься NT-proBNP [50, 113], який підвищується при навантаженні на ПШ та корелює з вираженістю його дисфункції та смертністю при ЛАГ. Його рівень у пацієнтів першої підгрупи був в 23 рази вище нормальних значень та в 4 рази вище, аніж в другій підгрупі. За даними Fijalkowska A. значущим пороговим рівнем NT-proBNP є показник у 1400 пг/мл [50]. За отриманими нами даними такий рівень спостерігався у більшості пацієнтів (70%), які померли, і лише у кожного десятого в підгрупі пацієнтів, які вижили.

За даними літератури гіперурікемія корелює з середнім тиском у ПП. Відомо, що у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ доволі часто зустрічається підвищений рівень сечової кислоти, при чому її рівень корелює зі смертністю та має схильність збільшуватись пропорційно важкості ЛАГ [24, 114]. Рівень сечової кислоти, як маркер тканинної гіпоксії, в першій підгрупі був достовірно вище, ніж в другій. В підгрупі пацієнтів, які померли за

період спостереження, гіперурікемія була діагностована у кожного другого, а в другій підгрупі лише у кожного п’ятого пацієнта.

Тест 6-ти хвилинної ходьби – доволі простий метод для встановлення функціональних порушень у пацієнтів з ЛАГ в даний час, а також при подальшому динамічному спостереженні. Його дані використовують не лише для оцінки прогнозу, а також для уточнення реакції на призначену специфічну терапію. Відомо, що рівень смертності у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ збільшується в 2,4 рази при результаті тесту 6-ти хвилинної ходьби менше 300 м [126]. Середні результати тесту 6-хвилинної ходьби у пацієнтів першої підгрупи були на 87 м (23%) менше, ніж у хворих, що вижили, але ступінь задишки з шкалою Borg не відрізнялась між підгрупами. Результати кожного другого пацієнта з підгрупи з несприятливим прогнозом були менше 300 м, а в підгріпі пацієнтів, які вижили, такий результат спостерігався лише у 17%, тобто у кожного шостого. При оцінці тесту 6-ти хвилинної ходьби рекомендовано враховувати рівень десатурації наприкінці дослідження. Існують дані, що зниження сатурації під час дослідження більш, ніж на 10%, збільшує ризик смерті у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ майже в 3 рази [126], але в нашому дослідженні не було виявлено такої залежності.

Отримані нами дані свідчать про зниження ФМ у пацієнтів з несприятливим клінічним перебігом. Такі пацієнти потребують ретельного підбору ефективної терапії, яка б покращувала якість життя та прогноз виживання.

Показник роботи ПШ за даними ЕХОКС, а саме TAPSE, був знижений в обох підгрупах. Це свідчить про порушення функціональних здібностей ПШ у пацієнтів обох підгруп. При цьому, в підгрупі пацієнтів, які померли, він був на 15% нижче, ніж в іншій. З цими даними може бути пов’язана частота прогресування серцевої недостатності за правошлуночковим типом. Важливий ехокардіографічний показник для оцінки ризику при ідіопатичній ЛАГ, а саме площа ПП в обох підгрупах

перевищувала нормальні значення, але в першій підгрупі він був достовірно вищим. Середні показники площі ПП в першій підгрупі майже в 2 рази перевищували допустимі значення, що також є одним з індикаторів високого ризику ускладнень (>10% 1-річної смертності) [56].

Серед усіх гемодинамічних показників, які були отримані під час КПС, та, які впливають на прогноз, важливим є середній тиск у ПП [56]. Середній тиск у ПП в другій підгрупі був більше 14 мм рт. ст., що також є одним з індикаторів високого ризику ускладнень (>10% 1-річної смертності). При цьому середній тиск в ЛА, ТЗЛА, ХОК, СІ не відрізнялись в підгрупах порівняння. Показник ЛСО не відрізнявся в обох підгрупах та був в майже 5 разів вище нормальних значень, що свідчить про виражені зміни та підвищену жорсткість легеневої артерії, але, за даними європейських дослідників, не впливає на ризик смертності. Оцінка газового складу крові з легеневої та стегнової артерії є необхідним дослідженням для пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, тому що деякі з них також впливають на прогноз. Насичення киснем змішаної венозної крові з ЛА є прогностичним маркером. За отриманими результатами, в першій підгрупі цей показник був достовірно нижче, ніж в другій підгрупі. Рівень парціального тиску вуглецю в артеріальній крові також має прогностичне значення для пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ [77]. Його низький рівень пов’язан зі зниженням легеневого кровотоку. В обох підгрупах спостереження цей показник був менше нормальних значень, але достовірно менше в першій підгрупі.

При майже однакових цифрах цСАТ в обох підгрупах, ШППХм була достовірно вищою в першій підгрупі, а ШППХе в підгрупах достовірно не відрізнялась. Аналіз досліджень показав, що індикатор рівня жорсткості артерій великого кола кровообігу у пацієнтів першої підгрупи був достовірно вищим в порівнянні з результатами другої підгрупи. В підгрупі пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, які померли з паріод спостереження, рівень СГСІ з обох сторін був достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ГХ. Отже, допускається використання СГСІ, як індикатора жорсткості артерій

великого кола кровообігу, у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ в індивідуальній комплексній оцінці довготривалого прогнозу, додатково до всіх відомих показників ризику смертності.

Таким чином, проведений нами аналіз дозволяє підвести ітог, щодо оцінки стандартних прогностичних критеріїв у пацієнтів з різним клінічним перебігом. Результати маркерів, які впливають на прогноз, у підгрупи пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, які померли, достовірно відрізнялись від підгрупи тих, хто вижив. При аналізі ступеню ураження артерій великого кола кровообігу за величиною СГСІ, була так само отримана достовірна різниця, яка свідчить про наявність у таких хворих (з несприятливим прогнозом) ознак ураження артерій великого кола кровообігу.

Враховуючи, що СГСІ – сучасний неінвазивний метод діагностики ригідності артеріальної стінки, а результати його проведення не залежать від рівня системного АТ та оператора, то отримані нами результати свідчать про необхідність рекомендувати його проведення у хворих ідіопатичною ЛАГ для неінвазивної оцінки прогнозу виживання наряду з усіма відомими на даний час маркерами прогнозу при первинному візиті та при подальшому динамічному спостереженні.

При порівнянні даних груп пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з ВВС, виявилось, що в обох групах переважали пацієнти ІІІ ФК ВООЗ, при цьому середні значення креатиніну, білірубіну та сечової кислоти знаходились в межах нормальних значень. Але специфічний прогностичний маркер NT-proBNP був у 5 разів вище у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, ніж у пацієнтів з ВВС, та в 10 раз вище нормальних порогових значень. Це свідчить про те, що рівень NT-proBNP бажано оцінювати у пацієнтів з різними формами ЛАГ. При цьому, толерантність до фізичного навантаження за результатами тесту 6-ти хвилинної ходьби та оцінка задишки за шкалою Borg була на однаковому рівні в обох групах.

Враховуючи дані найбільш інформативного неінвазивного дослідження для уточнення розмірів порожнин серця, ЛА та НПВ, оцінки

систолічної функції ПШ та рівня підвищення СТЛА, а саме, ЕХОКС, можливо зробити висновки, щодо більш вираженої дилятації ПП та розширення НПВ у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, та більш вираженої гіпертрофії ПШ у пацієнтів з ВВС, що можливо пояснити особливостями внутрішньосерцевої гемодинаміки у визначених груп порівняння. При цьому, поздовжній та поперечний розміри ПШ не відрізнялись між пацієнтами з різними формами ЛАГ, діаметр ЛА збільшен, а показники, які відповідають за систолічну функцію ПШ, були однаково знижені у пацієнтів обох груп порівняння.

Згідно світових даних, тривалість життя у дорослих пацієнтів після встановлення діагнозу ідіопатичною ЛАГ значно обмежена, в порівнянні з пацієнтами з ЛАГ, асоційованою з ВВС, які мають кращу виживаємість [30, 44]. Протягом трирічного періоду спостереження померло 10 (22,2%) пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, на відміну від пацієнтів з ВВС, де помер 1 пацієнт, що склало 2,5%. Відомі дані Європейського дослідження свідчать про виживання пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, протягом трирічного періоду знаходяться на рівні 77%, а показник пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ складає лише 35% [44, 95].

Отже, за результатами нашого дослідження, було виявлено, що пацієнти з ЛАГ, асоційованою з ВВС, мають більшу тривалість перебігу діагностованої ЛАГ, але при цьому значно кращий прогноз виживання, в порівнянні з пацієнтами ідіопатичною ЛАГ, що відповідає світовим даним. Оцінку довготривадого прогнозу необхідно проводити не лише у пацієнтів з ідіопатичною, а й з асоційованою з ВВС ЛАГ.

КПС не лише «золотий стандарт» діагностики легеневої гіпертензії, а також інформативний метод для оцінки гемодинамічних показників, результати якої мають бути інтерпретовані в контексті клінічної картини та інших даних візуалізації, а саме ЕХОКС та ангіопульмонографії. Було вирішено поділити пацієнтів на групи згідно їх ФК ВООЗ та порівняти гемодинамічні показники, отримані при КПС. СТЛА згідно даних КПС був

достовірно вище у пацієнтів III та IV ФК ВООЗ в порівнянні з пацієнтами I-II ФК ВООЗ, але на даний момент його не розглядають як показник, який треба враховувати при оцінці прогнозу смертності. За даними нашого дослідження в групі пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ середній рівень тиску у ПП пропорційно збільшувався на 6 мм рт. ст. при кожному збільшенні ФК ВООЗ. Цікаво, що середній рівень ХОК та СІ лише незначно зменшувався зі збільшенням ФК ВООЗ. При цьому базово підвищений середній рівень ЛСО до 10 ОВ у пацієнтів I-II ФК ВООЗ, збільшувався на 4 ОВ з підвищенням ФК, досягаючи 18 ОВ у пацієнтів IV ФК ВООЗ. За результатами досліджень рівень NT-proBNP був підвищен, незважаючи на рівень ФК ВООЗ, але у групі пацієнтів з I-II ФК ВООЗ він був достовірно нижче, ніж у пацієнтів III та IV ФК ВООЗ, відповідно. Так, в групі пацієнтів з III ФК ВООЗ його рівень був в майже 11 раз вище нормальних значень і в 3 рази вище результатів в групі пацієнтів з II ФК ВООЗ. Цікаво, що в групі пацієнтів з IV ФК ВООЗ він був в 25 раз вище нормальних порогових значень, в 2 рази вище ніж в групі III ФК ВООЗ та в 6 разів вище ніж в групі пацієнтів з II ФК ВООЗ.

Одним із важливих етапів КПС є проведення гострого ВРТ для дослідження реактивності легеневої артерії для визначення респондентів серед пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ. Серед усіх пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, які приймали участь в дослідженні, лише 12,5% мали позитивний ВРТ, що майже відповідає світовим даним [123]. Серед відомих прогностичних маркерів, у респондерів середній рівень NT-proBNP був достовірно нижче, а SvO_2 був достовірно вище показників пацієнтів з негативним ВРТ. А також, середній тиск у ПП в групі респондерів знаходився на рівні допустимих нормальних значень. Ці дані свідчать про більш збережений стан легеневої гемодинаміки та кращий довготривалий прогноз у пацієнтів з позитивним ВРТ. При цьому, рівень СГСІ не відрізнявся в групах пацієнтів з різною відповіддю на вазореактивність. Так само не получені відмінності між ТЗЛА, ХОК, СІ, ЛСО, середнім тиском в ЛА у вказаних групах.

За даними нашого дослідження пацієнти ідіопатичною ЛАГ I-II ФК ВООЗ та з позитивним ВРТ відрізнялись достовірно кращими результатами прогностичних маркерів, ніж пацієнти III та IV ФК ВООЗ та з негативним ВРТ.

В нашому дослідженні серед усіх пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС, СЕ мали 55%, що відповідає європейським даним [57]. Отримані дані мають відповідати структурі пацієнтів з ЛАГ, асоційованій з ВВС, в українській популяції серед дорослих. Пацієнти з та без СЕ не відрізнялись за віком, рівнем САТ, ДАТ та ЧСС, у більшості з них переважав III ФК ВООЗ. Достовірних відмінностей між пацієнтами з та без СЕ за клінічними, лабораторними даними та даними інструментальних методів дослідження визначено не було, окрім достовірно більш вираженої гіпертрофії ПШ у пацієнтів з СЕ, що відповідає особливостям внутрішньосерцевої гемодинаміки та характеризується значною перевагою ЛСО над системним судинним опором.

Для кращого розуміння отриманих результатів дослідження був проведен дисперсійний аналіз відомих прогностичних показників у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ різних вікових груп (за десятиріччями: до 30 років, від 31 до 40 років, від 41 до 50 років, від 51 до 60 років, від 61 до 70 років) та з різним клінічним перебігом захворювання.

Отримані нами дані дисперсійного аналізу показали, що у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ усіх вікових категорій та з різним клінічним перебігом рівень NT-proBNP знаходився за межами нормальних значень (>125 пг/мл). Цей показник у пацієнтів, які померли за період спостереження, був майже в 2 рази вище у відповідних вікових групах, ніж у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, які вижили. Цікаво, що у групі пацієнтів похилого віку з різними кінцевими точками спостерігався найвищий рівень NT-proBNP серед усіх вікових груп. Тому потрібно зазначити на необхідності враховування віку пацієнта при підрахуванні рівнів ризику смертності у віддаленому періоді.

Враховуючи частоту та поширеність використання тесту 6-ти хвилинної ходьби длі оцінки толерантності до фізичних навантажень та з метою визначення рівню ФМ у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ, було вирішено також провести дисперсійний аналіз в різних вікових категоріях та з різним клінічним перебігом захворювання. Показники дистанції тесту 6-ти хвилинної ходьби в Єврепейських рекомендаціях та за результатами проведеного Macchia et al. метааналізу, який включав більше 2000 пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, дещо відрізняються [56, 106]. За основу було вирішено взяти результати групи дослідників на чолі з Miyamoto [112]. Пороговим значенням результату тесту 6-ти хвилиної ходьби був визначен результат, який дорівнює 330 метрам.

У пацієнтів молодого віку (в групах до 30 років та в групі від 30 до 40 років) незалежно від клінічного перебігу захворювання був отриман добрий результат тесту 6-ти хвилинної ходьби, що можливо пояснити компенсаторними механізмами. Всі групи пацієнтів різного віку, які вижили, окрім людей похилого віку, мали задовільний результат пройденої дистанції за 6 хвилин, тобто пройшли більше 330 м.

За сучасними Європейськими рекомендаціями [56] головним кількісним показником, якій вимірюється за допомогою ЕХОКС, та прогностичним маркером є площа ПП. Згідно отриманих нами результатів дисперсійного аналізу, площа ПП в усіх вікових групах була вище порогових значень, що свідчить про важкість пацієнтів та поганому довготривалому прогнозі. За даними останніх рекомендацій для хворих ідіопатичною ЛАГ існують референтні значення цього маркеру при оцінці ризику, а саме, низький ризик – менше 18 см², середній – 18-26 см², високий – більше 26 см². Звертає на себе увагу відсутність нормальних показників, навіть у пацієнтів молодого віку, а також переважна кількість пацієнтів з показником площі ПП більше 26 см², що свідчить про тривалість перебігу ЛАГ у дорослих пацієнтів в українській популяції без своєчасної діагностики та високий ризик 1-річної смертності.

У пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ неінвазивну оцінку роботи ПШ можливо провести лише за допомогою ЕХОКС. Результати деяких дослідників показують важливу роль TAPSE у повноцінній діагностиці. Так, за даними деяких дослідників, кожне зниження на 1 мм цього показника від нормальних його значень (18мм), підвищує ризик смерті на 17%, який зберігається навіть після поправки на інші ехокардіографічні та гемодинамічні показники [52]. У всіх групах пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, незалежно від віку та клінічного перебігу захворювання, за отриманими нами данними, показник TAPSE був менше нормальних значень. Але в групах пацієнтів, які померли, був нижче, ніж в групах вижившиx.

Враховуючи вже отримані нами дані, щодо рівня СГСІ у підгрупах пацієнтів, які померли протягом 3-річного періоду та тих, хто вижив, було вирішено провести дисперсійний аналіз за віком та клінічним перебігом. Як було зазначено вище, рівень СГСІ у кожній віковій групі серед померлих був вище. Це свідчить про існуючі структурно-функціональні зміни не лише системи легеневих артерій, а й судин великого кола кровообігу, незалежно від віку пацієнта. Звертає на себе увагу збільшення показника СГСІ на 0,7 кожне десятиріччя, що підтверджується даними великого Японського дослідження на добровольцях віком від 20 до 74 років [141].

Враховуючи отримані дані, було вирішено додатково провести кореляційний аналіз між рівнем СГСІ та іншими прогностичними індикаторами, які відповідають за ризик смертності у віддаленому періоді.

Рівень СГСІ достовірно корелював з рівнем NT-proBNP навіть після внесення поправки на рівень середнього тиску в ЛА за результатами КПС (ß=0,342, p =0,04), що доповнює індивідуальну характеристику стану серцево-судинної системи у хворих на ідіопатичну ЛАГ.

При проведенні кореляційного аналізу між прогностичними маркерами та показником жорсткості артеріальної стінки у пацієнтів ідіопатичною ЛАГ жіночої статі був виявлен кореляційний зв’язок між

СГСІ з обох сторін та рівнем NT-proBNP, дистанцією 6-ти хвилинної ходьби та показником TAPSE.

В ході проведеного кореляційного аналізу між показником СГСІ та гемодинамічними показниками (САТ, ДАТ, середній тиск у ЛА, тиск у ПП, СІ, ЛСО) достатньої сили кореляційних зв'язків виявлено не було.

При цьому у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ чоловічої статі проведення цього аналізу показало дещо інші результати. А саме, був виявлен кореляційний зв'язок між СГСІ з обох сторін та рівнем NT-proBNP, дистанцією 6-ти хвилинної ходьби. При цьому між СГСІ та гемодинамічними показниками достатньої сили кореляційних зв'язків виявлено не було.

Таким чином, враховуючи отримані дані дисперсійного та кореляційного аналізів, можливо зробити висновок, що в оцінці прогнозу хворих на ідіопатичну ЛАГ, крім відомих прогностичних маркерів, рекомендовано враховувати вік пацієнта та рівень СГСІ, який достовірно корелює з рівнем NT-proBNP.

ВИСНОВКИ

На основі вивчення структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу та дослідження його зв'язку з функціональними можливостями та клінічним перебігом у хворих ідіопатичною та асоційованою з ВВС ЛАГ вирішено актуальну задачу кардіології – покращення діагностики хворих ідіопатичною ЛАГ.

1. У пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ спостерігались зміни подібні до хворих на ГХ (СГСІ з правої сторони 7,41±0,20 проти 7,33±0,19; СГСІ з лівої сторони 7,52±0,20 проти 7,14±0,15, Р=НД для різниці між групами), які характеризувались достовірним збільшенням серцево-гомілкового судинного індексу на 18% в порівнянні з контрольною групою та групою пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ВВС (СГСІ з правої сторони 7,41±0,20 проти 6,07±0,14 та 6,39±0,19, відповідно, $p<0,05$; СГСІ з лівої сторони 7,52±0,20 проти 6,18±0,14 та 6,59±0,24, відповідно, $p<0,05$). Швидкість поширення пульсової хвилі по артеріям м'язевого та еластичного типів у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ, ЛАГ, асоційованою з ВВС та контрольною групою була достовірно нижче, ніж у пацієнтів з ГХ, що обумовлено різними початковими рівнями офісного АТ.

2. У підгрупі пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними функціональними можливостями (< 330 метрів за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) в порівнянні з іншою підгрупою (> 330метрів за результатом тесту 6-хвилинної ходьби) показники жорсткості артерій були достовірно вищими: рівень СГСІ з правої сторони був 8,18±0,27 проти 7,02±0,23 ($p<0,005$); рівень СГСІ з лівої сторони – 8,43±0,30 проти 7,07±0,21 ($p<0,005$). Також рівень СГСІ у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ з незадовільними функціональними можливостями виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів з ГХ (з правої сторони – 8,18±0,27 проти 7,33±0,21, $p<0,02$ та з лівої сторони – 8,43±0,30 проти 7,14±0,17, $p<0,0001$).

3. У підгрупі пацієнтів, які померли за період спостереження, рівень серцево-гомілкового судинного індексу був достовірно вищий, ніж в підгрупі пацієнтів, які вижили (з правої сторони – 8,60±0,42 проти 7,01±0,20, p<0,001 та з лівої сторони – 8,53±0,46 проти 7,03±0,17, p<0,001).

4. Серцево-гомілковий судинний індекс достовірно корелював з рівнем NT-proBNP у плазмі крові навіть після внесення поправки на рівень середнього тиску в легеневій артерії за результатами катетеризації правих відділів серця (ß=0,342, p=0,04), що зумовлено декомпенсацією серцевої недостатності.

5. Покроковий аналіз показав, що величина СГСІ більше 7,0 асоційована з погіршенням функціональних можливостей та несприятливим прогнозом. Частота виявлення СГСІ більше 7,0 в групі хворих на ГХ зустрічалась у 64%, в той час, як в групі хворих на ідіопатичну ЛАГ у 60% (Р=НД для різниці між групами).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для вивчення функціональних можливостей артерій великого кола кровообігу у хворих на ЛАГ слід рекомендувати метод оцінки серцево-гомілкового судинного індексу, а не швидкість поширення пульсової хвилі, враховуючи, що він не залежить від рівня системного АТ.

2. На фоні індивідуалізованої комплексної оцінки прогнозу виживання у хворих на ідіопатичну ЛАГ, разом з існуючими на даний час показниками, рекомендоване використання серцево-гомілкового судинного індексу як маркера жорсткості артерій.

3. Оцінка жорсткості артерій за допомогою неінвазивного вимірювання серцево-гомілкового судинного індексу має бути рекомендована у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ при первинному візиті та їх динамічному спостереженні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Бураковский В. И., Бухарин В. А., Плотникова Л. Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца: монография. *Москва: Медицина*, 1975. 247 с.

2. Гомазков О. А. Эндотелий – эндокринное дерево. *Природа*. 2000. №5. С. 38-46.

3. Ельский В. Н., Ватутин Н. Т., Калинкина Н. В., Салахова А. М. Роль дисфункции эндотелия в генезе сердечно-сосудистых заболеваний. *Журнал Академії медичних наук України*. 2008. №14 (1). С. 51-62.

4. Живило І. О., Радченко Г. Д., Сіренко Ю. М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності? *Український кардіологічний журнал*. 2016. №1. С. 41-46. (Здобувач визначила ознаки захворювання при внесенні хворих до одноцентрового реєстру, самостійно обстежувала хворих на легеневу гіпертензію та виконувала статистичну обробку отриманих даних, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

5. Живило І. О., Радченко Г. Д., Тітов Є. Ю., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №5. С. 24-30. (Здобувач самостійно проводила обстеження хворих з різними формами ЛАГ, оцінювала їх функціональні можливості, прогностичні маркери та кінцеві точки, узагальнила отримані дані, виконала аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, спільно з керівником сформулювала висновки, написала статтю та підготувала її до друку).

6. Живило І. О., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 47-51.

(Здобувач дослідила індикатори жорсткості артерій у хворих з різними формами ЛАГ, провела порівняльний аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, щодо оцінки впливу виявлених змін на прогноз захворювання, написала статтю та підготувала її до друку).

7. Живило І. О. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. *Артериальная гипертензия*. 2017. №3. С. 75-76. (Автором виконаний порівняльний аналіз результатів проведеного обстеження хворих з різними формами ЛАГ, АГ та контрольною групою, проведена статистична обробка результатів дослідження, написана стаття).

8. Зиньковский М. Ф. Врожденные пороки сердца: монография / под ред. Возианова А. Ф. *Киев: Книга-плюс*, 2010. 1200 с.

9. Ігнатенко Г. А. Первинна легенева артеріальна гіпертензія: монографія. *Донецьк: Каштан*, 2009. 536 с.

10. Каде А. Х., Занин С. А., Губарева Е. А., Туровая А. Ю., Богданова Ю. А., Апсалямова С. О., Мерзлякова С. Н. Физиологические функции сосудистого эндотелия. *Фундаментальные исследования*. 2011. №11 (3). С. 611-617.

11. Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., Моисеев В. С. Артериальная гипертония: ключи к диагностике и лечению. *ГЭОТАР-Медиа*. 2009. 864 с.

12. Коваленко В. Н., Несукай Е.Г. Некоронарогенные болезни сердца: практ. руков. *Киев: Морион*, 2001. 480 с.

13. Конопльова Л. Ф., Коваленко В. М., Амосова К. М., Сіренко Ю. М., Радченко Г.Д., Кричинська І. В. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій. *Український кардіологічний журнал*. 2014. Додаток №3. С. 3-39.

14. Коркушко О. В., Лишневская В. Ю. Эндотелиальная дисфункция. *Кровообіг та гемостаз*. 2003. №2. С. 4-15.

15. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Живило І. О., Крушинська Н. А., Сіренко О. Ю., Даниленко О. О. Досвід катетеризації правих відділів серця

та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію. *Серце і судини*. 2016. №4. С. 23-29. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, самостійно проводила обстеження, спільно з керівником проводила катетеризацію правих відділів серця, виконувала статистичну обробку результатів дослідження, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

16. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога. *Український кардіологічний журнал*. 2008. №6. С. 32-37.

17. Хаютин В. М., Лукошкова Е. В., Рогоза А. И., Никольский В. П. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия. *Физиологический журнал*. 1993. №8. С. 1-12.

18. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. №166. P. 111–117. doi: 10.1164/rccm.166/1/111.

19. Andreassen A. K., Wergeland R., Simonsen S., Geiran O., Guevara C., Ueland T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2006. №98 (4). P. 525–529. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.061.

20. Badesch D. B., McLaughlin V. V., Delcroix M., Vizza C. D., Olschewski H., Sitbon O., Barst R. J. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. №43. Suppl 12S. P. 56S–61S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.036.

21. Baptista R., Meireles J., Agapito A., Castro G., Marinho da Silva A., Shiang T., Gonçalves F., Robalo-Martins S., Nunes-Diogo A., Reis A. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *BioMed Research International*. 2013. ID489574. P. 8. doi: 10.1155/2013/489574.

22. Barst R. J., McGoon M., Torbicki A., Sitbon O., Krowka M. J., Olschewski H., Gaine S. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. №43. Suppl 12N. P. 40S-47S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.

23. Beghetti M., Galiè N. Eisenmenger syndrome a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. №53 (9). P. 733–740. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.025.

24. Bendayan D., Shitrit D., Ygla M., Huerta M., Fink G., Kramer M. R. Hyperuricemia as a prognostic factor in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2003. №97 (2). P. 130-133. PMID: 12587962.

25. Benza R. L., Miller D. P., Gomberg-Maitland M., Frantz R. P., Foreman A. J., Coffey C. S., Frost A., Barst R. J., Badesch D. B., Elliott C. G., Liou T. G., McGoon M. D. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010. №122 (2). P. 164-172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.

26. Blacher J., Asmar R., Djane S., London G. M., Safar M. E. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients. *Hypertension*. 1999. №33 (5). P. 1111-1117. doi: 10.1161/01.HYP.33.5.1111.

27. Blyth K. G., Groenning B. A., Mark P. B., Martin T. N., Foster J. E., Steedman T., Morton J. J., Dargie H. J., Peacock A. J. NT-proBNP can be used to detect right ventricular systolic dysfunction in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007. №29 (4). P. 737-744. doi: 10.1183/09031936.00095606.

28. Borg G. A. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 1982. №14 (5). P. 377-381. PMID: 7154893.

29. Bramwell J. C., Hill A. V. The velocity of pulse wave in man. *Proceedings of the Royal Society B*. 1922. №93 (652). P. 298-306. doi: 10.1098/rspb.1922.0022.

30. Brida M., Gatzoulis M. A. Pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart*. 2018. doi: 10.1136/heartjnl-2017-312106.

31. Budev M. M., Arroliga A. C., Jennings C. A. Diagnosis and evaluation of pulmonary hypertension. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2003. №70 Suppl 1. P. S9-S17. PMID: 12716138.

32. Budhiraja R., Tuder R. M., Hassoun P. M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004. №109. P. 159-165. doi: 10.1161/01.CIR.0000102381.57477.50.

33. Casserly B., Klinger J. R. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Design, Development and Therapy*. 2009. №3. P. 269-287. doi: 10.2147/DDDT.S4805.

34. Celermajer D. S., Sorensen K. S., Gooch V. M., Spiegelhalter D. J., Miller O. I, Sullivan I. D., Lloyd J. K., Deanfield J. E. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk atherosclerosis. *The Lancet*. 1992. №340. P. 1111-1115. doi: 10.1016/0140-6736(92)93147-F.

35. Christman B. W., McPherson C. D., Newman J. H., King G. A., Bernard G. R., Groves B. M., Loyd J. E. An imbalance between excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1992. №327 (2). P. 70–75. doi: 10.1056/NEJM199207093270202.

36. Cohen-Kaminsky S., Hautefort A., Price L., Humbert M., Perros F. Inflammation in pulmonary hypertension: what we know and what we could logically and safely target first. *Drug Discovery Today*. 2014. №19 (8). P. 1251–1256. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.007.

37. Daliento L., Somerville J., Presbitero P., Menti L., Brach-Prever S., Rizzoli G., Stone S. Eisenmenger syndrome: factors relating to deterioration and death. *European Heart Journal*. 1998. №19. P. 1845–1855. PMID: 9886728.

38. D'Alonzo G. E., Barst R. J., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M., Fishman A. P., Goldring R. M., Groves B. M., Kernis J. T. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results

from a national prospective registry. *Annals of Internal Medicine*. 1991. №115 (5). P. 343-349. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.

39. Deboeck G., Niset G., Vachiery J.-L., Moraine J.-J., Naeije R. Physiological response to the six-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2005. №26. P. 667-672. doi: 10.1183/09031936.05.00031505.

40. Diller G. P., Baumgartner H. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease. *International Journal of Clinical Practice*. 2010. №165. P. 13-24. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02244.x.

41. Diller G. P., Dimopoulos K., Broberg C. S., Kaya M. G., Naghotra U. S., Uebing A,. Harries C., Goktekin O., Gibbs J. S., Gatzoulis M. A. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. *European Heart Journal*. 2006. №27 (14). P. 1737–1742. doi: 10.1093/eurheartj/ehl116.

42 Diller G. P., Dimopoulos K., Okonko D., Li W., Babu-Narayan S. V., Broberg C. S., Johansson B., Bouzas B., Mullen M. J., Poole-Wilson P. A., Francis D. P., Gatzoulis M. A. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005. №112 (6). P. 828–835. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800A.

43. Diller G. P., Gatzoulis M. A. Pulmonary vascular disease in adults with congenital heart disease. *Circulation*. 2007. №115 (8). P. 1039–1050. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.592386.

44. Dimopoulos K., Giannakoulas G., Wort S. J., Gatzoulis M. A. Pulmonary arterial hypertension in adults with congenital heart disease: distinct differences from other causes of pulmonary arterial hypertension and management implications. *Current Opinion in Cardiology*. 2008. №23 (6). P. 545–554. doi: 10.1097/HCO.0b013e3283126954.

45. Duffels M. G., Engelfriet P. M., Berger R. M., van Loon R. L., Hoendermis E., Vriend J. W., van der Velde E. T., Bresser P., Mulder B. J. Pulmonary arterial hypertension in congenital heart disease: an epidemiologic

perspective from a Dutch registry. *International Journal of Cardiology*. 2007. №120 (2). P. 198–204. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.09.017.

46. Engelfriet P. M., Duffels M. G., Moller T., Boersma E., Tijssen J. G., Thaulow E., Gatzoulis M. A., Mulder B. J. Pulmonary arterial hypertension in adults born with a heart septal defect: the Euro Heart Survey on adult congenital heart disease. *Heart*. 2007. №93 (6). P. 682–687. doi: 10.1136/hrt.2006.098848.

47. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Maseguer M., Lopez-Guarch C. J., Roman A., Morales P., Castillo-Palma M. J., Segovia J., Gomes-Sanchez M. A., Barbera J. A. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *European Respiratory Journal*. 2012. №40 (3). P. 596-603. doi: 10.1183/09031936.00101211.

48. Eysmann S. B., Palevsky H. I., Reichek N., Hackney K., Douglas P. S. Two-dimentional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989. №80. P. 353-360. doi: 10.1161/01.Cir.80.2.353.

49. Farber H. W., Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2004. №351. P. 1655–1665. doi: 10.1056/NEJMra035488.

50. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A., Szewczyk G., Florczyk M., Pruszczyk P., Szturmowicz M. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006. №129 (5). P. 1313–1321. doi: 10.1378/chest.129.5.1313.

51. Filipovsky J., Ticha M., Cifkova R., Lanska V., Stastna V., Rouchka P. Large arterial stiffness and pulse wave reflection: results of a population-based study. *Blood Press*. 2005. №14 (1). P. 45-52. doi: 10.1080/08037050510008814.

52. Forfia P. R., Fisher M. R., Mathai S. C., Housten-Harris T., Hemnes A. R., Borlaug B. A., Chamera E., Corretti M. C., Champion H. C., Abraham T. P., Girgis R. E., Hassoun P. M. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. A*merican Journal of Respiratory*

and Critical Care Medicine. 2006. №174 (9). P. 1034–1041. doi: 10.1164/rccm.200604-547OC.

53. Frost A. E., Badesch D. B., Barst R. J., Benza R. L., Elliott C. G., Farber H. W., Krichman A., Liou T. G., Raskob G. E., Wason P., Feldkircher K., Turner M., McGoon M. D. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US contempopary registers. *Chest*. 2011. №139 (1). P. 128–137. doi: 10.1378/chest.10-0075.

54. Furhgott R. F., Zawadzki J. V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980. №288 (5789). P. 373-376.

55.Galie N., Hoeper M. M., Humbert M., Torbicki A., Vachiery J. L., Barbera J. A., Beghetti M., Corris P., Gaine S., Gibbs J. S., Gomez-Sanchez M. A., Jondeau G., Klepetko W., Opitz C., Peacock A., Rubin L., Zellweger M., Simonneau G. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *European Heart Journal*. 2009. №30 (20). P. 2493–2537. doi: 10.1093/eurheartj/ehp297.

56. Galie N., Humbert M., Vachiery J. L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M. A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L. A., Trindade P. T., Zompatori M., Hoeper M. 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). *European Heart Journal*. 2016. №37 (1). P. 67-119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.

57. Galie N., Manes A., Palazzini M., Negro L., Marinelli A., Gambetti S., Mariucci E., Donti A., Branzi A., Picchio F. M. Management of pulmonary arterial hypertension associated with congenital systemic-to-pulmonary shunts and Eisenmenger's syndrome. *Drugs*. 2008. №68 (8). P. 1049-1066. PMID: 18484798.

58. Galie N., Palazzini M., Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *European Heart Journal*. 2010. №31. P. 2080–2086. doi: 10.1093/eurheartj/ehq152.

59. Gall H., Felix J. F., Schneck F. K., Milger K., Sommer N., Voswinckel R., Franco O. H., Hofman A., Schermuly R. T., Weissmann N., Grimminger F., Seeger W., Ghofrani H. A. The Giessen pulmonary hypertension registry: survival in pulmonary hypertension subgroups. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2017. №36 (9). P. 957-967. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.016.

60. Gan C. T., Lankhaar J. W., Westerhof N., Marcus J. T., Becker A., Twisk J. W., Boonstra A., Postmus P. E., Vonk-Noordegraaf A. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2007. №132. P. 1906-1912. doi: 10.1378/chest.07-1246.

61. Gerber J. G., Voelkel N. F., Nies A. S., McMurtry I. F., Reeves J. T. Arachidonic acid induced pulmonary vasodilation during hypoxia: The role of PGIa. *Journal of Applied Physiology*. 1980. №49. P. 107-112.

62. Ghio S., Gavazzi A., Campana C., Inserra S., Klersy C., Sebastiani R., Arbustini E., Recusani F., Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001. №37 (1). P. 183-188. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01102-5.

63. Giaid A., Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1995. №333 (4). P. 214-221. doi: 10.1056/NEJM199507273330403.

64. Giaid A., Yanagisawa M., Langleben D., Michel R. P., Levy R., Shennib H., Kimura S., Masaki T., Duguid W. P., Stewart D. J. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1993. №328 (24). P. 1732-1739. doi: 10.1056/NEJM199306173282402.

65. Giannakoulas G., Dimopoulos K., Bolger A. P., Tay E. I., Inuzuka R., Bedard E., Davos C., Swan L., Gatzoulis M. A. Usefulness of natriuretic peptide levels to predict mortality in adults with congenital heart disease. *The American Journal of Cardiology*. 2010. №105 (6). P. 869-873. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.11.041.

66. Gibbons G. H., Dzau V. J. The emerging concept of vascular remodeling. *The New England Journal of Medicine*. 1994. №330. P. 1431-1438. doi: 10.1056/NEJM199405193302008.

67. Hasegawa W. Fundamental research on human aortic pulse wave velocity. *Jikei Medical Journal*. 1970. №85. P. 742-760.

68. Hassoun P. M, Mouthon L., Barbera J. A., Eddahibi S., Flores S. C., Grimminger F., Jones P. L., Maitland M. L., Michelakis E. D., Morrell N. W., Newman J. H., Rabinovitch M., Schermuly R., Stenmark K. R., Voelkel N. F., Yuan J. X., Humbert M. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. №54. Suppl 1. P. S10–S19. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.006.

69. Hassoun P. M., Thappa V., Landman M. J., Fanburg B. L. Endothelin 1: mitogenic activity on pulmonary artery smooth muscle cells and release from hypoxic endothelial cells. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 1992. №199 (2). P. 165–170. PMID: 1741408.

70. Haworth S. G. Pulmonary hypertension in the young. *Heart*. 2002. №88 (6). P. 658–664. PMID: 12433912.

71. Hayashi K., Sato M., Niimi H., Handa H., Moritake K., Okumura A. Analysis of constitutive laws of vascular walls by finite deformation theory. *Japanese Journal of Medical Electronics and Biological Engineering*. 1975. №13 (5). P. 293-298. doi: 10.11239/jsmbe1963.13.293.

72. Heath D., Edwards J. E. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. A description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects. *Circulation*. 1958. №18. P. 533-547. doi: 10.1161/01.CIR.18.4.533.

73. Herve P., Humbert M., Sitbon O., Parent F., Nunes H., Legal C., Garcia G., Simonneau G. Pathobiology of pulmonary hypertension. The role of platelets and thrombosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2001. №22 (3). P. 451-458. doi: 10.1016/S0272-5231(05)70283-5.

74. Herve P., Launay J. M., Scrobohaci M. L., Brenot F., Simonneau G., Petitpretz P., Poubeau P., Cerrina J., Duroux P., Drouet L. Increased plasma serotonin in primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Medicine*. 1995. №99 (3). P. 249-254. PMID: 7653484.

75. Hjalmarsson C., Radegran G., Kylhammar D., Rundqvist B., Multing J., Nisell M. D., Kjellstrom B. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2018. №51 (5). doi: 10.1183/13993003.02310-2017.

76. Hoeper M. M., Boucly A., Sitbon O. Age, risk and outcomes in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2018. №51 (5). doi: 10.1183/13993003.00629-2018.

77. Hoeper M. M. Definition, classification, and epidemiology of pulmonary arterial hypertension. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009. №30. P. 369–375. doi: 10.1055/s-0029-1233306.

78. Hoeper M. M., Hohlfeld J. M, Fabel H. Hyperuricaemia in patients with right or left heart failure. *European Respiratory Journal*. 1999. №13. P. 682-685. PMID: 10232447.

79. Hoeper M. M., Oudiz R. J., Peacock A., Tapson V. F., Haworth S. G., Frost A. E., Torbicki A. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. №43 Suppl 12. P. 48S–55S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.010.

80. Hoeper M. M., Pletz M. W., Golpon H., Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007. №29. P. 944-950. doi: 10.1183/09031936.00134506.

81. Hoffman J. I. Incidence of congenital heart disease: I. Postnatal incidence. *Pediatric Cardiology*. 1995. №16 (3). P. 103-113. PMID: 7617503.

82. Hopkins W. E., Ochoa L. L., Richardson G. W., Trulock E. P. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 1996. №15. P. 100-105. PMID: 8820089.

83. Huertas A., Perros F., Tu L., Cohen-Kaminsky S., Montani D., Dorfmüller P., Guignabert C., Humbert M. Immune dysregulation and endothelial dysfunction in pulmonary arterial hypertension: a complex interplay. *Circulation*. 2014. №129. P. 1332–1340. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004555.

84. Humbert M., Lau E. M., Montani D., Jaïs X., Sitbon O., Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2014. №130 (24). P. 2189–2208. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.006974.

85. Humbert M., Monti G., Brenot F., Sitbon O., Portier A., Grangeot-Keros L., Duroux P., Galanaud P., Simonneau G., Emilie D. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary

hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995. №151 (5). P. 1628–1631. doi: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.

86. Humbert M., Morrell N. W., Archer S. L., Stenmark K. R., MacLean M. R., Lang I. M., Christman B. W., Weir E. K., Eickelberg O., Voelkel N. F., Rabinovitch M. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology.* 2004. №43 (12). P. 13-24. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.029.

87. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Yaici A., Weitzenblum E., Cordier J. F., Chabot F., Dromer C., Pison C., Reynaud-Gaubert M., Haloun A., Laurent M., Hachulla E., Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006. №173 (9). P. 1023-1030. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC.

88. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2004. №351. P. 1425-1436. doi: 10.1056/NEJMra040291.

89. Hunter K. S., Lammers S. R., Shandas R. Pulmonary vascular stiffness: measurement, modeling, and implications in normal and hypertensive pulmonary circulations. *Comprehensive Physiology*. 2011. №1 (3). P. 1413–1435. doi: 10.1002/cphy.c100005.

90. Idrees M. Pulmonary hypertension: Another light in the dark tunnel. Learning the lesson from cancer. *Annals of Thoracic Medicine*. 2013. №8 (2). P. 69-70. doi: 10.4103/1817-1737.109813.

91. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrine organ. *Annual Review of Physiology*. 1995. №57. P. 171-189. doi: 10/1146/annurev.ph.57.030.

92. Jeffery T. K., Morrell N. W. Molecular and cellular basis of pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2002. №45 (3). P. 173-202. doi: 10.1053/pcad.2002.130041.

93. Kaemmerer H., Hess J. Eerwachsene Patienten mit angeborenen Herzfehlern: Gegenwart und Zukunft [Adult congenital heart disease: presence and future]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2005. №130 (3). P. 97–101. doi: 10.1055/s-2005-837381.

94. Kanemoto N. Natural history of primary pulmonary hypertension elucidated by pulmonary hemodynamics. *Journal of Cardiology*. 1988. №18 (3). P. 757-763. PMID: 3249288.

95. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *American Heart Journal*. 1987. №114 (2). P. 407-413. doi: 10.1016/0002-8703(87)90510-2.

96. Kawagoe Y., Ogawa H., Seki H., Fujiu K., Kimura H., Kasanuki H. The role of cardiac catheterization for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2001. №59 (6). P. 1093-1098. PMID: 11411119.

97. Kawut S. M., Horn E. M., Berekashvili K. K., Garofano R. P., Goldsmith R. L., Widlitz A. C., Rosenzweig E. B., Kerstein D., Barst R. J. New predictors of outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 2005. №95 (2). P. 199-203. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.09.006.

98. Korsholm K., Andersen A., Kirkfeldt R. E., Hansen K. N., Mellemkjar S., Nielsen-Kudsk J. E. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulmonary Circulation*. 2015. №5 (2). P. 364–369. doi: 10.1086/681270.

99. Lang R. M., Badano L. P., Mor-Avi V., Afilalo J., Armstrong A., Ernande L., Flachskampf F. A., Foster E., Goldstein S. A., Kuznetsova T., Lancellotti P., Muraru D., Picard M. H., Rietzshel E. R., Rudski L., Spencer K. T., Tsang W., Voigt J U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular

Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2015. №28 (1). P. 1-39. e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.

100. Lau E. M., Iyer N., Ilsar R., Bailey B. P., Adams M. R., Celermajer S. Abnormal pulmonary artery stiffness in pulmonary arterial hypertension: in Vivo study with intravascular ultrasound. *Public Library of Science One*. 2012. №7 (3). E33331. doi: 10.1371/journal.pone.0033331.

101. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R., Gautier I., Laloux B., Guize L., Ducimetiere P., Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001. №37 (5). P. 1236-1241. doi: 10.1161/01.HYP.37.5.1236.

102. Laurent S., Boutouyrie P., Lacolley P. Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. 2005. №45. P. 1050-1055. doi: 10.1161/01.HYP.0000164580.3991.3d.

103. Leuchte H. H., Holzapfel M., Baumgartner R. A., Ding I., Neurohr C., Vogeser M., Kolbe T., Schwaiblmair M., Behr J. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004. №43 (5). P. 764-770. doi: 10.1016/j.jacc.2003.09.051.

104. Levey A. S, Stevens L. A., Schmid C. H., Zhang Y. L., Castro A. F., Feldman H. I., Kusek J. W., Eggers P., Van Lente F., Greene T., Coresh J. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*. 2009. №150 (9). P. 604-613. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.

105. Loscalzo J. Genetic clues to the cause of primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 2001. №345 (5). P. 367-371. doi: 10.1056/NEJM200108023450511.

106. Macchia A., Marchioli R., Marfisi R., Scarano M., Levantesi G., Tavazzi L., Tognoni G. A meta-analysis of trials of pulmonary hypertension: a clinical condition looking for drugs and research methodology. *American Heart Journal*. 2007. №153 (6). P. 1037-1047. doi: 10.1016/j.ahj.2007.02.037.

107. Mahapatra S., Nishimura R. A., Sorajja P., Cha S., McGoon M. D. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006. №47 (4). P. 799-803. doi: 10.1016/j/jacc.2005.09.054.

108. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B., Barst R. J., Farber H. W., Lindner J. R., Mathier M. A., McGoon M. D., Park M. H., Rosenson R. S., Rubin L. J., Tapson V. F., Varga J., Harrington R. A., Anderson J. L., Bates E. R., Bridges C. R., Eisenberg M. J., Ferrari V. A., Grines C. L., Hlatky M. A,. Jacobs A. K., Kaul S., Lichtenberg R. C., Lindner J. R., Moliterno D. J., Mukherjee D., Pohost G. M., Rosenson R. S., Schofield R. S., Shubrooks S. J., Stein J. H., Tracy C. M., Weitz H. H., Wesley D. J. 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. *Circulation*. 2009. №119 (16). P. 2250-2294. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192230.

109. McLaughlin V. V., Badesch D. B., Delcroix M., Fleming T. R., Gaine S. P., Galie N., Simon J., Gibbs R., Kim N. H., Oudiz R. J., Peacock A., Provencher S., Sitbon O., Tapson V. F., Seeger W. End Points and Clinical Trial Design in Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. №54 Suppl 1. P. S97-S107. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.007.

110. McLaughlin V. V., McGoon M. D. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2006. №114. P. 1417-1431. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.503540.

111. McLaughlin V. V., Presberg K. W., Doyle R. L., Abman S. H., McCrory D. C., Fortin T., Ahearn G. Prognosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2004. №126. Suppl 1. P. 78S–92S. doi: 10.1378/chest.126.1_suppl.78S.

112. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Fujita M., Nakanishi N., Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000. №161. P. 487–492. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015.

113. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Kakishita M., Fukushima K., Okano Y., Nakanishi N., Miyatake K., Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000. №102. P. 865–870. doi: 10.1161/01.CIR.102.8.865.

114. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T., Kyotani S., Sakamaki F., Nakanishi N., Yamagishi M., Kunieda T., Miyatake K. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999. №160 (2). P. 487–492. doi: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.

115. Namekata T., Suzuki K., Ishizuka N., Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2011. №11. P. 51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51.

116. Nashat N., Brida M., Price L. S., McCabe C., Alonso-gonsales R., Wort S. J., Kempny A., Dimopoulos K., Gatzoulis M. J. Pulmonary arterial hypertension complicating congenital heart disease: advances in therapy. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2017. №38 (5). P. 636-650. doi: 10.1055/s-0037-1606222.

117. Natali D., Simonneau G., Humbert M., Montani D. Investigation of pulmonary hypertension. *Revue de pneumologie Clinique*. 2008. №64 (3). P. 151-161. doi: 10.1016/j.pneumo.2008.05.001.

118. Nauser T. D., Stites S. W. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *American Family Physician*. 2001. №63 (9). P. 1789-1799. PMID: 11352291.

119. Newman J. H., Trembath R. C., Morse J. A., Grunig E., Loyd J. E., Adnot S., Coccolo F., Ventura C., Phillips J. A., Knowles J. A., Janssen B., Eickelberg O., Eddahibi S., Herve P., Nichols W. C., Elliott G. Genetic basis of pulmonary arterial hypertension: current understanding and future directions. *Journal American College of Cardiology*. 2004. №43. Suppl 12. P. 33S-39S. doi: 10.1016/j.jacc.2004.02.028.

120. Nichols W. W., O'Rourke M. F. McDonald's blood flow in arteries. Theoretical, experimental and clinical principles. *London: Arnold,* 1998. 568 p.

121. Nozaki T., Sugiyama S., Koga H., Sugamura K., Ohba K., MatsuzawaY., Sumida H., Matsui K., Jinnouchi H., Ogawa H. Significance of a multiple biomarkers strategy including endothelial dysfunction to improve risk stratification for cardiovascular events in patients at high risk for coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009. №54 (7). P. 601-608. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.022.

122. Oechslin E., Kiowski W., Schindler R., Bernheim A., Julius B., Brunner-La Rocca H. P. Systemic endothelial dysfunction in adults with cyanotic congenital heart disease. *Circulation*. 2005. №112 (8). P. 1106–1112. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.534073.

123. Oliveira E. C., Amaral C. F., Moura M. A., Campos F. T., Pauperio H. M. Testing pulmonary vasoreactivity. *Journal Brasileiro de Pneumologia*. 2008. №34 (10). P. 838-844. doi: 10.1590/S1806-37132008001000013.

124. O'Rourke M. F., Pauca A., Jiang X. J. Pulse wave analysis. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2001. №51 (6). P. 507-522. doi: 10.1046/j.0306-5251.2001.01400.x.

125. O'Rourke M. F., Staessen J. A., Vlachopoulus C., Durpez D., Plante G. E. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference

values. *American Journal of Hypertension*. 2002. №15 (5). P. 426-444. PMID: 12022246.

126. Paciocco G., Martinez F., Bossone E., Pielsticker E., Gillespie B., Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2001. №17 (4). P. 647–652. PMID: 11401059.

127. Peacock A. J., Murphy N. F., McMurray J. J., Caballero L., Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Journal*. 2007. №30 (1). P. 104-109. doi: 10.1183/09031936.00092306.

128. Pietra G. G., Edwards W. D., Kay J. M., Rich S., Kernis J., Schloo B., Ayres S. M., Bergofsky E. H., Brundage B. H., Detre K. M. Histopathology of primary pulmonary hypertension. A qualitative and quantitative study of pulmonary blood vessels from 58 patients in the National Heart, Lung, and Blood Institute, Primary Pulmonary Hypertension Registry. *Circulation*. 1989. №80. P. 1198-1206. doi: 10.1161/01.CIR.80.5.1198.

129. Post M. C., Van Dijk A. P., Hoendermis E. S., Bogaard H. J., Van Empel V., Boomars K. A. PulmoCor: national registry for pulmonary hypertension. *Netherlands Heart Journal*. 2016. №24 (6). P. 425-430. doi: 10.1007/s12471-016-0830-x.

130. Rådegran G., Kjellström B., Ekmehag B., Larsen F., Rundqvist B., Blomquist S. B., Gustafsson C., Hesselstrand R., Karlsson M., Kornhall B., Nisell M., Persson L., Ryftenius H., Selin M., Ullman B., Wall K., Wikström G., Willehadson M., Jansson K., Söderberg S. Characteristics and survival of adult Swedish PAH and STEPH patients 2000-2014. *Scandinavian Cardiovascular Journal*. 2016. №50 (4). P. 243-250. doi: 40.1080/140117431.2016.1185532.

131. Rich S., Brundage B. H. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation*. 1987. №76. P. 135–141. doi: 10.1161/01.CIR.76.1.135.

132. Rich S., Kaufmann E., Levy P. S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1992. №327 (2). P. 76-81. doi: 10.1016/0735-1097(91)90556-O.

133. Rich S., Levy P. S. Characteristics of surviving and nonsurviving patients with primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Medicine*. 1984. №76 (4). P. 573-578. doi: 10.1016/0002-9343(84)90279-1.

134. Rubens C., Ewert R., Halank M., Wensel R., Orzechowski H. D., Schultheiss H. P., Hoeffken G. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001. №120 (5). P. 1562–1569. doi: 10.1378/chest.120.5.1562.

135. Rubin L. J. Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *The American Journal of Cardiology*. 1995. №75 (3). P. 51A-54A. doi: 10.1016/S0002-9149(99)80383-X.

136. Rubin L.J. Primary pulmonary hypertension. *The New England Journal of Medicine*. 1997. №336. P. 111-117. doi: 10/1056/NEJM199701093360207.

137. Runo J. R., Loyd J. E. Primary pulmonary hypertension. *The Lancet*. 2003. №361 (9368). P. 1533-1544. doi: 10.10156/S0140-6736(03)13167-4.

138. Sanz J., Rajagopalan S. Evaluation of pulmonary artery stiffness in pulmonary hypertension with cardiac magnetic resonance. *Journal of the American College of Cardiology: Cardiovascular Imaging*. 2009. №2 (3). P. 286-295. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.08.007.

139. Satoh N., Shimatsu A., Kato Y., Araki R., Koyama K., Okajima T., Tanabe M., Ooishi M., Kotani K., Ogawa Y. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome. *Hypertension Research*. 2008. №31 (10). P. 1921-1930. doi: 10.1291/hypres.31.1921.

140. Schannwell C. M., Steiner S., Strauer B. E. Diagnostics in pulmonary hypertension. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007. №58. Suppl 5. P. 591-602. PMID: 18204173.

141. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI). *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*. 2006. №13 (2). P. 101-107. doi: 10.5551/jat.13.101.

142. Simonneau G., Gatzoulis M. A., Adatia I., Celermajer D., Denton C., Ghofrani A., Gomez Sanchez M. A., Krishna Kumar R., Landzberg M., Machado R. F., Olschewski H., Robbins I. M., Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013. №62. Suppl 25. P. D34–41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.

143. Sirenko Yu., Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy people. *Український кардіологічний журнал*. 2016. Додаток №3. С. 84. (Здобувачем самостійно сформовані порівняльні групи пацієнтів з ураженням артерій великого кола кровообігу, проведені сучасні методи дослідження артеріальної жорсткості, виконана статистична обробка даних та здійснено їх аналіз, підготовлені тези до друку).

144. Sirenko Yu. M., Zhyvylo I. O., Sirenko O. Yu. Right heart catheterization for hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Буковинський медичний вісник*. 2017. Т.21. №4 (84). С. 114-119. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, провела повне обстеження, в тому числі з використанням сучасних інвазивних методів діагностики ЛАГ, зробила аналіз отриманих даних та виконала статистичну обробку, написала статтю та підготувала її до друку).

145. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X., Ioos V., Hamid A. M., Provencher S., Garcia G., Parent F., Herve P., Simonneau G. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*.

2005. №111 (23). P. 3105-3111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.

146. Souza R., Jardim C., Julio Cesar Fernandes C. J. C., Silveira Lapa M. S., Rabelo R., Humbert M. NT-proBNP as a tool to stratify disease severity in pulmonary arterial hypertension. *Respiratory medicine*. 2007. №101 (1). P. 69-75. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.014.

147. Spence M. S., Balaratnam M. S., Gatzoulis M. A. Clinical update: cyanotic adult congenital heart disease. *The Lancet*. 2007. №370 (9598). P. 1530-1532. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61647-X.

148. Stelzner T. J., O'Brian R. F., Yanagisawa M., Sakurai T., Sato K., Webb S., Zamora M., McMurtry I. F., Fisher J. H. Increased lung endothelin-1 production in rats with idiopathic pulmonary hypertension. *American Journal of Physiology*. 1992. №262 (5). P. L614-620. doi: 10.1152/ajplung.1992.262.5.L614.

149. Tuder R. M., Cool C. D., Geraci M. W., Wang J., Abman S. H., Wright L., Badesch D., Voelkel N. F. Prostacyclin synthase expression is decreased in lungs from patients with severe pulmonary hypertension. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999. №159 (6). P. 1925–1932. doi: 10.1164/ajrccm.159.6.9804054.

150. Tulevski I. I., Groenink M., Van der Wall E. E., van Veldhuisen D. J., Boomsma F., Stoker J., Hirsch A., Lemkes J. S., Mulder B. J. Increased brain and atrial natriuretic peptides in patients with chronic right ventricular pressure overload: correlation between plasma neurohormones and right ventricular dysfunction. *Heart*. 2001. №86 (1). P. 27-30. doi: 10.1136/heart.86.1.27.

151. Veyssier-Belot C., Cacoub P. Role of endothelial and smooth muscle cells in the pathophysiology and treatment management of pulmonary hypertension. *Cardiovascular Research*. 1999. №44 (2). P. 274-282. PMID: 10690304.

152. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J., Abbate A., Harm J. Bogaard H. J., Nicolls M. R.. Pathobiology of pulmonary arterial hypertension and right ventricular failure. *European Respiratory Journal*. 2012. №40 (6). P. 1555–1565. doi: 10.1183/09031936.00046612.

153. Voelkel N. F., Gomez-Arroyo J. The role of vascular endothelial growth factor in pulmonary arterial hypertension. The angiogenesis paradox. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2014. №51 (4). P. 474–484. doi: 10.1165/rcmb.2014-0045TR.

154. Voelkel M. A., Wynne K. M., Badesch D. B., Groves B. M., Voelkel N. F. Hyperuricemia in severe pulmonary hypertension. *Chest*. 2000. №117 (1). P. 19-24. PMID: 10631193.

155. Vongpatanasin W., Brickner M. E., Hillis L. D., Lange R. A. The Eisenmenger syndrome in adults. *Annals of Internal Medicine*. 1998. №128 (9). P. 745-755. doi: 10.7326/0003-4819-128-9-199805010-00008.

156. Wagenvoort C. A., Wagenvoort N. Primary pulmonary hypertension: a pathologic study of the lung vessels in 156 clinically diagnosed cases. *Circulation*. 1970. №42. P. 1163-1184.

157. Warwick G., Thomas P. S. Yates D. H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *European Respiratory Journal*. 2008. №32 (2). P. 503-12. doi: 10.1183/09031936.00160307.

158. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. *New Jersey: Humana press*, 2001. 308 p.

159. Wilkinson I. B., Cockcroft J. R., Webb D. J. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1998. №32. Suppl 3. P. S33-S37.

160. Yock P. G., Popp R. L. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation*. 1984. №70. P. 657-662. doi: 10.1161/01.CIR.70.4.657.

161. Zamora M. R., Stelzner T. J., Webb S., Panos R. J., Ruff L. J., Dempsey E. C. Overexpression of endothelin-1 and enhanced growth of

pulmonary artery smooth muscle cells from fawn-hooded rats. *American Journal of Physiology*. 1996. №270 (1). P. L101–L109. doi: 10.1152/ajplung.1996.270.1.L101.

162. Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness of systemic circulation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy. *Journal of Hypertension*: 27th ESH meeting, Milan, Italy. 16-19.06.17. 2017. №35. P. 151e. (Автором проведений відбір груп порівняння, статистично проаналізовані та узагальнені отримані результати, самостійно написані тези та підготовлена стендова доповідь).

163. Zhyvylo I., Sirenko Yu., Radchenko G. The structural-functional state of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 04 ph haemodynamic definitions and clinical classifications and Characteristics of specific pah subgroups, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 111. (Автором проведений відбір груп порівняння, зроблений статистичний аналіз, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

164. Zhyvylo I., Titov Ye., Radchenko G., Sirenko Yu. Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 06 risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 179. (Автором проведений відбір груп порівняння, оцінені функціональні можливості пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та їх кінцеві точки, проведен статистичний аналіз отриманих результатів, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

1. Живило І. О., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №4. С. 47-51. (Здобувач дослідила індикатори жорсткості артерій у хворих з різними формами ЛАГ, провела порівняльний аналіз отриманих даних, сформулювала висновки, щодо оцінки впливу виявлених змін на прогноз захворювання, написала статтю та підготувала її до друку).

2. Sirenko Yu. M., Zhyvylo I. O., Sirenko O. Yu. Right heart catheterization for hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Буковинський медичний вісник.* 2017. Т. 21. №4 (84). С. 114-119. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, провела повне обстеження, в тому числі з використанням сучасних інвазивних методів діагностики ЛАГ, зробила аналіз отриманих даних та виконала статистичну обробку, написала статтю та підготувала її до друку).

3. Живило І. О., Радченко Г. Д., Тітов Є. Ю., Сіренко Ю. М. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. *Український кардіологічний журнал.* 2017. №5. С. 24-30. (Здобувач самостійно проводила обстеження хворих з різними формами ЛАГ, оцінювала їх функціональні можливості, прогностичні маркери та кінцеві точки, узагальнила отримані дані, виконала аналіз та статистичну обробку отриманих результатів, спільно з керівником сформулювала висновки, написала статтю та підготувала її до друку).

4. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Живило І. О., Крушинська Н. А., Сіренко О.Ю., Даниленко О. О. Досвід катетеризації правих відділів серця

та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію. *Серце і судини.* 2016. №4. С. 23-29. (Здобувач проаналізувала досвід європейських експертів, самостійно проводила обстеження, спільно з керівником проводила катетеризацію правих відділів серця, виконувала статистичну обробку результатів дослідження, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

5. Живило І. О., Радченко Г. Д., Сіренко Ю. М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою гіпертензією – вимога сучасності? *Український кардіологічний журнал.* 2016. №1. С. 41-46. (Здобувач визначила ознаки захворювання при внесенні хворих до одноцентрового реєстру, самостійно обстежувала хворих на легеневу гіпертензію та виконувала статистичну обробку отриманих даних, приймала участь у написанні статті та підготовки її до друку).

6. Живило І. О. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією. *Артериальная гипертензия.* 2017. №3. С. 75-76. (Автором виконаний порівняльний аналіз результатів проведеного обстеження хворих з різними формами ЛАГ, АГ та контрольною групою, проведена статистична обробка результатів дослідження, написана стаття).

7. Sirenko Yu., Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy people. *Український кардіологічний журнал.* 2016. Додаток №3. С. 84. (Здобувачем самостійно сформовані порівняльні групи пацієнтів з ураженням артерій великого кола кровообігу, проведені сучасні методи дослідження артеріальної жорсткості, виконана статистична обробка даних та здійснено їх аналіз, підготовлені тези до друку).

8. Zhyvylo I., Sirenko Yu., Radchenko G. The structural-functional state of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 04 ph haemodynamic definitions and clinical classifications and Characteristics

of specific pah subgroups, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 111. (Автором проведений відбір груп порівняння, зроблений статистичний аналіз, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

9. Zhyvylo I., Titov Ye., Radchenko G., Sirenko Yu. Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints. *6th World Symposium on Pulmonary Hypertension*: Clinical science – 06 risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 179. (Автором проведений відбір груп порівняння, оцінені функціональні можливості пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ та їх кінцеві точки, проведен статистичний аналіз отриманих результатів, самостійно написаний текст тез та підготовлена стендова доповідь).

10. Zhyvylo I. A comparative analysis of large arteries stiffness of systemic circulation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, with arterial hypertension and healthy. *Journal of Hypertension*: 27th ESH meeting, Milan, Italy. 16-19.06.17. 2017. №35. P. 151e. (Автором проведений відбір груп порівняння, статистично проаналізовані та узагальнені отримані результати, самостійно написані тези та підготовлена стендова доповідь).

Додаток Б

Відомості про апробацію

Результати дисертаційної роботи представлені у вигляді доповідей на Літній школі (Відень, 2015р.) Європейського товариства гіпертензії (European Society of Hypertension), міжнародній конференції Stiffening of the Arterial System: Assessment and Impact (Бєлград, жовтень 2016 р.), XVII Національному конгресі кардіологів України (Київ, вересень 2016 р.), Стражесківських читаннях «Актуальні питання сучасної кардіології» (Київ, березень 2017 р.), на конкурсі молодих вчених у рамках науково-практичної конференції «Медико-соціальні проблеми артеріальної гіпертензії в Україні» (Київ, травень 2017 р.), 27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (Мілан, червень 2017 р.), 6th World Symposium On Pulmonary Hypertension (Ніцца, лютий-березень, 2018 р.).

Основні положення та результати дисертації доповідались на засіданні апробаційної ради Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (протокол № 11/17 від 10 жовтня 2017 р.).

Додаток В

Акти впровадження результатів дослідження у клінічну практику

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар Полтавської обласної
клінічної лікарні ім. М.В. Склифосовського
Оксак Г.А.
10 липня » 2017 р.

Акт впровадження

Оцінка змін артерій великого кола кровообігу та уточнення гемодинамічних параметрів пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією методом катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живило І.О.

3. ***Джерело інформації.***
Стаття. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію / Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живило І.О., Крушинська Н.А., Сіренко О.Ю., Даниленко О.О. *Серце і судини*. 2016. №4. С. 23–29

4. ***Де впроваджено***: відділення інтервенційної радіології (рентгенхірургічний блок)

5. ***Строки впровадження:***
січень 2017 р. – червень 2017 р.

6. ***Загальна кількість спостережень***: 22 випадки

7. ***Ефективність впровадження відповідно критеріям***: завдяки вивченню стану артерій великого кола кровообігу та визначенню гемодинамічних параметрів правих відділів серця у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, встановлено контингент осіб, які потребують призначення специфічної терапії, а також визначено вазореактивних осіб.

Відповідальний за впровадження,
завідуючий відділенням інтервенційної радіології
(рентгенхірургічний блок) Сакевич Р.П.

10 « липня » 2017 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар
КЗ «Дніпропетровська міська
клінічна лікарня №11 ДОР»
В.І. Чорний
«20» вересня 2017 р

Акт впровадження

Визначення тиску та гемодинамічних параметрів методом катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живило І.О.

3. ***Джерело інформації.***
Стаття. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію / Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живило І.О., Крушинська Н.А., Сіренко О.Ю., Даниленко О.О. *Серце і судини*. 2016. №4. С. 23–29

4. ***Де впроваджено***: кардіологічне відділення

5. ***Строки впровадження:***
травень 2017 р. – серпень 2017 р.

6. ***Загальна кількість спостережень***: 36 випадків

7. ***Ефективність впровадження відповідно критеріям***: завдяки визначенню гемодинамічних параметрів правих відділів серця у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією, встановлено контингент осіб, які потребують призначення специфічної терапії, а також тих, яким вона протипоказана.

Відповідальний за впровадження,
зав. кардіологічним відділенням
КЗ «Дніпропетровська міська
клінічна лікарня №11 ДОР» _____ І.М. Осипчук
«20» вересня 2017 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

06 «грудня» 2017 р.

Акт впровадження

Обстеження пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією різного ступеню важкості з уточненням структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу та оцінкою функціональних можливостей та подальшого прогнозу

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***

відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сіренко Ю.М., Живило І.О.

3. ***Джерело інформації***.

Стаття. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією / І.О. Живило, Ю.М. Сіренко. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 47–514.

Де впроваджено: поліклінічне відділення Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. ***Строки впровадження:***

вересень 2017 р. – жовтень 2017 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 56 випадків

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: завдяки визначенню факторів, які впливають на прогноз, встановлено контингент осіб високого ризику, а отже, лікування легеневої артеріальної гіпертензії у таких осіб доцільніше розпочинати з комбінованої терапії, що позитивно впливає на якість та тривалість життя таких пацієнтів.

Відповідальний за впровадження,
завідуючий поліклінічним відділенням
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України

Циж О.В.

06 грудня 2017 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар ДУ «ННЦ «Інститут
кардіології імені академіка М.Д. Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.

28 «січня» 2017 р.

Акт впровадження

Діагностика порушень структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з вродженими вадами серця легеневою артеріальною гіпертензією

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Живило І.О., Сіренко Ю.М.

3. ***Джерело інформації***.
Стаття. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією / І.О. Живило, Ю.М. Сіренко. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 47–51

4. ***Де впроваджено***: відділення симптоматичних гіпертензій ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. ***Строки впровадження:***
жовтень 2017 р. – жовтень 2017 р.

6. ***Загальна кількість спостережень***: 52 випадки

7. ***Ефективність впровадження відповідно критеріям***: завдяки визначенню параметрів структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з легеневою гіпертензією, встановлено контингент осіб високого ризику зі зниженими або значно зниженими функціональними можливостями.

Відповідальний за впровадження,
завідуючий відділенням симптоматичних гіпертензій
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска» НАМН України Граніч В.М.
28 «січня» 2017 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар
КЗ «Дніпропетровська міська
клінічна лікарня №11 ДОР»
В.І. Чорний
«10» січня 2017 р

Акт впровадження

Діагностика порушень структурно-функціонального стану артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з вродженими вадами серця легеневою артеріальною гіпертензією

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Живило І.О., Сіренко Ю.М.

3. ***Джерело інформації.***
Стаття. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією / І.О. Живило, Ю.М. Сіренко. *Український кардіологічний журнал*. 2017. №4. С. 47–51

4. ***Де впроваджено***: кардіологічне відділення

5. ***Строки впровадження:***
вересень 2017 р. – грудень 2017 р.

6. ***Загальна кількість спостережень***: 47 випадків

7. ***Ефективність впровадження відповідно критеріям***: завдяки визначенню жорсткості артерій великого кола кровообігу у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованою з вродженими вадами серця легеневою артеріальною гіпертензією, встановлено осіб зі зниженими функціональними можливостями та поганим тривалим прогнозом.

Відповідальний за впровадження,
зав. кардіологічним відділенням
КЗ «Дніпропетровська міська
клінічна лікарня №11 ДОР» І.М. Осипчук
10 « січня » 2017 р.

В. о. Головного лікаря КУ «Сумська міська клінічна лікарня №4»
_____ І.В. Шаповалова
«__6__» ___лютого___ 2018 р.

Акт впровадження

Обстеження пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією різного ступеню важкості з оцінкою функціональних можливостей та подальшого прогнозу

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***

відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5): Сіренко Ю.М., Живило І.О.

3. ***Джерело інформації.***

Стаття. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичноюлегеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками/ І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Є.Ю. Тітов,, Ю.М. Сіренко.*Український кардіологічний журнал.* 2017. №5. С. 22 28.

Де впроваджено: терапевтичне відділення комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №4»

5. ***Строки впровадження:***

січень 2018 р. – березень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 24 випадки

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: завдяки визначенню предикторів, яківпливають на довготривалий прогноз, встановлено контингент осібсереднього та високого ризику, які потребують призначення комбінованої терапії

Відповідальний за впровадження,
завідувач терапевтичним відділенням
комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №4»

_____Шиліна С.В. 6.02. 2018 р.

«З А Т В Е Р Д Ж У Ю»
Головний лікар КУ «Сумська міська клінічна лікарня №1»
_____Домінас В.М.
15 «лютого» 2018 р.

Акт впровадження

Обстеження пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією різного ступеню важкості з оцінкою функціональних можливостей та подальшого прогнозу

2. ***Ким запропоновано, адреса, виконавці:***
відділ симптоматичних гіпертензій (Державна установа «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, 03680 МСП, м. Київ, вул. Народного Ополчення 5); Сіренко Ю.М., Живило І.О.

3. ***Джерело інформації***.
Стаття. Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичноюлегеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками/ І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Є.Ю. Тітов., Ю.М. Сіренко.*Український кардіологічний журнал*. 2017. №5. С. 22–28.

Де впроваджено: кардіологічне відділення комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №1»

5. ***Строки впровадження:***
січень 2018 р. – березень 2018 р.

6. **Загальна кількість спостережень**: 24 випадки

7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям**: завдяки визначенню предикторів, яківпливають на довготривалий прогноз, встановлено контингент осібсереднього та високого ризику, які потребують призначення комбінованої терапії

Відповідальний за впровадження,
В.о завідувача кардіологічним відділенням
комунальної установи «Сумська міська клінічна лікарня №1»

_____Іванов В.В. 15 лютого 2018 р.