

Легенева гіпертензія: стан проблеми та аналіз роботи референтного центру (дані першого українського реєстру)

Г.Д. Радченко, І.О. Живило, Ю.М. Сіренко

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета дослідження – провести аналіз структури пацієнтів, які обстежувалися в спеціалізованому центрі; оцінити виживання хворих із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією (ХТЕЛГ), які проходили лікування в українському референтному центрі, та визначити предиктори смерті.

Матеріали і методи. Проаналізовано дані 359 хворих з легеневою гіпертензією. Для оцінювання виживання залучено 281 пацієнта (52 (18,5 %) із ХТЕЛГ та 229 (81,5 %) з ЛАГ), які пройшли лікування в центрі легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Легеневу гіпертензію діагностували за даними катетеризації правих відділів серця. Виживання оцінювали за методом побудови кривих Каплана – Мейєра. Термін спостереження становив 51 міс. Предиктори визначали за допомогою бінарної логістичної регресії та Сох-регресійного аналізу.

Результати та обговорення. Виживання в загальній когорті пацієнтів становило 93,3; 86,8 та 81,5 % на етапах 1, 2 та 3 роки відповідно. Найкраще виживання було в пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з природженою вадою серця – ПВС (92,7 %), порівняно з ідіопатичною ЛАГ (67,5 %; long rank $p=0,002$), ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини (49,7 %; long rank $p=0,001$) та ХТЕЛГ (83,2 %; long rank $p=0,04$). За даними уніваріантного Сох-аналізу, предикторами смерті були: IV функціональний клас за ВООЗ (відношення шансів (ВШ) = 4,94; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,12–11,48); наявність асцити (ВШ=4,52; 95 % ДІ 2,21–9,24); ЛАГ, асоційована із захворюванням сполучної тканини (ВШ=3,07; 95 % ДІ 1,07–8,87); ЛАГ, асоційована із ПВС (ВШ=0,28; 95 % ДІ 0,11–0,68); частота скорочень серця на тлі лікування > 105 за 1 хв (ВШ=7,85; 95 % ДІ 1,83–33,69); офісний систолічний артеріальний тиск (АТ) < 100 мм рт. ст. (ВШ=2,78; 95 % ДІ 1,26–6,1); дистанція у тесті з 6-хвилинною ходьбою на тлі лікування < 340 м (ВШ=3,47; 95 % ДІ 1,01–12,35); рівень NT-proBNP > 300 пг/мл (ВШ=4,98; 95 % ДІ 1,49–16,6); площа правого передсердя > 22 см² (ВШ=14,2; 95 % ДІ 1,92–104,89); площа правого шлуночка в діастолу (ВШ=1,08; 95 % ДІ 1,03–1,14); площа правого шлуночка в систолу (ВШ=1,08; 95 % ДІ 1,02–1,11); підвищення середнього тиску в правому передсерді на 1 мм рт. ст. (ВШ=1,02; 95 % ДІ 1,02–1,19). При багатоваріантному Сох-регресійному аналізі незалежними предикторами смерті були наявність асцити, офісний систолічний АТ < 100 мм рт. ст. та рівень NT-proBNP > 300 пг/мл. ЛАГ, асоційована з ПВС, зменшувала вірогідність смерті.

Висновки. Це перші результати дослідження, проведеного в єдиному українському центрі з діагностики та лікування легеневої гіпертензії. Вони демонструють, що структура хворих з ЛАГ в Україні суттєво відрізняється від такої в центрах інших країн, але показники виживання зіставні. Виявлено достатньо прості показники, які можна оцінити в рутинній практиці, котрі є незалежними предикторами смерті.

Ключові слова: легенева гіпертензія, референтний центр, виживання, предиктори прогнозу.

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) ≥ 25 мм рт. ст. за даними катетеризації правих відділів серця (КПС) [1]. Виділяють приблизно 50 хвороб, які можуть призводити до ЛГ. Усі вони об'єднуються у п'ять етіопатогенетичних груп (табл. 1). Серед них розрізняють форми ЛГ, які потребують специфічного лікування (група 1 та 4), та ті, що його не потребують (група 2 та 3). Визначення групи та необхідність призначення специфічних препаратів пацієнтам групи 5 вирішується після проведення обстеження в спеціалізованому відділенні, яке обов'язково передбачає КПС.

За даними національного французького реєстру [2], поширеність легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) становить 15 на 1 млн осіб. Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) трапляється із частотою 5,9 випадку на 1 млн дорослого населення. Найнижчий показник виявлення ЛАГ – 2,4 випадку на 1 млн дорослого населення в рік. Дані французького реєстру підтвердило Європейське епідеміологічне дослідження 2007 р. – поширеність ЛАГ становила 15–50 осіб на 1 млн населення [3]. Із групи ЛАГ ІЛАГ трапляється частіше за інші – 6 на 1 млн осіб (39,2 % усіх випадків ЛАГ). Сімейну ЛАГ діагностують у 3,9 % випадків ЛАГ, а асоційовану із природженими вадами серця (ПВС) – у 11,3 %. Вона часто трапля-

Таблиця 1

Етіопатогенетична класифікація легеневої гіпертензії (згідно з ESC-2015)

Група 1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)

1.1. Ідіопатична (ІЛГ)

1.2. Спадкова

1.2.1. Мутація гена, що кодує рецептори морфогенетичного протеїну кісткового мозку, – BMRP2

1.2.2. Інші мутації

1.3. ЛГ, асоційована з ліками або токсинами

1.4. ЛГ, асоційована:

1.4.1. Із захворюваннями сполучної тканини

1.4.2. ВІЛ-інфекціями

1.4.3. Портальною гіпертензією

1.4.4. Природженими вадами серця

1.4.5. Шистосомозом

1' Венооклюзивна хвороба легенів та/або гемангіоматоз легеневиx капілярів

1" Персистентна ЛГ немовлят

Група 2. ЛГ, асоційована з ураженням лівої половини серця

2.1. Систолічна дисфункція

2.2. Діастолічна дисфункція

2.3. Захворювання клапанів

2.4. Природжена/набута обструкція притоку/відтоку та природжена кардіоміопатія

2.5. Природжений/набутий стеноз легеневиx вен

Група 3. ЛГ, асоційована із захворюваннями легенів та/або гіпоксією

3.1. При хронічній обструктивній хворобі легенів

3.2. При інтерстиціальних хворобах легенів

3.3. При інших захворюваннях легенів зі змішаними обструктивно-рестриктивними причинами

3.4. При порушенні дихання під час сну

3.5. При гіповентиляційній патології альвеол

3.6. При хронічному перебуванні на високогір'ї

3.7. При вадах розвитку легень

Група 4. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія та інші обструкції легеневої артерії

4.1. Хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія

4.2. Інші обструкції легеневої артерії

4.2.1. Ангіосаркома

4.2.2. Інші інтраваскулярні пухлини

4.2.3. Артеріїт

4.2.4. Природжений стеноз легеневиx артерій

4.2.5. Закупорка паразитами (гідатидоз)

Група 5. ЛГ із невідомими та/або багатофакторними механізмами.

5.1. Гематологічні захворювання: хронічна гемолітична анемія, мієлопроліферативні захворювання, спленектомія

5.2. Системні захворювання, саркоїдоз, гістіоцитоз X, лімфангіолейоміоматоз, нейрофіброматоз

5.3. Метаболічні порушення: хвороби накопичення глікогену, хвороба Гоше, захворювання щитоподібної залози

5.4. Інші причини: пухлинна тромботична мікроангіопатія, фіброзуючий медіастиніт, хронічна ниркова недостатність (з/без гемодіалізу), сегментарна ЛГ

ється при синдромі Ейзенменгера, дефекті міжшлуночкової і міжпередсердної перегородки, загальному артеріальному стовбурі, при вадах серця з ЛГ після хірургічної корекції вади. На жаль, даних про поширеність ЛАГ в Україні досі немає.

У середньому, якщо взяти всі форми ЛГ за 100 %, то більшість пацієнтів з ЛГ (близько 80 %) становитимуть особи із захворюванням лівих відділів серця, 10 % – пацієнти із захворюванням легень, на всі інші захворювання припадає близько 5 %, тому вони і належать до орфанних (рідкісних) хвороб. За даними епідеміологічного дослідження, в якому ЛГ визначалася за допомогою ехокардіографії (ЕхоКГ), із 480 пацієнтів з підвищеним розрахунковим систолічним тиском у легеневій артерії (СТЛА) 78 % мали захворювання серця, 10 % – захворювання легень, 3,5 % – ЛАГ, 1,5 % – тромбоемболію ЛА [4]. При зниженій фракції викиду лівого шлуночка встановити причину ЛГ не важко, але при діастолічній його дисфункції діагностика ЛГ викликає певні труднощі й потребує консультації спеціаліста та, можливо, обстеження в референтному центрі.

У перших ранніх реєстрових дослідженнях виживання хворих з ІЛАГ становило 68 %, 48 % і 34 % через 1, 3 і 5 років відповідно [5, 6]. Деякі подальші дослідження продемонстрували поліпшення виживання при застосуванні специфічної терапії: 1-річне виживання зросло до 83 % і навіть 91 % [7, 8]. Предикторами несприятливого прогнозу у хворих із ЛГ були вік, етіологія, функціональний стан (толерантність до фізичного навантаження, функціональний клас, синкопальні стани), біомаркери, показники гемодинаміки, оцінені за допомогою ехокардіографії (систолічна функція правого шлуночка, індекс ексцентричності, розмір правого передсердя) і КПС (середній тиск у правому передсерді й серцевий індекс) [9–13].

Лише у 2014 р. в Україні на базі відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України був організований перший спеціалізований центр для хворих із ЛГ, який був орієнтований головним чином на пацієнтів із ЛАГ та хронічною тромбоемболічною ЛГ (ХТЕЛГ). Починаючи з 2016 р., розпочато державну програму з надання допомоги пацієнтам з ЛАГ та ХТЕЛГ, завдяки якій лікування вартісними специфічними препаратами цих груп пацієнтів стало доступним для більшості хворих. Це дослідження є першим аналізом даних пацієнтів, які пройшли амбулаторне або стаціонарне лікування в референтному центрі (раніше ми не мали українських даних).

Мета дослідження – провести аналіз структури пацієнтів, які обстежувалися в спеціалізованому центрі; оцінити виживання хворих із легеневою

артеріальною гіпертензією та хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією, які проходили лікування в українському референтному центрі, та визначити предиктори смерті.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За період із травня 2014 р. до травня 2019 р. амбулаторне або стаціонарне лікування в нашому центрі пройшли 359 хворих із ЛГ, і їх дані були внесені в базу даних. Усі пацієнти були залучені до реєстру лише після підписання форми інформованої згоди для опрацювання персональних даних. Серед них: з ІЛАГ – 72 (20,1 %) пацієнти; з ЛАГ, асоційованою із захворюванням сполучної тканини (ЗСТ), – 20 (5,6 %); з ЛАГ, асоційованою з ВІЛ-інфекцією, – 8 (2,2 %); з ЛАГ, асоційованою з портальною гіпертензією, – 4 (1,1 %); з ЛАГ, асоційованою з ПВС, – 171 (47,6 %); з ЛГ унаслідок захворювань лівих відділів серця – 8 (2,2 %); ЛГ унаслідок захворювань легень та/або гіпоксії – 6 (1,7 %); хронічна тромбоемболічна ЛГ – 62 (17,3 %), ЛГ змішаної етіології – 8 (2,2 %) (рис. 1). Серед пацієнтів було 258 (72 %) жінок та 101 (28 %) чоловік. Вік хворих був від 18 до 80 років (у середньому $42,3 \pm 0,8$ року). Пацієнти, які були госпіталізовані, становили 74 % ($n=264$), амбулаторні – 26 % ($n=95$).

У ретроспективний аналіз виживання було введено 281 пацієнта віком від 18 років, які проходили лікування в референтному центрі в період з червня 2014 р. до липня 2018 р. ЛГ була підтверджена КПС – середній тиск у ЛА ≥ 25 мм рт. ст., легеневий судинний опір (ЛСО) ≥ 300 дин \cdot с/см⁵ і тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) < 15 мм рт. ст. у спокої [1]. Пацієнти з ТЗЛА > 15 мм рт. ст. та/або ЛСО < 300 дин \cdot с/см⁵ (якщо вони не перебували на специфічному лікуванні) були вилучені з аналізу. КПС проводили в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (у більшості випадків) або в деяких хірургічних центрах для пацієнтів з ПВС. Пацієнти були розділені на підгрупи згідно з етіологією ЛГ за результатами обстеження відповідно до вимог Уніфікованого клінічного протоколу екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Легенева гіпертензія у дорослих» (на основі рекомендацій 2015-ESC/ERS), затвердженого Наказом МОЗ України № 614 від 21.06.2016 р.: ІЛАГ ($n=68$); ЛАГ, асоційована з ПВС ($n=136$); ЛАГ, асоційована із ЗСТ ($n=15$); ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією або ВІЛ-інфекцією ($n=10$); ХТЕЛГ ($n=52$). Деяким пацієнтам специфічну терапію ЛГ призначили ще до першого візиту до нашого центру, іншим діагноз ЛГ уперше був

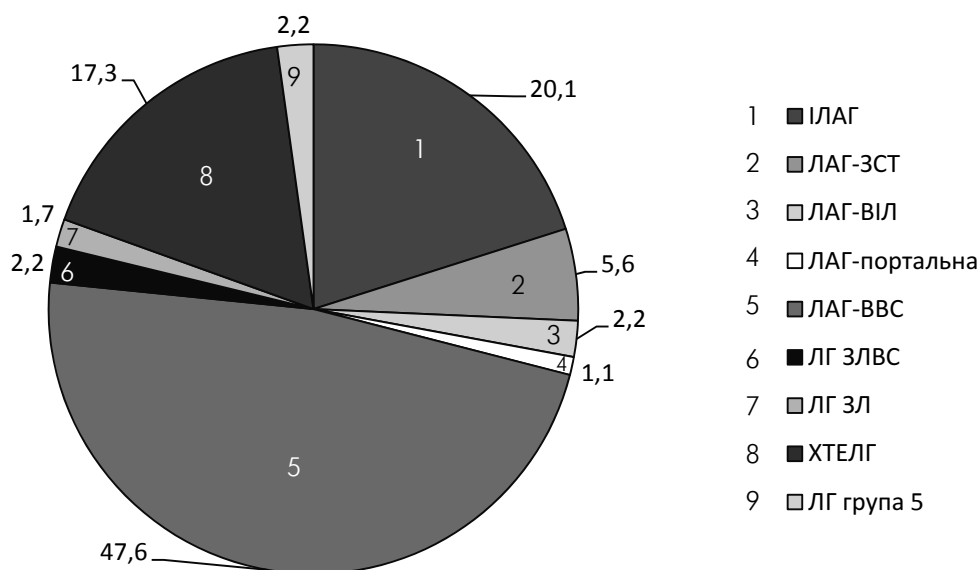


Рис. 1. Структура пацієнтів з легеневою гіпертензією, які пройшли обстеження в референтному центрі.

встановлений у нашому центрі та в більшості розпочата специфічна терапія. Ознаки асцити оцінювали під час медичного обстеження та ультразвукового дослідження органів черевної порожнини. Тест із 6-хвилинною ходьбою за стандартною методикою проводили двічі під час госпіталізації та двічі під час виписування (на тлі лікування), кращий результат вводили в базу даних. Ехокардіографічне дослідження виконували ті ж фахівці з використанням стандартних вимірювань (Artida, Toshiba, Японія).

Статус виживання визначали за візитом пацієнта або телефонним контактом з пацієнтом або його родичами. Дати та причини смерті були отримані зі свідоцтва про смерть. Якщо інформації не було, пацієнт був класифікований як втрачений для подальшого спостереження. Дата останнього візиту була визначена як кінцева дата спостереження. У цьому дослідженні ми оцінювали лише загальну смертність. Демографічні показники, етіологія ЛГ, використання медикаментів, дані біохімічних аналізів, біомаркери (N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду – NT-proBNP), рівень феритину, параметри ЕхоКГ, результати тесту із 6-хвилинною ходьбою і КПС вносилися до бази даних. Дата першого візиту до нашого центру була визначена як дата початку спостереження. Проведення дослідження було ухвалено локальним етичним комітетом ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Лікування. На час проведення дослідження в Україні доступними були лише два препарати для специфічного лікування ЛАГ і ХТЕЛГ – силденафіл та інгалаційний ілопрост. Можливості в зміні

терапії були обмежені комбінацією цих препаратів або, в разі непереносності, заміною одного на інший. Переважно використовували монотерапію. Десять пацієнтів не приймали жодного препарату через їх особисті причини або через наявну непереносність доступних на той час лікарських засобів. Пацієнти із ХТЕЛГ були скеровані в хірургічний центр. Шести хворим було проведено тромбendarтеректомію: одна пацієнтка померла, двоє хворих після оперативного втручання мали залишкову ЛГ та потребували специфічної медикаментозної терапії, у 3 пацієнтів результат хірургічного лікування був задовільний. Інші хворі з ХТЕЛГ оцінювалися як неоперабельні, або з високим ризиком несприятливого прогнозу, або відмовлялися від проведення операції через особисті причини, зокрема фінансові. У частини з цих пацієнтів можливим було б проведення балонної ангіопластики легеневих артерій, але, на жаль, в Україні цю процедуру не виконують.

Абсолютні показники (безперервні змінні) представлені у форматі середнє значення \pm стандартне відхилення ($M \pm SD$). Відносні показники (безумовні змінні) – у вигляді абсолютна кількість (n) і частка (%). Статистичну значущість відмінностей між групами оцінювали для безперервних змінних за допомогою незалежного t -тесту для середніх значень і для безумовних змінних – за допомогою χ^2 аналізу. Виявлені параметри, за якими відрізнялися групи, були введені в покроковий бінарний логістичний регресійний аналіз для оцінювання взаємозв'язків між параметром та виживанням. Аналіз виживання проводили з використанням кривих Каплана – Мейера і при цьому за дату початку дослідження брали дату першого

Таблиця 2

Загальна характеристика пацієнтів з легеневою гіпертензією

Показник	ІЛАГ (n=72)	ЛАГ, асоційована з ЗСТ (n=20)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=171)	ХТЕЛГ (n=62)	ЛГ унаслідок ЗЛВС (n=8)	ЛГ унаслідок ЗЛ (n=6)
Вік, роки	40,9±1,5*	54,5±2,4*	36,4±1,0	52,8±1,5*	60,9±3,6*	50,2±4,6*
Жінки	61 (85 %)	18 (90 %)	124 (72 %)	32 (52 %)	7 (87 %)	4 (67 %)
Чоловіки	11 (15 %)	2 (10 %)	47 (28 %)	30 (48 %)	1 (13 %)	2 (33 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,5±0,6	23,9±0,7	22,3±0,4	27,9±0,8	27,6±2,6	39,2±3,9
Поява скарг, міс	33,6±4,7	33,8±9,6	140,9±12,5	47,5±6,1	116,1±67,9	44,3±17,2
Час від встанов- лення ЛГ, міс	17,8±4,1	7,1±3,5	216,3±13,2	29,9±5,1	180,6±101,9	6,8±2,4

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС ($p < 0,05$).

відвідування центру. Логарифмічний тест (log-rank) використовували для порівняння виживання груп з різною етіологією. Статистично значущі змінні, виявлені під час бінарного логістичного регресійного аналізу, були залучені до однофакторного пропорційного аналізу ризику Соx. Якщо ці змінні зберігали значущість зв'язку з прогнозом, їх залучали в багатофакторний Соx-регресійний аналіз для визначення незалежних предикторів смерті в обстежених пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ

Характеристика пацієнтів, залучених у реєстр, залежно від етіології ЛГ представлена в *табл. 2*. Як зазначалося, більшість становили хворі з ЛАГ, асоційованою із ПВС (47,6 %), і вони були статистично значуще молодші, ніж пацієнти з іншими формами ЛГ. У загальній популяції 54 % хворих були віком до 44 років. На ЛГ переважно страждали жінки у співвідношенні 6 : 1 при ІЛАГ, 9 : 1 – при ЛАГ, асоційованій із ЗСТ, 3 : 1 – при ЛАГ, асоційованій із ПВС, 7 : 1 – при ЛГ унаслідок захворювань лівих відділів серця, 2 : 1 – ЛГ унаслідок захворювань легень та/або гіпоксії, окрім пацієнтів із ХТЕЛГ, у яких співвідношення становило 1 : 1. Час від появи симптомів захворювання до внесення у реєстр у хворих з ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, становив близько 3 років (відповідно (33,6±4,7) та (33,8±9,6) міс), а в пацієнтів із ХТЕЛГ – майже 4 роки ((47,5±6,1) міс). Найдовшу історію виникнення симптомів мали пацієнти із ПВС та захворюваннями лівих відділів серця – відповідно (140,9±12,5) та (116,1±67,9) міс.

Клінічні дані хворих з різними формами ЛАГ у загальній популяції обстежених пацієнтів пред-

ставлено в *табл. 3*. Серед пацієнтів з ІЛАГ та ХТЕЛГ переважали ті, що мали II (середній тиск у ЛА 45–64 мм рт. ст.) та III (середній тиск у ЛА ≥ 65 мм рт. ст.) ступінь підвищення тиску в ЛА. Хворі з ПВС у більшості мали III ступінь підвищення середнього тиску в ЛА. У групі з ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, підвищення середнього тиску в ЛА частіше відповідало I (середній тиск у ЛА 25–44 мм рт. ст.) та II ступеням, але при цьому пацієнти були більш тяжкими – 85 % із них відповідало III та IV функціональному класу за ВООЗ. Серед пацієнтів груп 2 та 3 спостерігався майже однаковий розподіл за ступенем підвищення артеріального тиску (АТ). Фібриляція передсердь найчастіше супроводжувала ЛГ, асоційовану із захворюванням лівих відділів серця (ЗЛВС). За даними літратури, фібриляція передсердь, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та їх поєднання значно збільшують імовірність виникнення ЛГ через формування діастолічної дисфункції лівого шлуночка.

Дані неінвазивних методів дослідження, за якими оцінювали функціональний стан пацієнтів із ЛГ та стан внутрішньосерцевої гемодинаміки, представлені в *табл. 4*. Найкращі показники тесту із 6-хвилинною ходьбою мали пацієнти з ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ПВС. Проте пацієнти групи ЛАГ, асоційованої з ПВС, як і слід було очікувати, мали статистично значуще нижчу сатурацію крові як у спокої, так і в кінці тесту із 6-хвилинною ходьбою, ніж пацієнти з ІЛАГ, ХТЕЛГ та ЛГ, асоційованою із ЗЛВС. Вони не відрізнялися за цим показником у спокої та в кінці тесту із 6-хвилинною ходьбою від пацієнтів груп ЛАГ, асоційованої із ЗСТ та захворюванням легень (ЗЛ). Пацієнти із ЗСТ, ЗЛВС та ЗЛ мали найвищі бали при оцінюванні ступеня вираження задишки за шкалою

Таблиця 3

Клінічні дані пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії в загальному реєстрі

Показник	ЛАГ (n=72)	ЛАГ, асоційована з ЗСТ (n=20)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=171)	ХТЕЛГ (n=62)	ЛГ унаслідок ЗЛВС (n=8)	ЛГ унаслідок ЗЛ (n=6)
Ступінь ЛГ						
I	8 (11 %)	9 (45 %)	12 (7 %)	13 (21 %)	2 (25 %)	2 (33,3 %)
II	31 (43 %)	8 (40 %)	31 (18 %)	25 (40 %)	3 (37,5 %)	2 (33,3 %)
III	33 (46 %)	3 (15 %)	128 (75 %)	24 (39 %)	3 (37,5 %)	2 (33,3 %)
ФК за ВООЗ						
I та II	19 (26 %)	3 (15 %)	43 (25 %)	11 (18 %)	1 (12,5 %)	1 (17 %)
III	48 (67 %)	14 (70 %)	124 (73 %)	46 (74 %)	5 (62,5 %)	4 (66 %)
IV	5 (7 %)	3 (15 %)	4 (2 %)	5 (8 %)	2 (25 %)	1 (17 %)
ФП	1 (1 %)	1 (5 %)	19 (11 %)	11 (18 %)	4 (50 %)	0
ЗДС	15 (21 %)	1 (5 %)	46 (27 %)	19 (31 %)	3 (37,5 %)	0
Синкопальні стани	19 (26 %)	3 (15 %)	28 (16 %)	5 (8 %)	–	1 (17 %)

ФК – функціональний клас; ФП – фібриляція передсердь; ЗДС – залізодефіцитний стан.

Таблиця 4

Дані лабораторних та інструментальних методів у пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії (M±SD)

Показник	ЛАГ (n=72)	ЛАГ, асоційована з ЗСТ (n=20)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=171)	ХТЕЛГ (n=62)	ЛГ унаслідок ЗЛВС (n=8)	ЛГ унаслідок ЗЛ (n=6)
Дистанція ТШХ без терапії, м	352,2±13,2*^#	292,0±23,0	373,7±8,5*^#	308,7±15,5	234,4±31,9	275,8±35,7
SpO ₂ , %						
На початку ТШХ	94,9±0,5°	88,5±4,1	87,5±0,9	92,9±0,6°	94,3±1,4°	86,8±2,5
Наприкінці ТШХ	93,1±0,9°	70,1±5,3	78,4±1,5	89,5±0,9°	92,1±1,5°	75,5±6,6
Задишка за G. Borg, бали	3,9±0,2*	5,4±0,5	4,3±0,2*	4,3±0,3	5,0±0,6	5,0±1,6
NT-proBNP, пг/мл	1292,0±82,8^	2645,3±1213,4	570,9±87,8	1652,6±254,8^	2643,2±1122,5	617,8±319,0
Площа ПП, см ²	25,4±0,4*	21,9±1,2	23,8±1,1	27,5±0,4°*	28,4±3,0*	28,3±3,7
Індекс ПП, мл/м ²	51,2±1,5	48,3±5,4	51,5±4,1	58,9±4,0	59,4±9,4	45,5±3,7
Стінка ПШ, мм	6,9±0,2	6,0±0,1	8,6±0,3	7,2±0,7	7,2±1,3	7,1±0,4
TAPSE, мм	15,7±0,4	15,0±1,1^	17,0±0,5	14,9±0,6^	17,1±0,7	19,5±1,5
Діаметр ЛА, см	3,0±0,1°	2,9±0,1	4,0±0,5*	3,0±0,1°	3,0±0,3	2,8±0,1°
СТЛА за даними ЕхоКГ, мм рт. ст.	87,6±3,4°	84,5±5,3°	96,8±2,2	88,4±3,3°	88,1±9,1	71,6±12,0°

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих: * – групи ЛАГ, асоційованої із ЗСТ (p<0,05); ° – групи ЛАГ, асоційованої із ПВС (p<0,05); ^ – групи ЛГ, асоційованої із ЗЛ (p<0,05); # – групи ЛГ, асоційованої із ЗЛВС (p<0,05). ТШХ – тест із шестихвилинною ходьбою; TAPSE – систолічна екскурсія площини трикуспідального кільця; ПП – праве передсердя; ПШ – правий шлуночок.

Таблиця 5

Результати катетеризації правих відділів серця в пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії (M±SD) ¹

Показник	ІЛАГ (n=63)	ЛАГ, асоційована з ЗСТ (n=19)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=23)	ХТЕЛГ (n=39)	ЛГ внаслідок ЗЛВС (n=6)
СТЛА, мм рт. ст.	89,5±2,7*	75,4±5,6°	98,5±8,3*	87,0±3,4	87,7±7,0
ДТЛА, мм рт. ст.	42,6±1,5*^	28,8±1,9	47,8±5,0*^	32,7±1,6°	35,3±5,5
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	58,3±1,8*^	44,4±2,9°	64,7±5,8*^	50,8±2,1	52,8±5,6
Середній тиск у ПП, мм рт. ст.	9,7±0,7*	6,4±1,0	8,3±1,0	10,5±0,9*	10,3±1,2*
ТЗЛА, мм рт. ст.	8,1±0,4°^#	9,1±0,9#	10,6±0,9	10,6±0,8#	17,2±1,2*°^
ХОК, л/хв	4,1±0,1^#	4,1±0,5	4,3±0,3	4,8±0,3	5,0±0,4
Серцевий індекс, л · хв ⁻¹ · м ⁻²	2,2±0,1°	2,4±0,3	2,5±0,1	2,4±0,1	2,5±0,2
ЛСО, дин · с · см ⁻⁵	1090,1±57,1^#	827,3±104,6	1147,3±173,3#	789,8±67,9	609,2±123,7
Насичення змішаної венозної крові киснем, %	67,0±1,4°	69,5±2,6	74,3±1,8	67,0±1,4°	69,7±1,8

¹ Показники наведено без врахування даних 4 пацієнтів з ВІЛ та 4 пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з портальною гіпертензією. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих: * – групи ЛАГ, асоційованої із ЗСТ (p<0,05); ° – групи ЛАГ, асоційованої із ПВС (p<0,05); ^ – групи ЛГ, асоційованої із ХТЕЛГ (p<0,05); # – групи ЛГ, асоційованої із ЗЛВС (p<0,05). ДТЛА – діастолічний тиск у легеневій артерії; ХОК – хвилинний об'єм крові.

Borg. Середній рівень NT-proBNP у хворих із ПВС та ЗЛ був статистично значуще нижчим, ніж у хворих з ІЛАГ та ХТЕЛГ. У групах ЗСТ та ЗЛВС відзначено найвищий рівень цього біомаркера, але мала кількість пацієнтів у цих групах не дозволила досягнути статистичної значущості для цих відмінностей. За даними ЕхоКГ найменшу середню величину площі правого передсердя спостерігали в пацієнтів з ПВС та ЗСТ, але за індексом об'єму групи статистично значуще не відрізнялися. Середній показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (TAPSE), що опосередковано характеризує функцію правого шлуночка, найвищим був у пацієнтів із ЗЛ. Пацієнти з ПВС мали найбільший розмір стовбура ЛА (у 5 пацієнтів аневризматичне розширення стовбура супроводжувалося наявністю пристінкових тромбів, що є показанням для першочергової трансплантації легень). Також ця група пацієнтів характеризувалася найвищим рівнем СТЛА за даними ЕхоКГ.

Таким чином, найгіршу функціональну спроможність мали пацієнти із ЗСТ, ЗЛВС та ЗЛ, найкращу – хворі з ПВС, незважаючи на те, що рівень СТЛА був у них статистично значуще вищим. Це підтверджує дані інших досліджень, які демонструють відсутність статистично значущої кореляції між рівнем АТ у легеневій артерії, з одного боку, та функціональними можливостями пацієнтів і прогнозом – з другого [14, 15].

За вибраний період існування центру проведено 192 КПС, з них 20 були повторними (підтвер-

дження вазореактивності або погіршення стану). Завдяки КПС діагноз ЛГ було знято у 14 хворих. Серед пацієнтів з ІЛАГ тест на вазореактивність проведено у 65 пацієнтів. За даними КПС (табл. 5), як і за даними ЕхоКГ, найвищий середній тиск у ЛА спостерігався у пацієнтів з ПВС, найнижчий – у хворих із ЗСТ. Також у них статистично значуще нижчим був середній тиск у правому передсерді. Тиск заклинювання ЛА, як і очікувалося, найвищим був у пацієнтів із ЗЛВС. У групі ІЛАГ цей показник був статистично значуще меншим за такий у групах ЛАГ, асоційованої з ПВС, та ХТЕЛГ. Хвилинний об'єм крові був статистично значуще нижчим у пацієнтів з ІЛАГ, порівняно з пацієнтами з ХТЕЛГ та ЗЛВС, але серцевий індекс у них статистично значуще не відрізнявся. Лише у хворих з ПВС статистично значуще вищим був серцевий індекс порівняно з пацієнтами з ІЛАГ. Опір легневих судин був статистично значуще нижчим у пацієнтів із ЗЛВС, а найвищим – у групах ІЛАГ та ЛАГ, асоційованої з ПВС.

Оцінювання виживання пацієнтів з ЛАГ та ХТЕЛГ. За період спостереження 51 міс (у середньому (23,6±14,1) міс) 31 пацієнт помер. Усі пацієнти були розділені на дві групи: ті, що вижили (n=250), та ті, що не вижили (n=31). Базові характеристики груп наведено в табл. 6. Групи статистично значуще не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, індексом маси тіла, наявністю фібриляції передсердь, наявністю синкопальних станів в анамнезі або залізодефіцитним станом/анемією. Ті пацієнти, які вижили, мали статистич-

Таблиця 6

Клінічні та демографічні характеристики пацієнтів з легеневою гіпертензією у групах

Показник	Ті, що вижили (n=250)	Ті, що не вижили (n=31)	p
Вік, роки	45,93±13,9	41,7±14,6	H3
Тривалість від моменту встановлення діагнозу, місяці	112,6±142,2	33,3±53,0	0,003
Індекс маси тіла, кг/м ²	25,5±4,7	24,6±5,7	H3
Систолічний АТ при госпіталізації, мм рт. ст.	116,5±15,5	114,4±13,2	H3
Діастолічний АТ при госпіталізації, мм рт. ст.	75,7±10,9	77,0±8,8	H3
ЧСС при госпіталізації за 1 хв	80,9±13,6	89,1±16,5	0,002
Систолічний АТ при лікуванні, мм рт. ст.	110,9±15,2	104,5±20,7	0,042
Діастолічний АТ при лікуванні, мм рт. ст.	72,2±5,3	72,2±7,8	H3
ЧСС при лікуванні за 1 хв	77,2±9,6	83,5±12,3	0,002
Насичення O ₂ , %	92,6±6,1	87,5±12,0	0,032
Дистанція ТШХ при госпіталізації, м	344,9±107,1	292,7±115,1	0,016
Оцінка ступеня задишки за шкалою Borg при госпіталізації, бали	4,3±1,9	4,6±2,1	H3
Дистанція ТШХ при виписуванні, м	373,1±89,3	314,23±63,29	0,026
Оцінка ступеня задишки за шкалою Borg при виписуванні, бали	3,4±1,6	4,2±1,3	H3
Чоловіки	61 (24,4 %)	12 (38,7 %)	H3
Жінки	189 (75,6 %)	19 (61,3 %)	H3
Ідіопатична ЛАГ	54 (21,6 %)	14 (45,2 %)	<0,05
ЛАГ, асоційована з ПВС	130 (52,0 %)	6 (19,4 %)	<0,05
ЛАГ, асоційована із СЗСТ	11 (4,4 %)	4 (12,9 %)	H3
ХТЕЛГ	45 (18,0 %)	7 (22,6 %)	H3
ЛАГ, асоційована з іншими причинами*	10 (4,0 %)	0	<0,05
Функціональний клас за ВООЗ			
I	4 (1,6 %)	0	H3
II	64 (25,6 %)	3 (9,7 %)	<0,05
III	171 (68,4 %)	21 (67,7 %)	H3
IV	11 (4,4 %)	7 (22,6 %)	<0,05
Фібриляція передсердь в анамнезі	22 (8,8 %)	2 (6,5 %)	H3
Асцит	31 (12,4 %)	13 (41,9 %)	<0,05
Синкопальні стани	40 (16 %)	5 (16,1 %)	H3
Залізодефіцит	70 (28 %)	12 (38,7 %)	H3
Лікування			
Силденафіл	113 (45,2 %)	30 (96,8 %)	<0,05
Середня доза силденафілу, мг	71,5±22,0	92,9±33,6	0,001
Інгаляційний ілопрост,	64 (25,6 %)	6 (19,4 %)	H3
Середня доза ілопросту, мкг	30,4±5,8	26,7±5,2	H3
Комбінована терапія	60 (24,0 %)	6 (19,4 %)	H3
Антагоністи кальцію	34 (13,6 %)	0	<0,05
Без специфічної терапії	9 (3,6 %)	1 (3,2 %)	H3
Діуретики	131 (52,4 %)	28 (90,3 %)	<0,05
Середня добова доза фуросеміду, мг	55,7±39,4	82,0±46,6	H3
Середня доза торасеміду, мг	5,7±3,4	8,0±4,9	0,013
Оральні антикоагулянти	126 (50,4 %)	25 (80,6 %)	<0,05

* – асоційована з ВІЛ-інфекцією або портальною гіпертензією. СЗСТ – системне захворювання сполучної тканини; H3 – не значуще.

Таблиця 7

Аналізи крові та біохімічні маркери в групах пацієнтів з легеневою гіпертензією (M±SD)

Характеристики	Ті, що вижили (n=250)	Ті, що не вижили (n=31)	p
NT-proBNP, пг/мл	1179,6±248,6	2817,52±232,4	0,001
Феритин, нг/мл	87,33±129,2	61,6±89,4	НЗ
Тиреотропний гормон, мкОд/мл	2,3±1,5	5,34±10,4	0,001
Гемоглобін, г/л	146,8±27,6	137,3±29,7	НЗ
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	238,4±84,9	254,9±97,6	НЗ
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	7,2±2,3	8,7±3,3	0,02
Міжнародне нормалізоване відношення	1,65±0,62	2,02±0,72	0,003
Калій, ммоль/л	4,6±0,48	4,5±0,53	НЗ
Натрій, ммоль/л	141,5±37,9	142,1±76,5	НЗ
Креатинін, мкмоль/л	85,2±24,9	89,2±32,6	НЗ
Аланінамінотрансфераза, Од	32,2±21,8	28,6±10,9	НЗ
Аспартатамінотрансфераза, Од	28,9±13,5	25,1±10,2	НЗ
Білірубін, мкмоль/л	25,1±25,2	30,5±32,2	НЗ
Глюкоза, ммоль/л	4,9±1,1	4,7±0,7	НЗ

НЗ – не значуще.

но значуще меншу частоту серцевих скорочень (ЧСС) і вищий рівень офісного АТ на момент виписування з центру, ніж ті, що померли. Базова середня сатурація кисню була меншою в групі пацієнтів, які померли. Серед тих, хто вижив, було більше пацієнтів з ПВС та іншими причинами ЛАГ (пов'язаних з ВІЛ або портальною гіпертензією), менше пацієнтів з ІЛАГ. Функціональний статус, визначений за результатом тесту з 6-хвилинною ходьбою, та функціональний клас ВООЗ був гіршим у тих, хто помер. Також пацієнти, які померли, частіше мали ознаки асцити. Силденафіл, діуретики та пероральні антикоагулянти частіше використовувалися у тих, хто не вижив. У цій групі середня доза силденафілу була більшою.

Результати аналізу крові, в тому числі біомаркерів, представлені в *табл. 7*. У тих, що не вижили, відзначено статистично значуще більший рівень лейкоцитів і більше міжнародне нормалізоване відношення (більше було при застосуванні антикоагулянтів), ніж у тих, що вижили. Середні рівні NT-proBNP і тиреотропного гормону були вищими у тих, хто помер. Істотних відмінностей щодо рівнів феритину та інших характеристик між групами не виявлено.

Дані гемодинаміки, оцінені за допомогою ЕхоКГ і КПС, представлені в *табл. 8*. Пацієнти, які померли, мали значне збільшення правого передсердя і правого шлуночка. Також ми виявили тен-

денцію до погіршення систолічної функції правого шлуночка в цій групі, яку оцінювали за систолічною екскурсією площини трикуспідального кільця (TAPSE). У пацієнтів, які вижили, менший рівень СТЛА, виявлений за допомогою ЕхоКГ, не був підтверджений при КПС: за рівнем середнього тиску в ЛА, вимірним прямим методом, групи статистично значуще не відрізнялися. Серед гемодинамічних параметрів, отриманих при КПС, тільки середній тиск у правому передсерді був вищим у групі пацієнтів, які померли.

Крива виживання Каплана – Мейєра для всієї когорти хворих показана на *рис. 2*. Показники виживання становили 93,3; 86,8 і 81,5 % через 1, 2 і 3 роки відповідно. На *рис. 3* проілюстровано ймовірне кумулятивне виживання обстежених пацієнтів залежно від етіології. Виживання було статистично значуще кращим у пацієнтів з ПВС порівняно з ІЛАГ (p=0,002), ЗСТ (p=0,001) і ХТЕЛГ (p=0,04). Виживання було найгіршим у пацієнтів із ЗСТ, але статистично значущі відмінності були лише з пацієнтами з ПВС (p=0,001) та пацієнтами з іншими формами ЛАГ (p=0,05).

Оцінювання чинників, що асоціювалися зі смертю. Результати покрокового бінарного логістичного регресійного аналізу представлені в *табл. 9*. Статистично значущими клінічними предикторами смерті були ІV функціональний

Таблиця 8

Дані ехокардіографії та катетеризації правих відділів серця в пацієнтів з легеневою гіпертензією (M±SD)

Характеристики	Ті, що вижили (n=250)	Ті, що не вижили (n=31)	p
Ехокардіографія			
Площа ЛП, см ²	19,3±9,1	21,2±11,8	НЗ
Площа ПП, см ²	24,5±9,3	29,4±8,7	0,009
Індекс об'єму ПП, мл/м ²	50,7±31,3	64,3±33,6	0,041
Фракція викиду ЛШ, %	62,4±7,2	62,8±6,8	НЗ
Площа ПШ у діастолу, см ²	28,3±8,2	35,3±8,1	0,003
Площа ПШ у систолу, см ²	19,6±6,7	24,8±7,2	0,006
TAPSE	16,0±4,6	14,4±3,1	0,08
Швидкість регургітації та ТК, м/с	4,4±0,7	4,2±0,7	НЗ
СТЛА, мм рт. ст.	90,8±25,7	98,1±26,0	НЗ
Розрахований середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	57,3±16,4	64,5±14,9	0,04
Діаметр ЛА, см	3,4±4,0	2,9±0,7	НЗ
Катетеризація правих відділів серця			
Середній тиск у ЛА, мм рт. ст.	61,6±18,9	58,1±19,6	НЗ
Середній тиск у ПП, мм рт. ст.	8,5±4,6	12,2±5,2	<0,05
Хвилинний об'єм крові, л/хв	4,50±1,24	4,0±1,5	НЗ
Серцевий індекс, л · хв ⁻¹ · м ⁻²	2,3 ±0,7	2,1±0,8	НЗ
Тиск заклинювання ЛА, мм рт. ст.	9,2±3,9	7,9±2,9	НЗ
Опір легеневих судин, дин · с · см ⁻⁵	933,32±499,10	1007,7±208,4	НЗ
Системний судинний опір, дин · с · см ⁻⁵	1402,9±149,1	1350,1±116,5	НЗ
Змішана венозна сатурація O ₂ , %	69,9±10,0	67,4±18,7	НЗ

ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; ЛШ – лівий шлуночок; ПШ – правий шлуночок; ТК – трикуспідальний клапан; НЗ – не значуще.

клас за ВООЗ (ВШ=6,34; $p<0,001$), наявність асцити (ВШ=5,65; $p<0,001$), ЧСС при госпіталізації ≥ 100 за 1 хв (ВШ=3,07; $p=0,021$) і на тлі лікування ≥ 105 за 1 хв (ВШ=12,9; $p=0,039$), офісний систолічний АТ на тлі лікування менше 100 мм рт. ст. (ВШ=3,34; $p=0,009$). Величина дистанції у тесті з 6-хвилинною ходьбою при госпіталізації < 349 м (ВШ=2,39; $p=0,042$) і при виписуванні < 340 м (ВШ=5,45; $p=0,01$) також були предикторами смерті в наших пацієнтів. Маркери дисфункції правого шлуночка, такі як NT-proBNP > 300 пг/мл (ВШ=5,26; $p=0,009$), збільшення площі правого передсердя за даними ЕхоКГ > 22 см² (ВШ=3,6; $p=0,013$) та площі правого шлуночка (ВШ=1,12; $p=0,005$ під час систоли і ВШ=1,12; $p=0,012$ під час діастоли) і підвищений тиск у правому передсерді > 10 мм рт. ст. за дани-

ми КПС. Рівень артеріального тиску в ЛА не корелював зі смертністю.

Деякі показники, які визначали при госпіталізації, втратили статистичну значущість при залученні їх у однофакторний Соx-регресійний аналіз, а саме ЧСС та дистанція тесту з 6-хвилинною ходьбою (табл. 10). Наявність ЛАГ, асоційованої з ПВС, зменшувала (ВШ=0,28; $p=0,005$), а ЛАГ, асоційованої із ЗСТ, збільшувала (ВШ=3,07; $p=0,037$) ймовірність смерті в наших пацієнтів. Проте і вони втратили статистичну значущість при багатофакторному Соx-регресійному аналізі, коли в регресійну модель додавали рівень NT-proBNP ≥ 300 пг/мл (табл. 11). Параметри ЕхоКГ і КПС також не зберегли свою статистично значущу асоціацію із прогнозом при додаванні в багатофакторну регресійну модель.

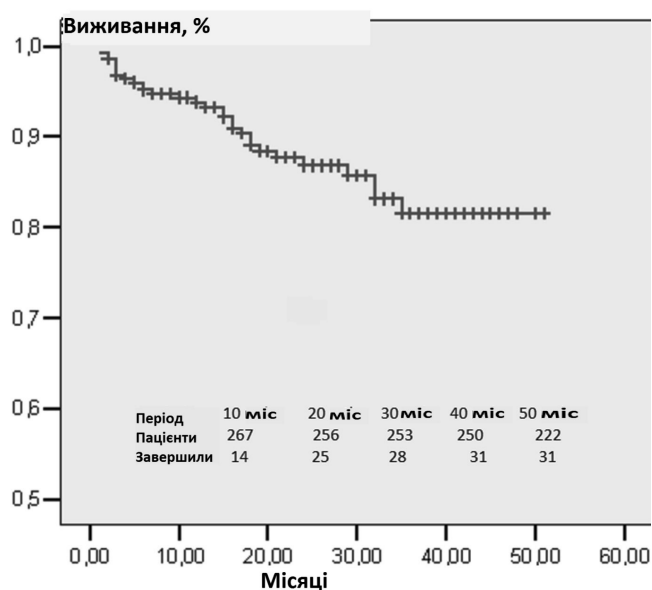


Рис. 2. Вживання загальної популяції пацієнтів з легеневою гіпертензією, які були залучені в ретроспективний аналіз.

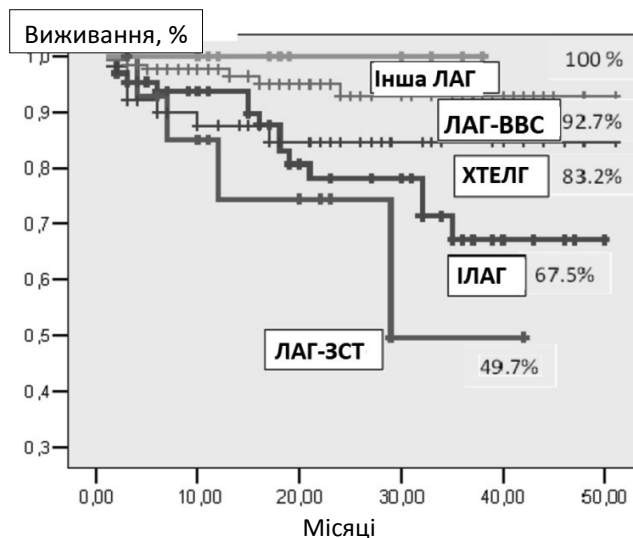


Рис. 3. Вживання пацієнтів референтного центру залежно від етіології легеневої гіпертензії.

Таблиця 9

Предиктори смерті за даними бінарного логістичного регресійного аналізу в пацієнтів з легеневою гіпертензією

Показник	ВШ (95 % ДІ); p
IV функціональний клас за ВООЗ	6,34 (2,25–17,9); p<0,001
Асцит	5,65 (2,5–12,8); p<0,001
ЧСС при госпіталізації, за 1 хв	1,04 (1,02–1,07); p=0,002
ЧСС при госпіталізації ≥ 100 за 1 хв*	3,07 (1,18–7,94); p=0,021
ЧСС при лікуванні, за 1 хв	1,06 (1,02–1,10); p<0,001
ЧСС при лікуванні ≥ 105 за 1 хв*	12,9 (1,14–46,9); p=0,039
Офісний САТ при лікуванні, мм рт. ст.	НЗ
Офісний САТ при лікуванні ≤ 100 мм рт. ст.*	3,34 (1,34–8,29); p=0,009
Дистанція ТШХ при госпіталізації, м	НЗ
Дистанція ТШХ при госпіталізації ≤ 349 м*	2,39 (1,03–5,55); p=0,042
Дистанція ТШХ при лікуванні, м	НЗ
Дистанція ТШХ при лікуванні ≤ 340 м*	5,45 (1,49–19,9); p=0,01
NT-proBNP, пг/мл	1,01 (1,01–1,08); p=0,03
NT-proBNP > 300 пг/мл*	5,26 (1,52–18,2); p=0,009
Площа ПП, см ²	1,05 (1,01–1,09); p=0,008
Площа ПП ≥ 22 см ² *	3,6 (1,31–9,94); p=0,013
Площа ПШ у діастолу, см ²	1,12 (1,04–1,22); p=0,005
Площа ПШ у систолу, см ²	1,12 (1,03–1,23); p=0,012
Середній тиск у ПП при КПС, мм рт. ст.	1,13 (1,03–1,24); p=0,009
Середній тиск у ПП при КПС ≥ 10 мм рт. ст.*	3,44 (1,19–9,98); p=0,023

* Показник визначено при покроковому аналізі. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; САТ – систолічний артеріальний тиск; НЗ – не значуще.

Таблиця 10

Предиктори смерті за даними Соx-регресійного уніваріантного аналізу в пацієнтів з легеневою гіпертензією

Показник	ВШ (95 % ДІ); p
IV функціональний клас за ВООЗ	4,94 (2,12–11,48); p=0,001
Наявність асцити	4,52 (2,21–9,24); p=0,001
ЛАГ, асоційована із СЗСТ	3,07 (1,07–8,87); p=0,037
ЛАГ, асоційована із ПВС	0,28 (0,11–0,68); p=0,005
ЧСС при лікуванні ≥ 105 за 1 хв	7,85 (1,83–33,69); p=0,006
Офісний САТ ≤ 100 мм рт. ст.	2,78 (1,26–6,1); p=0,011
Дистанція ТШХ при лікуванні ≤ 340 м	3,47 (1,01–12,35); p=0,05
NT-proBNP > 300 пг/мл	4,98 (1,49–16,6); p=0,009
Площа ПП ≥ 22 см ²	14,2 (1,92–104,89); p=0,009
Площа ПШ у діастолу	1,08 (1,03–1,14); p=0,004
Площа ПШ у систолу	1,08 (1,02–1,11); p=0,011
Підвищення середнього тиску в ПП на кожний 1 мм рт. ст.	1,02 (1,02–1,19); p=0,021

Таблиця 11

Предиктори смерті за даними багатофакторного Соx-регресійного аналізу у всіх пацієнтів з легеневою гіпертензією

Показник	Вірогідний ризик		
	Регресійна модель 1	Регресійна модель 2	Регресійна модель 3
IV функціональний клас за ВООЗ	H3	–	–
Наявність асцити	2,43 (1,09–5,46); p=0,031	2,17 (1,01–4,89); p=0,05	2,39 (1,05–5,48); p=0,039
Офісний САТ ≤ 100 мм рт. ст.	2,5 (1,07–5,83); p=0,034	2,35 (1,01–5,5); p=0,048	H3
ЛАГ, асоційована з ПВС	0,31 (0,10–0,92); p=0,035	H3	–
ЛАГ, асоційована із СЗСТ	H3	–	–
ЧСС при лікуванні ≥ 105 за 1 хв	H3	–	–
NT-proBNP > 300 пг/мл		3,69 (1,07–12,7); p=0,038	3,1 (1,07–10,66); p=0,05
Площа ПП ≥ 22 см ²			H3
Підвищення середнього тиску в ПП на кожний 1 мм рт. ст.			H3

H3 – не значуще.

ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз роботи центру легеневої гіпертензії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України показав, що за 5 років існування вдалося обстежити 359 хворих з ЛГ та за результатами обстеження створити реєстр. Проведено 192 КПС і 65 вазореактивних тестів. Це відповідає вимогам Європейського товариства

кардіологів, згідно з якими референтним може називатися лише центр, в якому спостерігається не менше 50 пацієнтів і проводиться не менше 20 вазореактивних тестів на рік [1]. Проте в нашому центрі структура пацієнтів з ЛГ, а особливо з ЛАГ, дещо відрізнялася від структури пацієнтів у центрах інших країн. Так, ЛАГ мали 275 хворих, з них більшість мали ЛАГ, асоційовану із ПВС (62,2 %), ІЛАГ – 26,2 %, а ЛАГ, асоційовану із ЗСТ, – лише

7,3 %. Але за даними Американської колегії кардіологів, ІЛАГ становить 47 % випадків ЛАГ. Серед інших форм ЛАГ, асоційована із ЗСТ, становить 50 % (тобто серед усіх форм ЛАГ це майже 25 %), а асоційована з ПВС – лише 19 % (тобто серед усіх це лише 10 %) [16].

Недостатню кількість пацієнтів із ЗСТ у нашому центрі можна пояснити інертністю ревматологів в Україні, які або не скринують усіх хворих на наявність ЛАГ, або вважають, що даних ЕхоКГ достатньо для встановлення діагнозу ЛГ і призначення специфічної терапії. Проте відомо, що ЗСТ можуть призводити до виникнення ЛГ через кілька причин: 1) ураження судин легень – тоді такі пацієнти належать до групи 1 та дійсно потребують призначення специфічної терапії; 2) ураження серця – тоді такі пацієнти належать до групи 2 та призначення специфічної терапії в них протипоказано; 3) ураження легень (пневмофіброз) – тоді такі пацієнти належать до групи 3 та також не потребують специфічної терапії; 4) тромбоемболії легеневої артерії – тоді таким пацієнтам може призначатися специфічна терапія і розглядається питання щодо можливого хірургічного лікування. Правильно визначити, яке ураження превалює в пацієнтів із ЗСТ, можна лише при проведенні всебічного обстеження, яке обов'язково передбачає КПС, що можливо лише в спеціалізованих центрах.

Достатньо висока кількість пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС (більшість некориговані системно-легеневі шунти або синдром Ейзенменгера), пояснюється наслідками недоліків організації дитячої діагностичної кардіологічної допомоги в минулому, коли ПВС діагностувалися на стадії вже сформованої високої ЛГ, та поганою обізнаністю українського населення (деякі батьки відмовлялися дати свою інформовану згоду на проведення оперативного втручання).

Це дослідження є першим аналізом виживання українських хворих із ЛГ, які проходили лікування лише в одному референтному центрі. Реалії специфічного лікування ЛГ в Україні на момент проведення аналізу (червень 2014 – липень 2018) такі: не було багатьох схвалених специфічних препаратів (лише ілопрост та силденафіл), тривалий час пацієнти не отримували постійно специфічну терапію (лише з літа 2016 р. затверджена державна програма щодо забезпечення пацієнтів із ЛГ безкоштовними специфічними препаратами, їх приймання пацієнтами часто було переривчастим через недоліки в організації закупівлі та розподілу препаратів).

Наші дані продемонстрували, що довготривале виживання хворих з ЛАГ або ХТЕЛГ відповідає опублікованим даним з інших країн: 93,3; 86,8 та 81,5 % через 1, 2 та 3 роки відповідно [15, 17–22]. У португальському дослідженні P. Marques-Alvesa та

співавторів зафіксовано 1-річне виживання 95 % і 3-річне – 77 % [17]. У реєстрі REVEAL ці показники становили 85 і 68 % відповідно [15]. Аналогічні дані були представлені у французькому реєстрі – 88 і 65 % відповідно. Великий реєстр пацієнтів з ЛАГ центру в м. Гессен продемонстрував 1- і 3-річне виживання 88,2 і 72,2 % серед 685 пацієнтів з ЛАГ [23]. Іспанський та Датський реєстри представили подібні дані [21, 22]. Виживання без подій у загальній популяції швейцарського реєстру становило 84; 72 та 64 % через 1, 2, 3 роки відповідно [24].

Початкові характеристики нашої популяції пацієнтів, які були залучені в аналіз виживання, показали, що більшість пацієнтів (74 %) були жінками молодого віку (у середньому $43,8 \pm 14,2$ року). Найпоширенішою причиною ЛГ, як і в загальній популяції, була ЛАГ, асоційована з ПВС (48,4 %), що аналогічно до такої в португальському [17] та китайському [25] реєстрах, але значно вище, ніж у французькому (11,3 %) [18], шотландському (23 %) [22], реєстрі центру в м. Гессен (13,3 %) [23] та чеському (21 %) [19]. Висока поширеність хворих із некоригованими ПВС могла б частково пояснити вище виживання наших пацієнтів на 3-му році порівняно з досліджуваною популяцією в інших країнах. Деякі дослідження продемонстрували краще виживання пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС, ніж ІЛАГ або іншими ЛАГ [1, 14, 17, 23]. А. Manes та співавтори повідомили, що виживання, яке оцінювалося за методом Каплана – Мейєра, через 20 років у пацієнтів із синдромом Ейзенменгера і системно-легеневими шунтами становило 87 і 86 % відповідно. Найгірше виживання спостерігали у хворих з ЛАГ після закриття шунта або на невеликих дефектах перегородок. Вищий показник виживання в пацієнтів із некоригованими ПВС пояснюється кращим збереженням функції правого шлуночка за рахунок відсутності його ремоделювання після народження і формування стійкої гіпертрофії правого шлуночка [26]. У нашому дослідженні пацієнти з ПВС мали найкращу функціональну спроможність, незважаючи на те, що рівень СТЛА був у них статистично значуще вищим. Найгірші показники мали пацієнти із ЗСТ, ЗЛВС та ЗЛ.

В аналіз виживання було залучено малу частку хворих із ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, – лише 5,3 % порівняно з французьким (15,3 %) [18], шотландським (29,7 %) [22] та португальським (24,6 %) [17] реєстрами та реєстром центру в м. Гессен (21,2 %) [23]. Наші дані показали найгірше виживання в разі ЛАГ, асоційованої із ЗСТ, серед усіх інших форм ЛАГ. Частота виживання становила лише 49,7 % за 3 роки. Це підтверджують дані інших досліджень [17, 23, 27]. У аналізі D. Launay та співавторів нескоригований ризик

смерті при ЛАГ, асоційованій із системною склеродермією, порівняно з ІЛАГ становив 2,9 [28]. У нашому дослідженні він був схожий – 3,07. Враховуючи несприятливий прогноз цієї категорії пацієнтів, дуже важливо діагностувати ЛАГ при ЗСТ на ранніх стадіях та проводити агресивну комбіновану специфічну терапію.

До нескоригованих факторів, пов'язаних зі смертністю в нашій загальній популяції пацієнтів, належали низький функціональний статус (IV функціональний клас, наявність асцити, обмеження фізичної спроможності за даними тесту із 6-хвилинною ходьбою), етіологія ЛАГ, вища ЧСС і знижений офісний систолічний АТ на тлі лікування, порушення функції правого передсердя і шлуночка (високий рівень NT-proBNP, дилатація правого передсердя і правого шлуночка, високий тиск у правому передсерді). Майже такі ж самі фактори впливали на виживання і в інших дослідженнях [8, 13, 15, 17, 18]. У нашому спостереженні чоловіча стать статистично значуще не асоціювалася зі смертю, на відміну від інших спостережень. Можливо, це пов'язано з малою кількістю хворих чоловічої статі (серед хворих з ІЛАГ – 14,7 %, серед хворих з ЛАГ, асоційованою із ЗСТ, – 6,6 %), що не дозволило досягнути статистичної значущості. Але серед 10 хворих чоловічої статі з ІЛАГ 6 померли наприкінці дослідження, тоді як у групі ЛАГ, асоційованої з ПВС, з 37 чоловіків померло лише 3. Рівень NT-proBNP ≥ 300 пг/мл і наявність асцити при первинному огляді були найбільш потужними незалежними прогностичними показниками смерті при багатофакторному Cox-регресійному аналізі. Їх можна вважати маркерами правошлуночкової серцевої недостатності. Прогностичну роль NT-proBNP було доведено в деяких інших дослідженнях [29–31], а прогностичну роль асцити раніше не оцінювали.

У нашому дослідженні результат тесту із 6-хвилинною ходьбою ≤ 340 м був предиктором смерті при однофакторному, але не при багатофакторному регресійному аналізі, на відміну від реєстру центру м. Гессен, в якому результат тесту зберігав значущість і при багатофакторному аналізі. Можливо, це пов'язано з особливостями проведення тесту. Так, у загальній популяції пацієнтів дослідження MAESTRO терапія мацитентаном не поліпшувала результати тесту з 6-хвилинною ходьбою, тоді як у пацієнтів референтних центрів, які брали участь у цьому дослідженні, продемонстровано статистично значуще збільшення дистанції тесту з 6-хвилинною ходьбою [32]. Таку різницю в ефективності терапії залежно від кваліфікації центру, де проводився тест, деякі експерти пояснюють тим, що і пацієнт, і

медичний персонал повинні бути добре навчені для проведення тесту. Більше тренувань – більш точні результати будуть отримані. Референтні центри, як правило, більш досвідчені. Ми внесли в базу даних значення, які отримано ще на початку роботи центру, коли фахівці були ще не дуже добре навчені. Тому, можливо, більш об'єктивні параметри (NT-proBNP і ультразвукові ознаки асцити) виявилися більш значущими для прогнозу, ніж частково суб'єктивні результати тесту із 6-хвилинною ходьбою.

Гемодинамічні параметри як предиктори смерті при багатофакторному Cox-регресійному аналізі не досягали статистичної значущості в нашому дослідженні, що можна пояснити малою потужністю нашої досліджуваної популяції. Але нескоригований аналіз виживання показав дуже сильний зв'язок площі правого передсердя ≥ 22 см² (ВШ=14,2; $p=0,009$) і підвищеного тиску в правому передсерді (ВШ=1,02; $p=0,021$) з несприятливим прогнозом. У дослідженні R.J. Raymond та співавторів із середнім періодом спостереження ($36,9 \pm 15,4$) міс перикардальний випіт ($p=0,003$) та індекс площі правого передсердя ($>$ медіани) були предикторами смерті у хворих з ІЛАГ [9]. С. Austin та співавтори показали, що площа правого передсердя понад 18 см² була пов'язана з низьким виживанням при проведенні однофакторного аналізу, але не при багатофакторному [33]. Водночас тиск у правому передсерді зберіг свою статистичну значущість при багатофакторному аналізі. У тайландському дослідженні рівень тиску в правому передсерді ≥ 15 мм рт. ст. був потужним предиктором смерті в пацієнтів із системно-легеневими шунтами [34]. У нашому дослідженні ми виявили, що середній тиск у правому передсерді ≥ 10 мм рт. ст. був асоційований з підвищенням ризику смерті (ВШ=3,44; $p<0,023$) при покроковому бінарному логістичному регресійному аналізі, але не при інших аналізах.

Обмеження дослідження. Основними обмеженнями нашого дослідження були 1) невеликий розмір вибірки, який не дозволяв виявити більше статистично значущих предикторів смерті при багатофакторному Cox-регресійному аналізі; 2) у нашому спостереженні ми мали значно більшу частку пацієнтів з некоригованими ПВС, ніж в інших подібних дослідженнях, що могло вплинути на рівень смертності в загальній популяції, але аналіз виживання підгруп різної етіології показав, що трирічний рівень виживання для наших пацієнтів з ІЛАГ (67,5 %) дещо нижчий, ніж в інших аналогічних спостереженнях, – 75 % у дослідженні T. Theppaparn та співавторів [27], 69 % – у швейцарському дослідженні (60 % ІЛАГ) [24], 76,2 % – у реєстрі ЛГ м. Гессен [23], 75 % – у португальському

реєстрі [17]. Це менше виживання наших пацієнтів можна пояснити проблемами з лікуванням (відсутність вибору препаратів, відсутність постійного лікування); 3) деякі вихідні дані не були повними, а, особливо, дані КПС: частина пацієнтів (переважно з ПВС) уже прийшли до нашого центру з прийнятними результатами КПС, яку робили в інших центрах, проте ці дані не були повними (без тиску заклинювання легеневої артерії або величини серцевого викиду тощо). Ця відсутня інформація не була введена в базу даних і не була проаналізована, що є однією із причин, чому дані КПС (наприклад, серцевий викид) не були пов'язані з прогнозом у нашому дослідженні; 4) критерієм для залучення в наш аналіз був ЛСО ≥ 300 дин \cdot с \cdot см $^{-5}$, що вище, ніж стандартні 240 дин \cdot с \cdot см $^{-5}$. Цей поріг також міг вплинути на порівняння з даними інших реєстрових досліджень, але середній показник ЛСО в наших хворих, все ж таки, був зіставним із таким в інших спостереженнях; 5) частина пацієнтів, які почали брати участь у нашому реєстрі, вже приймали специфічну терапію, але окремого аналізу, як довго ця терапія була, і чи вплинула вона на виживання, ми не проводили; 6) в роботі відображено дані одного експертного центру в Україні, але результати лікування можуть

відрізнятися від загальної української популяції хворих з ЛГ.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження є першим аналізом роботи єдиного центру легеневої гіпертензії в Україні. Воно демонструє, що структура хворих із легеневою артеріальною гіпертензією в Україні суттєво відрізняється від такої в центрах інших країн, але показники виживання зіставні.

2. У цілому 1-, 2- і 3-річне виживання становило відповідно 93,3; 86,8 і 81,5 % і відрізнялося між підгрупами пацієнтів з різною етіологією легеневої гіпертензії.

3. Виявлено достатньо прості показники, які можна оцінити в рутинній практиці та які є незалежними предикторами смерті, а саме наявність асцити і підвищеного рівня NT-proBNP.

4. Нам потрібно більше даних, і ми повинні ініціювати нові довгострокові загальнонаціональні реєстрові дослідження для кращого догляду за хворими з легеневою артеріальною гіпертензією у сучасних умовах, коли в Україні з'являється нова специфічна терапія.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Г.Р., Ю.С.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних – Г.Р., І.Ж.; написання статті – Г.Р., Ю.С.; редагування тексту – Ю.С.

Література

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 67–119. doi: 10.1093/eurheartj/ehv317.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Am. J. Respir. Crit. Care Med.– 2006.– Vol. 173 (9).– P. 1023–1030. doi: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
- Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // Eur. Respir. J.– 2007.– Vol. 30 (1).– P. 104–109. doi: 10.1183/09031936.00092306.
- Gabbay E., Yeow W., Playford D. Pulmonary arterial hypertension (PAH) is an uncommon cause of pulmonary hypertension (PH) in an unselected population: the Armadale echocardiography study // Am. J. Resp. Crit. Care Med.– 2007.– Vol. 175.– P. A713 PMID: 1763375.
- D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry // Ann. Intern. Med.– 1991.– Vol. 115.– P. 343–349. doi: 10.7326/0003-4819-115-5-343.
- Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study // Ann. Intern. Med.– 1987.– Vol. 107.– P. 216–223. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216.
- Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) // Circulation.– 2010.– Vol. 122.– P. 164–172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // Circulation.– 2010.– Vol. 122.– P. 156–163. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.911818
- Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension // J. Am. HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923049" COLLHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923049". HYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923049" CARDIOLHYPERLINK "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11923049".– 2002.– Vol. 39 (7).– P. 1214–1219. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01744-8.
- Appelbaum L., Yigla M., Bendayan D. et al. Primary pulmonary

- hypertension in Israel: a national survey // *Chest*.– 2001.– Vol. 119.– P. 1801–1806. DOI:10.1378/chest.119.6.1801.
11. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2000.– Vol. 161.– P. 487–492. doi: 10.1164/ajrccm.161.2.9906015.
 12. Sandoval J., Bauerle O., Palomar A. et al. Survival in primary pulmonary hypertension. Validation of a prognostic equation // *Circulation*.– 1994.– Vol. 89.– P. 1733–1744. doi: 10.1161/01.CIR.89.4.1733.
 13. Benza R., Lohmueller L., Kraisangka J., Kanwar M. Risk Assessment in Pulmonary Arterial Hypertension Patients: The Long and Short of it // *Advances in Pulmonary Hypertension*.– 2018.– Vol. 16.– P. 125–135. doi: 10.21693/1933-088X-16.3.125.
 14. Manes A., Palazzini M., Leci E. et al. Current era survival of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: a comparison between clinical subgroups // *EurHYPERLINK* "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455361". *Heart J.*– 2014.– Vol. 35 (11).– P. 716–724. doi: 10.1093/eurheartj/ehi072.
 15. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL registry // *ChestHYPERLINK* "https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22281797".– 2012.– Vol. 142(2).– P. 448–456. doi: 10.1378/chest.11-1460.
 16. 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 // *JACC*.– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1573–1619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
 17. Marques-Alvesa P., Baptista R., Marinho da Silva A. et al. Real-world, long-term survival of incident patients with pulmonary arterial hypertension // *Rev. Port Pneumol.*– 2017.– Vol. 23(3).– P. 124–131. doi: 10.1016/j.rppnen.2017.01.006.
 18. Humbert M., Sitbon O., Yaïci A. et al. French Pulmonary Arterial Hypertension Network. Survival in incident and prevalent cohorts of patients with pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2010.– Vol. 36.– P. 549–555. doi: 10.1183/09031936.00057010.
 19. Jansa P., Jarkovsky J., Al-Hiti H. et al. Epidemiology and long-term survival of pulmonary arterial hypertension in the Czech Republic: a retrospective analysis of a nationwide registry // *BMC Pulm. Med.*– 2014.– Vol. 14.– P. 45. doi: 10.1186/1471-2466-14-45.
 20. Ling Y., Johnson M.K., Kiely D.G. et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland // *Am. J. Respir. Crit Care Med.*– 2012.– Vol. 186.– P. 790–796. doi: 10.1164/rccm.201203-0383OC.
 21. Korsholm K., Andersen A., Kirkfeldt R.E. et al. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark // *Pulm. Circ.*– 2015.– Vol. 5.– P. 364–369. doi: 10.1086/681270.
 22. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2007.– Vol. 30.– P. 104–109. doi: 10.1183/09031936.00092306.
 23. Gall H., Felix J., Schneck F. et al. The Giessen Pulmonary Hypertension Registry: Survival in pulmonary hypertension subgroups // *J. Heart Lung Transplant.*– 2017.– Vol. 36.– P. 957–967. doi: 10.1016/j.healun.2017.02.016.
 24. Mueller-Mottet S., Stricker H., Domenighetti G. et al. Long-Term Data from the Swiss Pulmonary Hypertension Registry // *Respiration*.– 2015.– Vol. 89.– P. 127–140. doi: 10.1159/000370125.
 25. Zhang R., Dai L.-Z., Xie W.-P. et al. Survival of Chinese patients with pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era // *Chest*.– 2011.– Vol. 140.– P. 301–309. doi: 10.1378/chest.10-2327.
 26. Hopkins W.E. The remarkable right ventricle of patients with Eisenmenger syndrome // *Coron. Artery Dis.*– 2005.– Vol. 16.– P. 19–25. PMID:15654195.
 27. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation // *Eur. Respir. J.*– 2010.– Vol. 35.– P. 1079–1087. doi: 10.1183/09031936.00072709.
 28. Launay D., Sitbon O., Hachulla E. et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // *Ann. Rheum. Dis.*– 2013.– Vol. 72.– P. 1940–1946. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202489.
 29. Yap L.B., Ashrafian H., Mukerjee D. et al. The natriuretic peptides and their role in disorders of right heart dysfunction and pulmonary hypertension // *Clin. Biochem.*– 2004.– Vol. 37.– P. 847–856. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2004.06.002.
 30. Andreassen A.K., Wergeland R., Simonsen S. et al. N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 98.– P. 525–529. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.02.061.
 31. Park M.H., Scott R.L., Uber P.A. et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide as a predictor of treatment outcome in pulmonary arterial hypertension // *Congest. Heart Fail.*– 2004.– Vol. 10.– P. 221–225. PMID: 15470298.
 32. Galie N., Landzberg M., Beghetti M. et al. Evaluation of macitentan in patients with Eisenmenger syndrome: results from the randomised controlled MAESTRO study. P5462 // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38, Suppl. 1.– P. 1162–11631.
 33. Austin C., Alassas K., Burger C. et al. Echocardiographic assessment of estimated right atrial pressure and size predicts mortality in pulmonary arterial hypertension // *Chest*.– 2015.– Vol. 147 (1).– P. 198–208. doi: 10.1378/chest.13-3035.
 34. Vijarnsorn C., Durongpisitkul K., Chungsomprasong P. et al. In Contemporary survival of patients with pulmonary arterial hypertension and congenital systemic to pulmonary shunts // *PLoS ONE*.– 2018.– Vol. 13 (4).– P. e0195092. doi: 10.1371/journal.pone.0195092.

Легочная гипертензия: состояние проблемы и анализ работы референтного центра (данные первого украинского регистра)

А.Д. Радченко, И.А. Живило, Ю.Н. Сиренко

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

Цель исследования – провести анализ структуры пациентов, которых обследовали в специализированном центре; оценить выживаемость больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), проходивших лечение в украинском референтном центре, и определить предикторы смерти.

Материалы и методы. Проанализированы данные 359 больных с легочной гипертензией. Для оценки выживания включено 281 пациента (52 (18,5 %) с ХТЭЛГ и 229 (81,5 %) с ЛАГ), которые прошли лечение в центре легочной гипертензии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Легочную гипертензию диагностировали по данным катетеризации правых отделов сердца. Выживание оценивали по методу построения кривых Каплана – Мейера. Срок наблюдения составил 51 мес. Предикторы определяли с помощью бинарной логистической регрессии и Сох-регрессионного анализа.

Результаты и обсуждение. Выживаемость в общей когорте пациентов составила 93,3; 86,8 и 81,5 % на этапах 1, 2 и 3 года соответственно. Лучшая выживаемость была у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденным пороком сердца – ПВС (92,7 %), по сравнению с идиопатической ЛАГ (67,5 %; long rank $p=0,002$), ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани (49,7 %; long rank $p=0,001$) и ХТЭЛГ (83,2 %; long rank $p=0,04$). По данным унивариантного Сох-анализа, предикторами смерти были: IV функциональный класс по ВОЗ (отношение шансов (ОШ) = 4,94; 95 % доверительный интервал (ДИ) 2,12–11,48); наличие асцита (ОШ=4,52; 95 % ДИ 2,21–9,24) ЛАГ, ассоциированной с заболеванием соединительной ткани (ОШ=3,07; 95 % ДИ 1,07–8,87); ЛАГ, ассоциированная с ПВС (ОШ=0,28; 95 % ДИ 0,11–0,68); частота сокращений сердца на фоне лечения > 105 в 1 мин (ОШ=7,85; 95 % ДИ 1,83–33,69); офисное систолическое артериальное давление (АД) < 100 мм рт. ст. (ОШ=2,78; 95 % ДИ 1,26–6,1); дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой на фоне лечения < 340 м (ОШ=3,47; 95 % ДИ 1,01–12,35); уровень NT-proBNP > 300 пг/мл (ОШ=4,98; 95 % ДИ 1,49–16,6); площадь правого предсердия > 22 см² (ОШ=14,2; 95 % ДИ 1,92–104,89); площадь правого желудочка в диастолу (ОШ=1,08; 95 % ДИ 1,03–1,14), площадь правого желудочка в систолу (ОШ=1,08; 95 % ДИ 1,02–1,11); повышение среднего давления в правом предсердии на 1 мм рт. ст. (ОШ=1,02; 95 % ДИ 1,02–1,19). При мультивариантном Сох-регрессионном анализе независимыми предикторами смерти были наличие асцита, офисное систолическое АД < 100 мм рт. ст. и уровень NT-proBNP > 300 пг/мл. ЛАГ, ассоциированная с ПВС, уменьшала вероятность смерти.

Выводы. Это первые результаты исследования, проведенного в украинском центре диагностики и лечения легочной гипертензии. Они показывают, что структура больных с ЛАГ в Украине существенно отличается от таковой в центрах других стран, но показатели выживаемости сопоставимы. Выявлены достаточно простые показатели, которые можно оценить в рутинной практике, являющиеся независимыми предикторами смерти.

Ключевые слова: легочная гипертензия, референтный центр, выживание, предикторы прогноза.

Pulmonary hypertension: state of problem and analysis of referential center work (results of first Ukrainian Register)

G.D. Radchenko, I.O. Zhyvylo, Yu.M. Sirenko

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to analyze the structure of patients who were treated in specialized referential center; to evaluate Ukrainian reality of survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) who were treated at the referential center and to determine the predictors of death.

Materials and methods. Data of 359 patients with pulmonary hypertension were included in the study. To assess survival, 281 patients (52 (18.5 %) with CTEPH and 229 (81.5 %) with PAH) were examined who were treated at the center of pulmonary hypertension of M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine. The diagnosis of pulmonary hypertension was based on the data of the catheterization of the right heart. Survival was determined by the method of constructing the Kaplan – Meier curves. The observation period was 51 months. Predictors were determined using binary logistic regression and Cox regression analysis.

Results and discussion. The survival rate of the overall patient cohort was 93.3 %, 86.8 % and 81.5 % at stages one, two, and three, respectively. The best survival rate was in patients with PAH associated with congenital heart diseases – CHD (92.7 %) compared to patients with idiopathic PAH (67.5 %, long rank $p=0.002$), PAH associated with connective tissue diseases (49.7 %, long rank $p=0.001$) and CTEPH (83.2 %, long rank $p=0.04$). According to the univariate Cox analysis, the predictors of death were: functional class IV according to the WHO (OR=4.94, 95 % CI 2.12–11.48), presence of ascites (OR=4.52, 95 % CI 2.21–9.24), PAH associated with connective tissue disease (OR=3.07, 95 % CI 1.07–8.87), PAH associated with CHD (OR=0.28, 95 % CI 0.11–0.68), heart rate at the background of treatment > 105 beats per minute (OR=7.85, 95 % CI 1.83–33.69), office systolic blood pressure < 100 mm Hg (OR=2.78, 95 % CI 1.26–6.1), the distance of the 6-minute test at the background of treatment < 340 m (OR=3.47, 95 % CI 1.01–12.35), NT-proBNP level > 300 pg/ml (OR=4.98, 95 % CI 1.49–16.6), right atrial area > 22 cm² (OR=14.2, 95 % CI 1.92–104.89), right ventricular area in diastole (OR=1.08, 95 % CI 1.03–1.14), right ventricular area in systole (OR=1.08, 95 % CI 1.02–1.11), 1 mm Hg increase of mean pressure in the right atrium (OR=1.02, 95 % CI 1.02–1.19). In multivariate Cox regression analysis, independent predictors of death were ascites, office systolic blood pressure < 100 mm Hg, and NT-proBNP level > 300 pg/ml. PAH associated with CHD reduced the likelihood of death.

Conclusions. These are the first results of the study that was conducted at the only Ukrainian center for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. They show that the structure of patients with PAH in Ukraine is significantly different from that in centers of other countries, though the survival rates are comparable. Quite simple indicators are found which can be evaluated in routine practice and which are independent predictors of death.

Key words: pulmonary hypertension, Ukrainian referential center, survival, predictors of prognosis.