

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.3.190446>

Оригинальная статья

Клинико-функциональный и гемодинамический профиль пациентов с синдромом Эйзенменгера в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензии, особенности выбора стартовой специфической терапии

С.Е. Грацианская^{✉1}, З.С. Валиева¹, А.В. Зорин¹, Т.В. Мартынюк^{1,2}¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия[✉]s.gratsianskaya@gmail.com**Аннотация**

Цель. Провести комплексный анализ клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ЛАГ-ВПС) и синдромом Эйзенменгера, в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензии (ИЛГ) по данным Российского регистра, а также изучить особенности лекарственной терапии.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 20 больных с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера и 20 – с ИЛГ в возрасте старше 18 лет. Все больные внесены в Российский регистр (NCT03707561). Проведен сравнительный анализ клинических, функциональных, гемодинамических параметров. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2016 г.)

Результаты. В рамках данного исследования проанализированы 20 пациентов с ЛАГ-ВПС (16 женщин и 4 мужчин) и синдромом Эйзенменгера и 20 пациентов с ИЛГ (18 женщин и 2 мужчины). Пациенты были сравнимы по возрасту и полу. Период времени от дебюта симптомов до верификации диагноза в группе ЛАГ-ВПС был достоверным дольше: в среднем для установления диагноза требовалось 3 года, тогда как у пациентов с ИЛГ в среднем через 10,5 мес выставляли правильный диагноз ($p=0,0006$). В группе пациентов с синдромом Эйзенменгера отмечалось достоверное снижение SpO_2 как в покое, так и при нагрузке и составило в среднем $86,5\pm 9,7\%$ в покое и $70\pm 12,3\%$ – после нагрузки ($p=0,0002$).

Выводы. Пациенты с синдромом Эйзенменгера по сравнению с пациентами группы ИЛГ характеризуются более длительным течением симптомов до момента верификации диагноза, более низкой сатурацией крови кислородом. При оценке параметров давления в легочной артерии – ДЛА (систолическое ДЛА, диастолическое ДЛА, среднее ДЛА) по данным катетеризации правых отделов сердца и эхокардиографии выявлены достоверно более высокие значения ДЛА и более низкие значения SpO_2 .

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, врожденные пороки сердца, синдром Эйзенменгера, идиопатическая легочная гипертензия.

Для цитирования: Грацианская С.Е., Валиева З.С., Зорин А.В., Мартынюк Т.В. Клинико-функциональный и гемодинамический профиль пациентов с синдромом Эйзенменгера в сравнении с группой идиопатической легочной гипертензии, особенности выбора стартовой специфической терапии. Системные гипертензии. 2019; 16 (3): 29–35.

DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190446

Clinical, functional and hemodynamic profile of patients with Eisenmenger syndrome in comparison with the group of idiopathic pulmonary hypertension, features of starting specific therapy choice

[Original Article]

Svetlana E. Gratsianskaya^{✉1}, Zarina S. Valieva¹, Andrei V. Zorin¹, Tamila V. Martynyuk^{1,2}¹National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia[✉]s.gratsianskaya@gmail.com

For citation: Gratsianskaya S.E., Valieva Z.S., Zorin A.V., Martynyuk T.V. Clinical, functional and hemodynamic profile of patients with Eisenmenger syndrome in comparison with the group of idiopathic pulmonary hypertension, features of starting specific therapy choice. Systemic Hypertension. 2019; 16 (3): 29–35. DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190446

Abstract

Aim. To conduct a comprehensive analysis of the clinical, functional, hemodynamic profile of patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (PAH-CHD) and Eisenmenger syndrome, as compared with the group of idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) according to the Russian Registry, and also to study the features of drug therapy.

Materials and methods. The study involved 20 patients with PAH-CHD and Eisenmenger syndrome and 20 patients with IPAH over 18 years old. All patients had been entered in the Russian registry (NCT03707561). A comparative analysis of clinical, functional, hemodynamic parameters was held. The diagnosis was established in accordance with the algorithm proposed in the Russian guidelines the diagnosis and treatment of PH (2016).

Results. In this study, 20 patients with PAH-CHD (16 women and 4 men) and Eisenmenger syndrome and 20 patients with IPAH (18 women and 2 men) were analyzed. Patients were comparable in age and sex. The time from the onset of symptoms to the final diagnosis in the PAH-CHD group was significantly longer: on average, it took three years to establish the diagnosis, whereas in patients with IPAH, on average, after 10.5 months, the correct diagnosis was made ($p=0,0006$). In the group of patients with Eisenmenger syndrome, there was a significant decrease in SpO_2 both at rest and under exertion and averaged $86.5\pm 9.7\%$ at rest and $70\pm 12.3\%$ after exercise ($p=0,0002$).

Conclusions. Patients with Eisenmenger syndrome compared with the IPAH group are characterized by a longer duration of symptoms until the diagnosis, and lower oxygen saturation. When estimating the parameters of pressure in the pulmonary artery (sPAP, dPAP, mPAP), according to the data of right heart catheterization and echo, significantly higher values of pressure in the pulmonary artery and lower values of SpO_2 were detected.

Key words: pulmonary arterial hypertension, congenital heart disease, Eisenmenger syndrome, idiopathic pulmonary hypertension.

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) 25 мм рт. ст. и более в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) и является одним из наиболее серьезных осложнений врожденных пороков сердца (ВПС). ЛАГ-ВПС занимает 3-е место по распространенности после идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани [1–3].

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 г. и российским рекомендациям 2016 г., в клинической классификации выделяют 4 основные группы ЛАГ-ВПС:

1) синдром Эйзенменгера;
2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами;

3) ЛАГ при малых, случайных дефектах;

4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков [1, 3].

В 1897 г. австрийский кардиолог Виктор Эйзенменгер впервые описал больного с дефектом межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и клиникой легочной гипертензии (ЛГ). Он наблюдал пациента, которого с младенчества беспокоили цианоз и одышка и который умер в 32 года от массивного кровохарканья [3]. Термин «синдром Эйзенменгера» был предложен в 1965 г. Полом Вудом и в настоящее время широко используется для всех больших шунтов с право-левым сбросом крови, приводящих к ЛАГ [4].

Синдром Эйзенменгера у взрослых встречается все реже благодаря более раннему выявлению и лечению ВПС [5]. Это состояние обусловлено физиологическими последствиями неконтролируемого системно-легочного шунтирования крови, которое приводит к перегрузке правых отделов сердца и повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Реверсия шунта помимо других проявлений характеризуется ЛГ, цианозом, гипоксией, сердечной недостаточностью и эритроцитозом. В отсутствие трансплантации (комплекса сердце-легкие или легких с коррекцией основного дефекта) большинство пациентов выживают в среднем 20–30 лет, прежде чем возникнут фатальные сердечно-сосудистые и гемодинамические последствия. Учитывая сходство патологии с идиопатической ЛАГ, препараты, доказавшие эффективность при идиопатической ЛГ (ИЛГ), также могут применяться для лечения ЛАГ-ВПС и синдрома Эйзенменгера [6].

Цель настоящего исследования – проведение комплексного анализа показателей клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера в сравнении с группой ИЛГ, а также изучение особенностей лекарственной терапии.

Материалы и методы

Всего в исследование включены 40 больных в соответствии с критериями включения/исключения. В исследование были включены 20 пациентов (16 женщин и 4 мужчины) с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера и 20 пациентов (18 женщин и 2 мужчины) с ИЛГ, которые были госпитализированы для обследования и лечения в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России в период с 01.01.2016 по 01.01.2019. Все больные внесены в Российский регистр (NCT03707561) [7].

Критериями включения были возраст старше 18 лет; впервые верифицированный диагноз ИЛГ или ЛАГ-ВПС и синдром Эйзенменгера; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст моложе 18 лет; уровень давления заклинивания в ЛА (ДЗЛА) по данным КПОС менее 12 мм рт. ст.; ЛАГ другой установленной этиологии; ЛГ другой этиологии (заболевания левых отделов сердца, заболевания легких, смешанная патология); ишемическая болезнь сердца, подтвержденная по данным мультиспиральной компьютерной томографии коронарных артерий или коронароангио-

Таблица 1. Демографические характеристики групп пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ

Table 1. Demographic characteristics of patients with Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension

	Группа ЛАГ-ВПС (n=20)	Группа ИЛГ (n=20)	p
Возраст, лет	40±15	42±9	0,7
Пол: Женщины Мужчины	16 (80%) 4 (20%)	18 (90%) 2 (10%)	0,3

графии; цереброваскулярные события за последние 6 мес; беременность, лактация; заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд–Пью, класс С); тяжелые нарушения функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 15 мл/мин), потребность в гемодиализе.

Диагноз ЛАГ-ВПС и ИЛГ устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в Российских рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (2016 г.) и Европейских рекомендациях ESC/ERS 2015 г. [1, 3]. Синдром Эйзенменгера определяли как повышенное давление в ЛА вместе с цианозом и системно-легочным или двунаправленным шунтом крови, связанным с простыми пороками сердца (дефект межпредсердной перегородки – ДМПП, ДМЖП, открытый аортальный проток – ОАП), которые вызывают гипоксическое состояние. Диагноз был подтвержден при КПОС с указанием клинических и эхокардиографических данных. Уровень сатурации крови кислородом (SpO₂) в покое ниже 92% и при нагрузке ниже 87% был признан значимым. Пациенты со сложными пороками сердца были исключены из исследования.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на ультразвуковом приборе экспертного класса Vivid E9 (GE Healthcare, США). Для регистрации изображений в 2D-режиме использовался датчик M5S-D, для регистрации изображений в 3D-режиме использовался датчик 4V-D. Функциональный статус оценивался с помощью Т6МХ. Кроме того, для стратификации риска пациентов в нашем исследовании проводилась спирометрия (СВЭМ) на электромагнитном велоэргометре SCHILLER CARDIOVIT CS-200 Ergo-Spiro с газоанализатором Ganshorn Power Cube с использованием системы дыхания с помощью вдоха (breath-by-breath) для записи данных обмена газов более 10 интервалов. Чрескожное насыщение артериальной крови кислородом контролировали с помощью пульсоксиметра.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, а также медианы, 25% и 75% перцентилей. Используются следующие статистические методы для оценки полученных результатов: U-тест Манна–Уитни, анализ статистической значимости различий признака в независимых и зависимых выборках с использованием t-критерия Стьюдента, тест по критерию χ^2 .

Результаты

При анализе демографических характеристик группы пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ были сопоставимы по возрасту – 40 лет (доверительный интервал – ДИ 31,5–56) и 42 года (ДИ 34,5–50) соответственно – и полу. Женщины преобладали в обеих группах (90 и 80% соответственно). Индекс массы тела у пациентов с ЛАГ-ВПС был достоверно ниже,

чем у пациентов с ИЛГ ($22,6 \pm 3,8$ кг/м², $25,8 \pm 5,3$ кг/м² соответственно); $p=0,03$ (табл. 1).

Период времени от дебюта симптомов до верификации диагноза синдрома Эйзенменгера был достоверно дольше: в среднем для установления диагноза требовалось 3 года, тогда как у пациентов с ИЛГ в среднем через 10,5 мес ставили правильный диагноз ($p=0,0006$).

При анализе симптомов в обеих группах наиболее частой жалобой являлась одышка (в 95% – при ЛАГ-ВПС и 95% – при ИЛГ). В группе ИЛГ такие симптомы, как боли в грудной клетке, головокружения, обмороки и сердцебиения, статистиче-

ски значимо встречались чаще по сравнению с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера. В группе ЛАГ-ВПС кровохарканье встречалось статистически значимо чаще – у 30% больных ($p=0,007$); табл. 2.

Кроме того, проводилось сравнение длительности симптомов в исследуемых группах. Было обнаружено, что такие симптомы, как кашель, головокружение, слабость и сердцебиение, были достоверно дольше в группе синдрома Эйзенменгера (табл. 3).

При анализе факторов риска и клинически ассоциированных состояний обнаружено, что дебют заболевания у ряда па-

Таблица 2. Частота жалоб на момент установления диагноза ЛГ при синдроме Эйзенменгера и ИЛГ

Table 2. Frequency of symptoms at the time of pulmonary hypertension diagnosis in patients with Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension

Показатель	Группа ЛАГ-ВПС (n=20)		Группа ИЛГ (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
Одышка	19	95	19	95	0,37
Боли в грудной клетке	4	20	13	65	0,0039*
Головокружение	7	35	16	85	0,0039*
Обмороки	2	10	12	60	0,0009*
Сердцебиение	11	55	17	85	0,03*
Кашель	5	25	5	25	1
Кровохарканье	6	30	0		0,007*

*Здесь и далее в табл. 3–6: статистически значимо различающиеся показатели.

*Hereinafter in tables 3–6: statistically significant different indexes.

Таблица 3. Длительность жалоб при синдроме Эйзенменгера и ИЛГ

Table 3. Duration of complaints in patients with Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension

Показатель	Группа ЛАГ-ВПС (n=20)	Группа ИЛГ (n=20)	p
Одышка, мес	48 (9; 126)	10 (4; 29)	0,109
Боли в грудной клетке, мес	24 (11; 198)	11 (7; 26)	0,282
Головокружение, мес	24 (12; 36)	8 (4,5; 18,5)	0,035*
Сердцебиение, мес	24 (12; 36)	7 (5; 17)	0,002*
Кашель, мес	48 (36; 168)	9 (9; 14)	0,002*
Слабость, мес	57 (28; 189)	9 (6; 15)	0,008*
Кровохарканье, мес	9 (6; 24)	0	1

Примечание. Здесь и далее в табл. 4: данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й квартили распределения.

Note. Hereinafter in table 4: data are presented as a median, 25th and 75th quartile magnitude.

Таблица 4. Показатели ЭхоКГ у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ

Table 4. Echocardiography characteristics in patients with Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=20)	Группа ИЛГ (n=20)	p
S ПП, см ²	20 (15; 23,5)	18,5 (16; 26,5)	0,8
ПЗР ПЖ, см	3,1 (2,9; 4)	3,2 (2,9; 3,9)	0,7
TAPSE, см	1,9 (1,6; 2)	1,6 (1,3; 1,9)	0,2
Ао, см	3,2 (2,9; 3,4)	2,6 (2,4; 2,8)	0,0006*
ЛП, см	3,5 (3,1; 3,8)	3,2 (3; 3,6)	0,3
КДР ЛЖ, см	4,1 (3,6; 4,5)	4,2 (3,7; 4,6)	0,7
Ствол ЛА, см	3,6 (3,4; 4,4)	2,9 (2,6; 3,1)	0,004*
ПЛА, см	2,3 (2,1; 2,7)	2,1 (1,6; 2,3)	0,3
ЛЛА, см	2,2 (2,0; 2,6)	2,1 (1,7; 2,3)	0,5
СДЛА, мм рт. ст.	125 (104,0; 138,0)	80 (71; 104)	0,00004*
срДЛА, мм рт. ст.	80 (67,0; 93,0)	50 (42; 61,5)	0,000008*
дДЛА, мм рт. ст.	57,5 (46,0; 62,5,0)	35,7 (31; 41)	0,000004*

Примечание. ПП – правое предсердие, Ао – аорта, ЛП – левое предсердие; КДР ЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ, ПЗР ПЖ – переднезадний размер ПЖ, ПЛА – правая ЛА, ЛЛА – левая ЛА, TAPSE – систолическая экскурсия плоскости трикуспидального клапана (Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion).

Таблица 5. Показатели КПОС у пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ
 Table 5. Right heart catheterization parameters in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disorders and idiopathic pulmonary hypertension

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС (n=20)	Группа ИЛГ (n=20)	p
СДЛА, мм рт. ст.	125±31,8	88,5±19,3	0,0003*
срДЛА, мм рт. ст.	81±15,2	58,5±12,3	0,0002*
ДДЛА, мм рт. ст.	57,5±12,7	41±10,3	0,0001*
срДПП, мм рт. ст.	4,0±2,6	7±5,1	0,05
ДЗЛА, мм рт. ст.	6,3±3,8	6,1±3,2	0,87
СВ, л/мин	3,4±0,8	3,6±0,9	0,42
СИ, л/мин/м ²	2,0±0,4	2,0±0,5	0,71
ЛСС, дин×с×см ⁻⁵	2329±676	1131±560	0,003*
SvO ₂ , %	66,0±9,4	60,0±7,5	0,06
SaO ₂ , %	87,5±5,7	97±3,6	0,001*

Примечание. срДПП – среднее давление в ПП, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови, SaO₂ – насыщение кислородом крови.

Таблица 6. Показатели СВЭМ у пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ
 Table 6. Spiroveloergometry parameters in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disorders and idiopathic pulmonary hypertension

Показатели	Группа ЛАГ-ВПС	Группа ИЛГ	p
Время нагрузки, мин	5,75±1,76	9,3±4,09	0,003*
Максимальная нагрузка, Вт	50±18,8	45±27,8	0,8
ЧСС исходно, уд/мин	84,5±10,5	88±9,4	0,8
ЧСС макс., уд/мин	132,5±22,2	119±24,3	0,9
Vo ₂ покой, л/мин	0,27±0,06	0,3±0,15	0,8
Vo ₂ реак, л/мин	0,66±0,17	0,65±0,4	0,9
Vo ₂ реак, мл/мин/кг	11,2±4,4	9,9±6,9	0,5
RER макс.	0,95±0,08	1	1
Vвыд./VCO ₂ макс. нагр., л/мин	45,5±7,2	37±18,4	0,9

Примечание. ЧСС – частота сердечных сокращений, Vo₂ – потребление кислорода, RER – коэффициент дыхательного обмена, Vвыд./VCO₂ – вентиляционный эквивалент по CO₂.

Рис. 1. Частота назначения ЛАГ-специфической терапии у пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ (%).

Fig. 1. Frequency of pulmonary hypertension specific therapy prescription in patients with Eisenmenger's syndrome and idiopathic pulmonary hypertension (%).

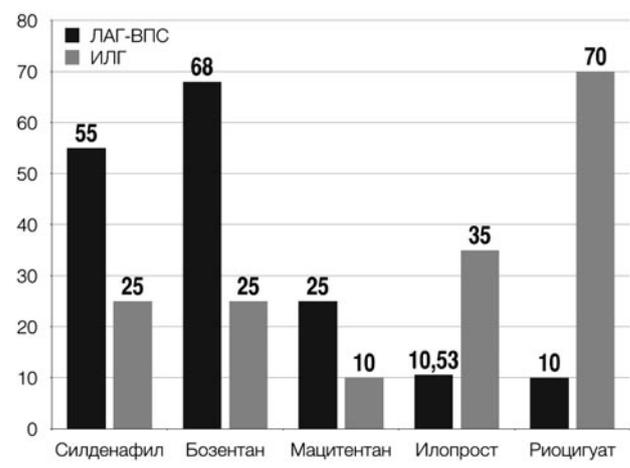
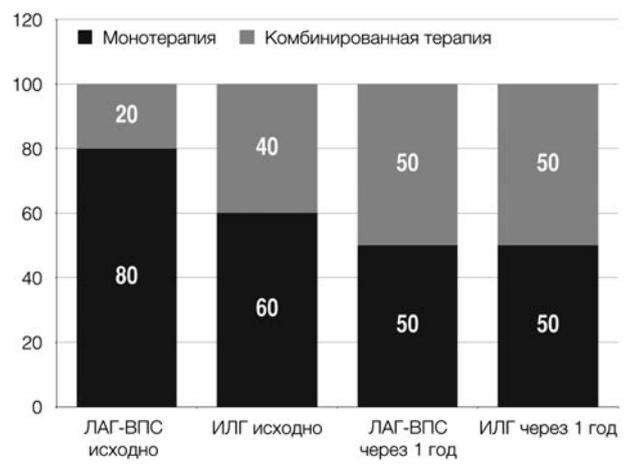


Рис. 2. Распределение применяемой ЛАГ-специфической терапии среди пациентов с ЛАГ-ВПС и ИЛГ исходно и через 1 год наблюдения (%).

Fig. 2. Distribution of used pulmonary hypertension specific therapy in patients with pulmonary hypertension and congenital heart disorders and idiopathic pulmonary hypertension at baseline and after 1 year of follow-up (%).



циентов с ИЛГ был связан с острой респираторной вирусной инфекцией – 20% пациентов (p=0,03). Все пациенты с синдромом Эйзенменгера имели простой порок сердца (70% – ДМЖП, 25% – ОАП, 5% – ДМПП). Было установлено, что средний возраст выявления ДМЖП составил 8,5±5,3 года, ОАП – 20±3 года, а у пациента с ДМПП ВПС был выявлен в 40 лет.

При исходной оценке функционального класса (ФК) было установлено, что пациенты были сопоставимы по этому параметру и большинство принадлежало III ФК (75% в группе ЛАГ-ВПС и 65% в группе ИЛГ). В дистанции Т6МХ обе группы были сопоставимы (357±84,6 м у пациентов с ЛАГ-ВПС и 400±90,6 м – у пациентов с ИЛГ).

В группе синдрома Эйзенменгера отмечалось достоверное снижение SpO₂ как в покое, так и при нагрузке, в среднем оно составило 86,5±9,7% в покое и 70±12,3% после нагрузки (p=0,0002).

При оценке структурно-функционального состояния сердца у всех пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ отмечалась характерная эхокардиографическая картина: гипертрофия и дилатация правого желудочка (ПЖ) с признаками

его перегрузки объемом и давлением, уменьшение объема левого желудочка (ЛЖ), дилатация ствола ЛА и ее ветвей. Выявлены достоверно более высокие значения ДЛА: систолического – СДЛА ($125 \pm 31,8$ мм рт. ст.), срДЛА (80 ± 17 мм рт. ст.) и диастолического – ДДЛА ($57,5 \pm 12,7$ мм рт. ст.), диаметра ствола ЛА у пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с пациентами с ИЛГ. В остальном достоверных различий между группами ЛАГ-ВПС и ИЛГ выявлено не было (табл. 4).

По данным КПОС у всех пациентов, включенных в исследование, отмечались критерии прекапиллярной ЛГ (срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА < 15 мм рт. ст.). При исследовании параметров центральной гемодинамики у пациентов с синдромом Эйзенменгера были выявлены достоверно более высокие значения СДЛА ($125 \pm 31,8$ мм рт. ст. против $88,5 \pm 19,3$ мм рт. ст.), срДЛА ($81 \pm 15,2$ мм рт. ст. против $58,5 \pm 12,3$ мм рт. ст.), ДДЛА ($57,5 \pm 12,7$ мм рт. ст. против $41 \pm 10,3$ мм рт. ст.), а также более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом – SpO₂ ($87,5 \pm 5,7\%$) при сравнении с пациентами с ИЛГ ($97 \pm 3,6\%$). Также отмечалось достоверно более высокое значение ЛСС у пациентов с ЛАГ-ВПС (2329 ± 676 дин \times с \times см⁻⁵ против 1131 ± 560 дин \times с \times см⁻⁵); табл. 5.

Отмечалась обратная корреляционная связь между SVO₂ по данным КПОС и проростом дистанции в Т6МХ ($p < 0,05$).

По данным СВЭМ время нагрузки у пациентов с ИЛГ было достоверно дольше и составило $9,3 \pm 4,09$ мин по сравнению с группой ЛАГ-ВПС ($5,75 \pm 1,76$ мин); $p = 0,003$. Среди пациентов с ИЛГ 33% принадлежали умеренному риску и 67% – высокому риску прогрессирования заболевания, в группе ЛАГ-ВПС 25% пациентов находились в умеренном риске и 75% – в высоком риске прогрессирования заболевания. Необходимо отметить, что такой показатель, как пиковое потребление кислорода (VO₂ peak), влияющий на стратификацию риска у пациентов с ЛАГ, значимо не отличался в обеих группах и составил $11,2 \pm 4,4$ мл/мин/кг для пациентов с синдромом Эйзенменгера и $9,9 \pm 6,9$ мл/мин/кг для пациентов группы ИЛГ, что соответствует умеренному и высокому риску прогрессирования ЛАГ (табл. 6) [3].

По данным общего анализа крови в группе с синдромом Эйзенменгера выявлены достоверно более высокие значения гемоглобина ($17,4 \pm 2,98$ мг/дл и $14,8 \pm 1,96$ мг/дл, $p = 0,002$) и гематокрита ($52,8 \pm 8,3\%$ и $45,8 \pm 6,2\%$, $p = 0,004$) по сравнению с ИЛГ. По результатам биохимического анализа крови значимых различий выявлено не было.

При анализе особенностей патогенетической терапии важно отметить, что пациенты обеих групп получали весь спектр зарегистрированных в настоящее время в России ЛАГ-специфических препаратов (силденафил, бозентан, мацитентан, илопрост, риоцигуат). Было выявлено, что 55% пациентов в группе ЛАГ-ВПС получали силденафил в дозе 60 мг/сут, что было достоверно чаще, чем в группе ИЛГ ($p = 0,001$), а 63% пациентов получали бозентан в дозе 250 мг/сут ($p = 0,01$). У пациентов с ИЛГ достоверно чаще назначался риоцигуат – 70% ($p = 0,0008$) и илопрост – 30% ($p = 0,006$). По другим препаратам значимых различий получено не было (рис. 1).

При включении в исследование комбинированную ЛАГ-специфическую терапию получали 40% пациентов с ИЛГ и 20% пациентов с синдромом Эйзенменгера. Через 1 год этот процент увеличился и достигал 50% в обеих группах, причём 20% из них в группе ИЛГ получали тройную ЛАГ-специфическую терапию по сравнению с 10% таких пациентов в группе ЛАГ-ВПС (рис. 2).

Обсуждение

Целью нашего исследования было проведение комплексного анализа клинического, функционального, гемодинамического профиля пациентов с ЛАГ-ВПС и синдромом Эйзенменгера в сравнении с группой ИЛГ для выявления особенностей клинических проявлений, гемодинамических показателей у данной группы пациентов. Так, было показано, что в среднем для установления диагноза ЛАГ-ВПС требовалось

3 года, что свидетельствует о необходимости более ранней диагностики ЛГ.

Среди всех форм ЛАГ распространенность ЛАГ-ВПС занимает 3-е место в странах Европы после ИЛГ и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, и 2-е место среди стран Азии и России [8]. По данным Российского регистра, данная форма занимает 2-е место по распространенности [2]. По данным Голландского регистра, отмечается сдвиг в распределении пациентов ЛАГ-ВПС: в результате ранней диагностики и коррекции ВПС распространенность синдрома Эйзенменгера снизилась [9].

По данным исследований, взрослые пациенты с синдромом Эйзенменгера демонстрируют лучшую выживаемость и более благоприятный гемодинамический профиль и прогноз по сравнению с нелечеными пациентами с ИЛГ [10]. Также сообщалось о нескольких патофизиологических различиях между пациентами с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ. Эти различия могут быть результатом первоначального сохранения функции ПЖ и снижения избыточного давления с помощью шунта крови справа налево. Следовательно, пациенты с синдромом Эйзенменгера могут демонстрировать лучшую продолжительность жизни, но худшее качество жизни по сравнению с пациентами с ИЛГ [11].

В нашем исследовании было выявлено, что в группе ЛАГ-ВПС ведущими симптомами являются одышка, сердцебиение, кашель, головокружение и слабость. Кроме того, отличительным симптомом является кровохарканье, что сопоставимо с данными С. Broberg и соавт. Авторы обращают внимание, что клиническая картина при синдроме Эйзенменгера помимо центрального цианоза, одышки, утомляемости может включать кровохарканье, синкопальные состояния и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности [12].

Известно, что у большинства взрослых с синдромом Эйзенменгера переносимость физических нагрузок снижена. Так, по нашим данным, 75% пациентов в группе ЛАГ-ВПС принадлежали III ФК (Всемирная организация здравоохранения – ВОЗ), что не отличалось от группы ИЛГ (65%). Это согласуется с данными R. Bradford и соавт., что более 90% пациентов относятся ко II–IV ФК (ВОЗ) [13]. Медиана дистанции в Т6МХ составила $357 \pm 84,6$ м в нашем исследовании, это больше показателей E. Kehmeier и соавт. (280 ± 178 м), что, вероятнее всего, связано с эффективной ЛАГ-специфической терапией у наших пациентов [14].

При анализе результатов ЭхоКГ в нашем исследовании у пациентов с синдромом Эйзенменгера были выявлены достоверно более высокие значения СДЛА, срДЛА, ДДЛА и диаметра ствола ЛА. По данным S. Giusa и соавт., было выявлено достоверное утолщение задней стенки ПЖ по сравнению с группой ИЛГ ($9,2 \pm 1,5$ мм против $7,2 \pm 1$ мм, $p < 0,001$). В нашем исследовании группы были сопоставимы по этому параметру [15].

В нашем исследовании по данным КПОС были достоверно более высокие значения СДЛА, срДЛА, ДДЛА, ЛСС и более низкие значения сатурации артериальной крови кислородом в группе ЛАГ-ВПС, что согласуется с результатами регистра REVEAL, где отмечались более высокие цифры срДЛА (53 ± 14 против 65 ± 17 мм рт. ст., $p < 0,001$), повышение индекса ЛСС [22 ± 12 против 32 ± 31 единиц Вуда, $p < 0,001$], и снижение системного артериального насыщения кислородом в состоянии покоя ($92 \pm 11\%$ против $84 \pm 13\%$, $p < 0,001$) [16]. В исследовании R. Aguiar и соавт. у пациентов с синдромом Эйзенменгера отмечались самые низкие значения пикового потребления кислорода ($16,9 \pm 4,8$ мл/кг/мин, $p < 0,001$) [17]. По нашим данным, пиковое потребление кислорода у пациентов с синдромом Эйзенменгера также было низким и составило $11,2 \pm 4,4$ мл/мин/кг. Полученные данные еще раз показывают, что пациенты с синдромом Эйзенменгера относятся к умеренному и высокому риску прогрессирования ЛАГ.

Учитывая сходство между легочными сосудистыми изменениями, наблюдаемыми при синдроме Эйзенменгера и дру-

гих формах ЛАГ, были изучены лекарственные препараты, которые оказались успешными при лечении пациентов с ИЛГ. Однако продемонстрировать влияние терапии на прогноз у пациентов с синдромом Эйзенменгера по сравнению с пациентами с ИЛГ сложно, учитывая, что у них отмечается более благоприятный гемодинамический профиль, чем у пациентов с ИЛГ. В исследовании BREATHE-5 было продемонстрировано, что антагонист рецептора эндотелина бозентан улучшает гемодинамику и физическую работоспособность без ущерба для насыщения крови кислородом как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе [18]. По данным исследований, ингибитор фосфодиэстеразы 5-го типа силденафил может улучшать ФК, насыщение крови кислородом и гемодинамику у пациентов с синдромом Эйзенменгера [19]. В нашем исследовании большинство пациентов с ЛАГ-ВПС получали терапию бозентаном (63%). На 2-м месте по частоте назначения был силденафил (55%), что согласуется с международными данными.

В настоящее время все чаще для лечения пациентов с ЛАГ-ВПС используются комбинации таргетной терапии [20]. В нашем исследовании также было показано, что по мере прогрессирования заболевания доля пациентов, получающих комбинированную терапию, растет и достигает 50%.

Заключение

Таким образом, пациенты с синдромом Эйзенменгера по сравнению с группой ИЛГ характеризуются более длительным течением таких симптомов, как кашель, головокружение, слабость, кровохарканье и сердцебиение до момента верификации диагноза, более низкой сатурацией крови кислородом как в покое, так и при выполнении физической нагрузки.

При оценке параметров ДЛА (СДЛА, ДДЛА, срДЛА) по данным КПОС и ЭхоКГ выявлены достоверно более высокие значения ДЛА и более низкие значения SpO_2 . Показатели пикового потребления кислорода по данным СВЭМ соответствуют умеренному (25% пациентов) и высокому (75% пациентов) риску прогрессирования ЛАГ.

Наиболее часто назначаемыми препаратами специфической терапии в группе пациентов с синдромом Эйзенменгера были бозентан (63%) и силденафил (55%). Кроме того, в 1/2 случаев требовалось назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018. [Martyniuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2018. (in Russian).]
2. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019; 91 (1): 24–32. [Chazova I.E., Arkhipova O.A., Martyniuk T.V. Legochnaia arterial'naia gipertenziia v Rossii: analiz shestiletnego nabliudeniia po dannym Natsional'nogo registra. Therapeutic Archive. 2019; 91 (1): 24–32. (in Russian).]
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2016; 37: 67–119.
4. Eisenmenger V. Die angeborenen Defekte des Kammercheidewand des Herzen. Klin Med 1897; 32: 1–28.
5. Wood P. The Eisenmenger syndrome or pulmonary hypertension with reversed central shunt. Br Med J 1958; 2: 701–9.
6. Kaemmerer H, Mebus S, Schulze-Neick I et al. The adult patient with Eisenmenger syndrome: a medical update after Dana Point Part I. Epidemiology, clinical aspects and diagnostic options. Curr Cardiol Rev 2010; 6: 343–55.
7. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Вклад Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова в изучение проблем легочной гипертензии. Кардиолог. вестн. 2018; 13 (2): 4–14. [Martyniuk T.V., Chazova I.E. Vklad Instituta klinicheskoi kardiologii im. A.L. Miasnikova v izuchenie problem legochnoi gipertenzii. Kardiolog. vestn. 2018; 13 (2): 4–14. (in Russian).]
8. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Сравнительная оценка демографических характеристик и функциональной способности пациентов с ЛАГ в Российском регистре и наиболее крупных зарубежных регистрах. В кн.: Легочная гипертензия, сборник тезисов III Всероссийского конгресса. М., 2015; с. 35–6. [Arkhipova O.A., Martyniuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.E. Comparative evaluation of the demographic characteristics and functional ability of patients with PAH in the Russian registry and the largest foreign registers. V kn.: Легочная гипертензия, сборник тезисов III Всероссийского конгресса. М., 2015; с. 35–6. (in Russian).]
9. Korten MA, Helm PC, Abdul-Khaliq H et al. Competence Network for Congenital Heart Defects Investigators Eisenmenger syndrome and long-term survival in patients with Down syndrome and congenital heart disease. Heart 2016; 102: 1552–7.
10. Hopkins WE, Ochoa LL, Richardson GW et al. Comparison of the hemodynamics and survival of adults with severe primary pulmonary hypertension or Eisenmenger syndrome. J Heart Lung Transplant 1996; 15: 100–5.
11. Beghetti M, Galiè N. Eisenmenger Syndrome. J Am Coll Cardiol 2009; 53 (9): 733–40.
12. Broberg CS, Ujita M, Prasad S et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity. J Am Coll Cardiol 2007; 50: 634–42.
13. Bradford R, Tulloh R. Diagnosis and management of pulmonary hypertension in adult congenital heart disease. Br J Cardiac Nurs 2008; 3: 138.
14. Kehmeier ES, Sommer MH, Galonska A et al. Diagnostic value of the six-minute walk test (6MWT) in grown-up congenital heart disease (GUCH): Comparison with clinical status and functional exercise capacity. Int J Cardiol 2016; 203: 90–7.
15. Giusca S, Popa E, Amzulescu MS et al. Is Right Ventricular Remodeling in Pulmonary Hypertension Dependent on Etiology? An Echocardiographic Study. Echocardiography 2016; 33 (4): 546–54.
16. Barst RJ, Ivy DD, Foreman AJ et al. Four- and seven-year outcomes of patients with congenital heart disease-associated pulmonary arterial hypertension (from the REVEAL Registry). Am J Cardiol 2014; 113 (1): 147–55.
17. Aguiar RS, Agapito A, Soares RM. Congenital heart disease in adults: Assessment of functional capacity using cardiopulmonary exercise testing. Rev Port Cardiol 2018; 37 (5): 399–405.
18. Galiè N, Beghetti M, Gatzoulis MA et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006; 114: 48–54.
19. Lim ZS, Salmon AP, Vettukattil JJ et al. Sildenafil therapy for pulmonary arterial hypertension associated with atrial septal defects. Int J Cardiol 2007; 118: 178–82.
20. Lunze K, Gilbert N, Mebus S et al. First experience with an oral combination therapy using bosentan and sildenafil for pulmonary arterial hypertension. Eur J Clin Invest 2006; 36 (Suppl.): 32–8.

Информация об авторах / Information about the authors

Грацианская Светлана Евгеньевна – аспирант отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». E-mail: s.gratsianskaya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-4306>

Валиева Зарина Солтановна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Зорин Андрей Владимирович – канд. мед. наук, науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5542-4623>

Мартынюк Тамила Витальевна – д-р мед. наук, рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ИКК им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО «РНИМУ им Н.А. Пирогова». ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Svetlana E. Gratsianskaya – Graduate Student, National Medical Research Center for Cardiology. E-mail: s.gratsianskaya@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3370-4306>

Zarina S. Valieva – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9041-3604>

Andrei V. Zorin – Cand. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5542-4623>

Tamila V. Martynyuk – D. Sci. (Med.), National Medical Research Center for Cardiology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.06.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2019