

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1

Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики

В. Д. Закиев¹, Т. В. Мартынюк^{2, 3},
Ю. В. Котовская¹, С. В. Коркач-Романов⁴

¹ Обособленное структурное подразделение
«Российский геронтологический научно-клинический
центр» Федерального государственного автономного
образовательного учреждения высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
кардиологии имени академика Е. И. Чазова» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

³ Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Москва, Россия

⁴ Общество с ограниченной ответственностью ЛАВМГМУ,
Москва, Россия

Контактная информация:

Закиев Вадим Дмитриевич,
ОСП «Российский геронтологический
научно-клинический центр»
ФГАОУ ВО «Российский националь-
ный исследовательский медицинский
университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, ул. 1-я Леонова,
д. 16, Москва, Россия, 129226.
E-mail: zakiev739@gmail.com

*Статья поступила в редакцию
19.03.24 и принята к печати 10.06.24.*

Резюме

Цель исследования — комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в течение 12 месяцев после верификации диагноза легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) в условиях реальной клинической практики. **Материалы и методы.** В продольное проспективное наблюдательное исследование с ретроспективной частью включались впервые выявленные взрослые пациенты с ЛАГ после верификации диагноза с помощью КПОС. Данные собирались путем интервьюирования и анализа медицинской документации в момент включения в исследование и каждые 3 месяца в течение года наблюдения. Данные о пациентах до включения в исследование собирались ретроспективно. **Результаты.** В исследование были включены 33 пациента. 64% пациентов получали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, 24% пациентов — двойную комбинацию, остальные — антагонисты кальция. Повторная ЭхоКГ выполнялась у 75,8% пациентов. В период наблюдения отмечалось статистически значимое увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE, $p = 0,001$), увеличение медианы конечно-диастолического размера левого желудочка ($p = 0,004$),

уменьшение медианы передне-заднего размера левого предсердия ($p = 0,016$). Значимого изменения размеров правых камер сердца, систолического давления в легочной артерии, размеров легочной артерии не отмечалось. Повторная КПОС выполнялась у 48,5% пациентов. В период наблюдения выявлено статистически значимое улучшение сердечного выброса ($p = 0,006$) и индекса ($p = 0,012$) и сатурации венозной крови кислородом ($p = 0,045$), снижение ударного объема ($p = 0,021$). Исходно тест с 6-минутной ходьбой выполнялся у 75,8% пациентов, медиана составила 340 м, в период наблюдения данные доступны у 14 пациентов, медиана составила 398 м. Медианное время от появления симптомов до верификации диагноза было 13,5 месяца, при этом наблюдалась корреляция между временем от появления первых симптомов до верификации ЛАГ и функциональным классом по классификации ВОЗ ($p = 0,394$, $p < 0,05$). Через 12 месяцев после верификации диагноза большинство пациентов субъективно не отметили улучшения динамики симптомов (88%). **Заключение.** Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности позволят улучшить функциональный и гемодинамический статус, а также прогноз пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, гемодинамический статус, функциональный статус

Для цитирования: Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Коркач-Романов С. В. Комплексная оценка динамики клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях реальной клинической практики. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(4):390–399. doi:10.18705/1607-419X-2024-2422. EDN: CJLNXXQ

Complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status in patients with incident pulmonary arterial hypertension in real clinical practice

V. D. Zakiev¹, T. V. Martynyuk^{2, 3},
Y. V. Kotovskaya¹, S. V. Korkach-Romanov⁴

¹ Russian Gerontological Research and Clinical Center,
Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

² Chazov National Medical Research Center for Cardiology,
Moscow, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University,
Moscow, Russia

⁴ LABMGMU LLC, Moscow, Russia

Corresponding author:

Vadim D. Zakiev,
Russian Gerontological Research and
Clinical Center, Pirogov Russian
National Research Medical University,
16 1st Leonova str., Moscow,
129226 Russia.
E-mail: zakiev739@gmail.com

Received 19 March 2024;
accepted 10 June 2024.

Abstract

Objective. The complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status change according to echocardiography and right heart catheterization (RHC) within 12 months after pulmonary arterial hypertension (PAH) verification in real clinical practice. **Design and methods.** Incident adult patients with PAH were included in a longitudinal prospective observational study with a retrospective component after PAH verification based on RHC. The data were received by patients interviewing and medical documentation analysis at enrollment and every 3 months during one-year observational period. The retrospective design was used to collect information before enrollment. **Results.** Thirty three patients were enrolled. 64% of patients received monotherapy as initial PAH-specific therapy, 24% — a double combination, while the rest received calcium channel blockers. Follow-up echocardiography was performed in 75,8% patients. There was a significant increase in median tricuspid annular

plane systolic excursion (TAPSE, $p = 0,001$), median left ventricular end-diastolic diameter ($p = 0,004$) and a decrease in the anteroposterior diameter of the left atrium ($p = 0,016$) during the follow-up period. There were no significant changes in the size of the right heart chambers, pulmonary artery systolic pressure, or pulmonary artery size. Follow-up RHC was performed in 16 (48,5 %) patients. There was a significant improvement in cardiac output ($p = 0,006$) and cardiac index ($p = 0,012$), venous blood oxygen saturation ($p = 0,045$) and significant decrease of stroke volume ($p = 0,021$) during the follow-up period. The initial 6-minute walk test was performed in 75,8 % patients, the median distance was 340 m. During follow-up data were available in 14 patients, the median distance was 398 m. Median time from PAH onset to PAH verification was 13,5 months with a direct correlation between the time from the PAH onset to PAH verification and WHO functional class at the time of diagnosis ($p = 0,394$, $p < 0,05$). Within 12 months after PAH verification most patients subjectively noted the absence of positive dynamics in symptoms (88 %). **Conclusions.** We suppose that optimizing the treatment regimen for patients with PAH, improving access to PAH-specific therapy can improve the clinical and hemodynamics status and prognosis of patients with PAH.

Key words: pulmonary arterial hypertension, PAH-specific therapy, hemodynamic status, functional status

For citation: Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Korkach-Romanov SV. Complex assessment of clinical, functional and hemodynamic status in patients with incident pulmonary arterial hypertension in real clinical practice. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2024;30(4):390–399. doi:10.18705/1607-419X-2024-2422. EDN: CJLNXXQ

Введение

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое прогрессирующее жизнеугрожающее заболевание, характеризующееся повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов [1, 2]. Для лечения ЛАГ применяют дорогостоящую патогенетическую терапию, включающую ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (силденафил, тадалафил), антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан, мацитентан, амбризентан), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат), аналоги простагличина (трепростинил, илопрост, эпопростенол), неселективные агонисты простагличлиновых рецепторов простагличлина (селексипаг) [1, 3, 4]. Блокаторы кальциевых каналов могут применяться только у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств или токсинов 2-го и 3-го функционального класса (ВОЗ) с положительной вазореактивной пробой [1].

Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) служит золотым стандартом верификации ЛАГ [5–7]. ЛАГ — прекапиллярная легочная гипертензия, которая определяется следующими гемодинамическими параметрами по данным КПОС: среднее давление в легочной артерии ≥ 20 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 2 ед. Вуда и давление заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст. [1]. Однако эхокардиография (ЭхоКГ) играет важную роль в диагностике ЛАГ, поскольку это неинвазивный и доступный метод диагностики ЛАГ [8], при этом многие ЭхоКГ-параметры тесно связаны с легочной гемодинамикой [9]. Зачастую после про-

ведения ЭхоКГ впервые у пациента начинают подозревать наличие ЛАГ, которая затем требует гемодинамической верификации с помощью КПОС [10]. В связи с тем, что увеличение среднего давления в легочной артерии связано с риском смерти и госпитализации [11], важно оценивать клинический и гемодинамический статус как во время верификации диагноза, так и в динамике, что отражено в клинических рекомендациях [1].

Симптомы, гемодинамические параметры по данным КПОС и параметры ЭхоКГ служат маркерами эффективности лечения и оценивались в различных рандомизированных клинических исследованиях ЛАГ-специфической терапии [12], однако существует дефицит данных динамической оценки этих показателей в условиях реальной клинической практики. Например, в Российском национальном регистре, который является основным источником данных о реальной клинической практике в стране, такая оценка не производилась [13].

Цель исследования — комплексная оценка динамики клинического (включая симптомы ЛАГ), функционального и гемодинамического статуса пациентов в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ в реальной клинической практике.

Материалы и методы

На базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России было проведено продольное проспективное наблюдательное исследование.

дование с ретроспективной частью. В исследование включались пациенты старше 18 лет с впервые выявленной ЛАГ, установленной в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и полной гемодинамической оценкой с помощью КПОС. Критериями не включения были возраст моложе 18 лет, ЛАГ другой установленной этиологии (группа II–V согласно клинической классификации легочной гипертензии). Набор пациентов в исследование осуществлялся с августа 2019 года до сентября 2020 года.

Точкой отсчета считалась госпитализация, в рамках которой был подтвержден диагноз ЛАГ с помощью КПОС и была назначена ЛАГ-специфическая терапия. На основе опроса пациентов и медицинской документации заполнялась форма для ретроспективной оценки данных до включения в исследование. Для некоторых включенных пациентов заполнение этой формы осуществлялось в течение госпитализации, когда диагноз ЛАГ был подтвержден КПОС, для остальных — в течение 12 месяцев после верификации ЛАГ. После включения в исследование подобная форма заполнялась каждые 3 месяца до достижения 12 месяцев после верификации диагноза. Таким образом, у всех пациентов данные до верификации диагноза собирались ретроспективно, после верификации у некоторых пациентов данные собирались частично ретроспективно (до включения в исследование), затем проспективно, у остальных — проспективно, при этом общий период наблюдения каждого пациента составил 12 месяцев после него. Дизайн исследования не предполагал вмешательств как в лечение, так и в диагностический план пациента, в случае ухудшения состояния пациенту рекомендовалось обратиться к лечащему врачу.

Ввиду того, что диагностика могла осуществляться в различных центрах (в первую очередь у тех пациентов, у кого диагноз ЛАГ был верифицирован до включения в исследование), полный протокол КПОС и ЭхоКГ не был доступен для всех пациентов, поэтому в анализ динамики каждого параметра ЭхоКГ и КПОС было включено меньше пациентов, чем в целом в исследование. Так как дизайн исследования не предполагал вмешательства, ЭхоКГ и КПОС в период наблюдения могли выполняться в любое время в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации по правам человека. Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России (протокол № 248). Все пациенты

подписали информированное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Statistica 13.0 (StatSoft, США). Количественные данные описывались медианой, минимальным и максимальным значением; качественные, порядковые и номинальные данные — абсолютной и относительной частотой. Все параметры не подчинялись закону нормального распределения. В исследовании использовались непараметрические критерии ввиду малочисленности исследуемых групп — критерий Вилкоксона для связанных выборок и критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок. Для сравнения качественных, порядковых и номинальных данных был использован критерий Хи-квадрат, при его неприменимости (в связи с небольшим количеством наблюдений в ячейках) — точный критерий Фишера. Ранговая корреляция Спирмена использовалась для оценки взаимосвязи между двумя переменными.

Результаты

Характеристика пациентов

В исследование было включено 33 пациента с впервые верифицированным диагнозом ЛАГ, из которых 14 пациентов было включено в исследование в момент верификации диагноза, остальные были включены в течение 12 месяцев после верификации диагноза. Общий срок наблюдения за всеми пациентами составил 12 месяцев с момента верификации диагноза.

Медиана возраста пациентов составила 40 лет с существенным преобладанием женского пола (84,8%). На момент верификации диагноза у большинства пациентов была диагностирована идиопатическая ЛАГ (рис. 1), большая часть больных относилась ко II или III функциональному классу по классификации ВОЗ (рис. 2).

В период наблюдения умерло 3 пациента, из которых 2 пациента умерло вследствие прогрессирования ЛАГ (1 пациент с идиопатической ЛАГ и 1 пациент с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией), 1 пациент с идиопатической ЛАГ — вследствие осложнений COVID-19, еще с одним пациентом был потерян контакт.

64% пациентов принимали в качестве стартовой ЛАГ-специфической терапии монотерапию, 24% пациентов — двойную комбинацию, остальные — блокаторы кальциевых каналов. Подробный анализ применяемой терапии был представлен ранее [14].

Динамика функционального и гемодинамического статуса

Исходно по данным ЭхоКГ у всех пациентов отмечались значительное расширение правых отделов

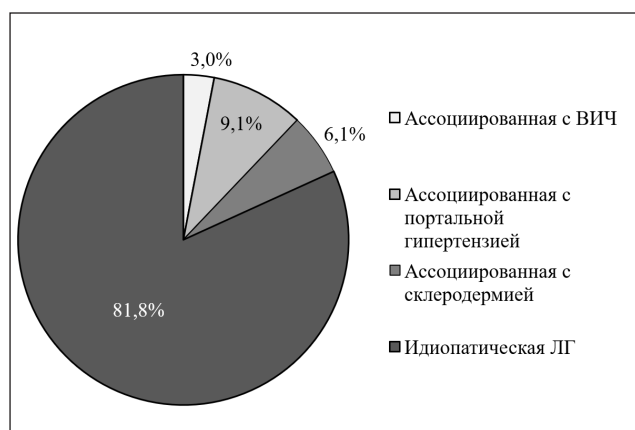


Рисунок 1. Этиология легочной артериальной гипертензии у пациентов в исследовании

Примечание: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЛАГ — легочная гипертензия.

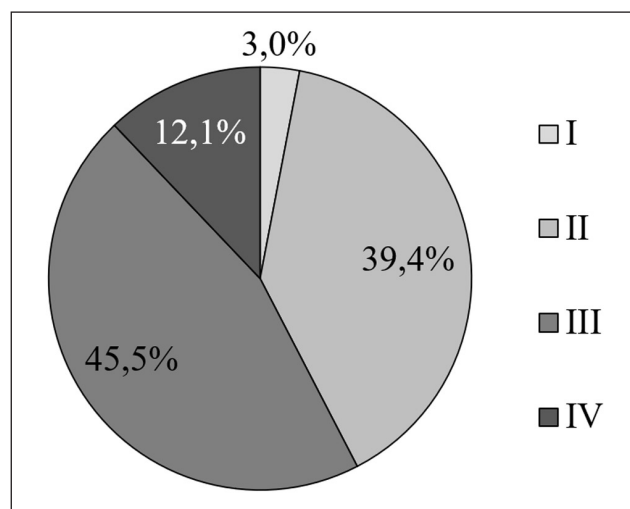


Рисунок 2. Структура функционального класса (ВОЗ) у пациентов в исследовании

Таблица 1

ДИНАМИКА ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель ЭхоКГ	Медиана [Min; Max]		Статистическое различие между исходным значением и значениями в период наблюдения (p)
	Исходно (n = 33)	В период наблюдения (n = 25)	
ПЗР ЛП, см	3,2 [2,2; 4,2]	3,1 [2,2; 4,2]	0,016
КДР ЛЖ, см	3,9 [2,7; 5,0]	4,2 [2,2; 5,2]	0,004
СПП, см ²	24,0 [12,0; 37,0]	23,0 [10,0; 36,0]	0,629
ПЗР ПЖ, см	3,5 [2,6; 5]	3,5 [2,8; 5,4]	1,000
Апикальный размер ПЖ, см	4,8 [3,2; 5,6]	4,7 [3,6; 5,6]	0,292
TAPSE, см	1,4 [1,0; 2,0]	1,5 [1,1; 2,4]	0,001
СДЛА, мм рт. ст.	80,0 [51,0; 130,0]	87,0 [41,0; 140,0]	0,607
Ствол ЛА, см	3,15 [2,7; 4,2]	3,0 [2,7; 4,2]	0,110

Примечание: ЭхоКГ — эхокардиография; ПЗР ЛП — передне-задний размер левого предсердия; КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка; СПП — площадь правого предсердия; ПЗР ПЖ — передне-задний размер правого желудочка; ПЖ — правый желудочек; TAPSE — систолическая экскурсия трикуспидального кольца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ЛА — легочная артерия.

сердца, легочной артерии и высокая ЛАГ (табл. 1). В течение 12 месяцев после верификации диагноза (медиана времени выполнения от исходной ЭхоКГ — 12 месяцев) повторная ЭхоКГ выполнялась у 25 (75,8%) пациентов. В период наблюдения в условиях реальной клинической практики у пациентов отмечалось статистически значимое улучшение систолической функции правого желудочка (увеличение медианы систолической экскурсии трикуспидального кольца (TAPSE), $p = 0,001$). Кроме этого, отмечалось значимое увеличение медианы

конечно-диастолического размера левого желудочка ($p = 0,004$) при уменьшении передне-заднего размера левого предсердия ($p = 0,016$). Значимого изменения размеров правых камер сердца, систолического давления в легочной артерии, размеров легочной артерии в период наблюдения не отмечалось.

По данным исходной КПОС, у пациентов отмечалось повышение систолического давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления. В период наблюдения (медиана времени выполнения от исходной КПОС — 12 месяцев) по-

Таблица 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАТЕТЕРИЗАЦИИ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА ПОСЛЕ ВЕРИФИКАЦИИ ДИАГНОЗА ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Показатель КПОС	Медиана [Max; Min]		Статистическое различие между исходным значением и значениями в период наблюдения (p)
	Исходно (n = 33)	В период наблюдения (n = 16)	
СДЛА, мм рт. ст.	85,0 [47; 127]	84,5 [53; 136]	0,256
ДДЛА, мм рт. ст.	39,0 [18; 63]	39,0 [21; 57]	0,888
срДЛА, мм рт. ст.	56,0 [28; 84]	55,5 [33; 82]	0,861
срДПП, мм рт. ст.	7,5 [2; 23]	8,5 [2; 13]	0,937
ДЗЛА, мм рт. ст.	8,5 [2; 17]	8,0 [2; 15]	0,313
SvO ₂ , %	65,0 [42; 80]	67,0 [49; 77]	0,045
СВ, л/мин	3,8 [2,6; 7]	3,9 [2,4; 6,9]	0,006
СИ, л/мин × м ²	2,05 [1,4; 4,1]	2,1 [1,5; 3,7]	0,012
УО, мл	50,6 [25,9; 105,7]	50,3 [32; 123,6]	0,021
ЛСС, дин × сек × см ⁻⁵	917,1 [421,1; 2215,4]	1046,2 [347,8; 1900,0]	0,650
Индекс ЛСС, дин × сек × м ² × см ⁻⁵	1773,9 [757,9; 3653,0]	1920,0 [624,6; 3054,0]	0,386

Примечание: КПОС — катетеризация правых отделов сердца; СДЛА — систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; срДПП — среднее давление в правом предсердии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; СВ — сердечный выброс; СИ — сердечный индекс; УО — ударный объем; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

вторная КПОС выполнялась только у 16 (48,5 %) пациентов. В период наблюдения отмечается статистически значимое улучшение сердечного выброса ($p = 0,006$) и индекса ($p = 0,012$), сатурации венозной крови кислородом ($p = 0,045$), снижение ударного объема ($p = 0,021$) (табл. 2).

Тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) выполнялся только у 25 (75,6 %) пациентов на момент верификации диагноза ЛАГ. Медиана дистанции на момент включения составила 340 м. Через 12 месяцев данные были доступны у 14 пациентов, медиана дистанции — 398 м. У 10 пациентов отмечалось увеличение дистанции в ТШХ (медиана прироста 36 м), уменьшение в дистанции наблюдалось у 3 пациентов на 80, 60 и 15 метров.

Динамика симптомов

Наблюдалось достаточно длительное время от появления первых симптомов до верификации ЛАГ с помощью КПОС (медиана — 13,5 месяца), при этом между временем от появления первых симптомов и функциональным классом (ВОЗ) на момент верификации диагноза корреляция средней силы ($p = 0,394$, $p < 0,05$).

На момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов, медиана [Min; Max] симптомов бы-

ла 2 [1; 7], после верификации диагноза — 6 [2; 12]. Наиболее частыми симптомами, которые встречались на момент дебюта заболевания, были одышка (более чем у 60 % пациентов) и слабость, повышенная утомляемость (45,5 % пациентов). Частота всех симптомов увеличивалась к моменту верификации диагноза и назначению терапии и оставалась почти неизменной в течение 12 месяцев после за исключением кровохарканья (рис. 3). Отмечалось изменение частоты кровохарканья с 3 % на момент дебюта заболевания до 9,4 % на момент верификации диагноза и трехкратное увеличение (до 27,3 %) через 12 месяцев после верификации диагноза.

Большинство пациентов субъективно отмечало отсутствие положительной динамики в симптомах после верификации диагноза: около половины пациентов отметили ухудшение симптомов и около 40 % отметили отсутствие динамики или слабоположительную динамику (рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, в настоящем исследовании показано некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса, а также увеличение дистанции в ТШХ после верификации

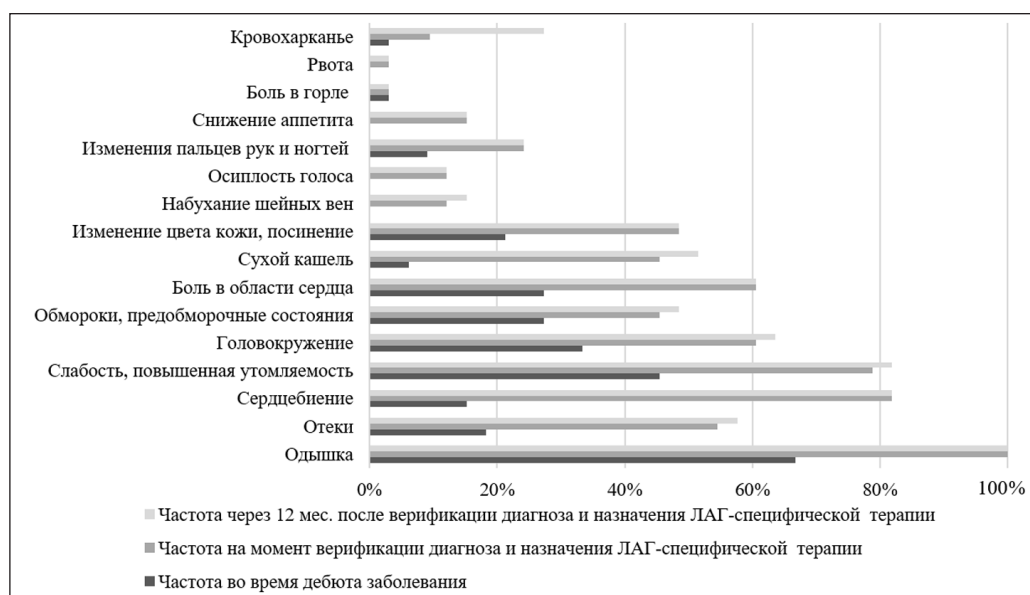


Рисунок 3. Динамика частоты симптомов у больных с легочной артериальной гипертензией

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

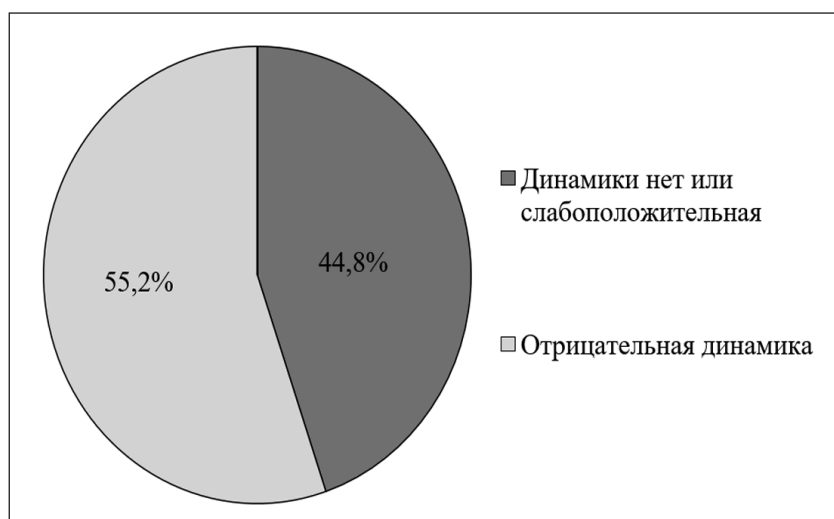


Рисунок 4. Субъективная оценка пациентами динамики симптомов через 12 месяцев после верификации диагноза и назначения ЛАГ-специфической терапии

Примечание: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

диагноза ЛАГ в условиях реальной клинической практики в России. Полученные данные могут служить доказательством эффективности ЛАГ-специфической терапии. Однако следует учитывать, что в период наблюдения (12 месяцев после верификации диагноза) повторная ЭхоКГ и КПОС выполнялись только у 75,8% и 48,5% пациентов соответственно. Кроме того, 60% пациентов столкнулись с полной отменой терапии или снижением дозы ЛАГ-специфической терапии из-за трудностей в лекарственном обеспечении (медиана дней, когда пациенты не получали терапию в полном объеме,

составила 55 дней) [14], что могло негативно повлиять на полученный результат. Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности могут в дальнейшем улучшить функциональный и гемодинамический статус таких больных.

По данным настоящего исследования, наблюдается большая временная задержка в постановке диагноза. Проблема позднего диагноза ЛАГ актуальна для различных стран мира, и не отмечается существенного улучшения ситуации в течение времени. По данным регистра NIN, среднее время

от появления симптомов до постановки диагноза составляло 24 месяца, почти через 20 лет среднее время составило 27 месяцев и более 33 месяцев согласно французскому регистру и регистру REVEAL соответственно [15–17]. В Германии время от появления симптомов до постановки диагноза составляло в среднем 2,3 года [18], в Чехии — $38,7 \pm 47,7$ месяцев [19]. В Российской Федерации также требуется достаточно длительное время от появления первого симптома до верификации диагноза с помощью КПОС и назначения патогенетической терапии: по результатам настоящего исследования, медиана составила 13,5 месяца, при этом существует прямая корреляция между временем от появления симптомов и тяжестью заболевания (функциональным классом) на момент верификации диагноза. С другой стороны, по данным Российского регистра, у 2 % пациентов диагноз идиопатическая ЛАГ установлен случайно, при проведении диспансеризации, у остальных пациентов в среднем прошло примерно 3,5 месяца от момента появления жалоб до первого обращения к врачу, еще 3,0 месяца потребовалось на установление правильного диагноза [13]. Различия в результатах нашего исследования и Российского регистра могут быть объяснены тем, что КПОС выполнялась не всем пациентам, когда в нашем исследовании учитывалось время от появления симптомов до верификации диагноза с помощью КПОС. Влияние проведения КПОС на временную задержку в верификации диагноза ЛАГ отчасти подтверждается данными австралийского ретроспективного исследования DELAY: среднее время от дебюта симптомов до подтверждения диагноза с помощью КПОС составило 47 ± 34 месяца, время от первого контакта с врачом до проведения КПОС — $36,5 \pm 34,7$ месяца [20]. Таким образом, построение системы быстрой маршрутизации пациентов с ЛАГ позволит уменьшить эту временную задержку и ускорит получение пациентами надлежащего лечения [21].

На момент верификации диагноза пациенты имели полностью развернутую клиническую картину: если на момент дебюта заболевания встречалось от 1 до 7 симптомов (медиана — 2), после верификации диагноза медиана [min; max] симптомов составила 6 [2, 12], однако в течение года после верификации диагноза частота симптомов значительно не изменяется, за исключением частоты кровохарканья, которая увеличивается почти в три раза. Ввиду того, что все пациенты, у которых развилось кровохарканье после верификации диагноза, принимали силденафил или риоцигуат (обладают схожим механизмом действия), увеличение частоты кровохарканья может быть обусловлено развитием

нежелательных явлений этих лекарственных препаратов [22–24], а также возможным приемом антикоагулянта этими пациентами [14]. Помимо кровохарканья, увеличение частоты и других симптомов (например, слабости, головокружения) также может быть обусловлено нежелательными явлениями лекарственной терапии [24].

Несмотря на специфическую терапию и некоторое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса через год после верификации диагноза, большинство пациентов в целом субъективно не отмечают выраженную положительную динамику, при этом 48,5 % пациентов отмечают отрицательную динамику. Такое расхождение между объективными и субъективными данными может быть обусловлено в том числе и психоэмоциональным состоянием, например, депрессией, тревогой, стрессом, нарушением сна и прочим, которые часто встречаются у пациентов с ЛАГ [25]. В целом полученные данные соответствуют сведениям ранее опубликованных работ. По данным S. A. Helgeson и соавторов (2020), у большинства пациентов (84,9 %; 95 % доверительный интервал: 76,9–90,5 %) сохранялись сердечно-легочные симптомы (одышка, боль в груди, головокружение, отеки на ногах, сердцебиение), несмотря на лечение [26]. Кроме этого, предыдущие исследования показали, что физическая, эмоциональная и социальная сферы также были снижены у пациентов с ЛАГ, несмотря на лечение [27–29].

Настоящее исследование имеет определенные ограничения, свойственные для всех наблюдательных неинтервенционных исследований, связанные с его дизайном, что не исключает возможность систематических ошибок вследствие нерандомизированного дизайна и вероятности неполных или неточных данных.

Заключение

ЛАГ — это редкое прогрессирующее заболевание с большой задержкой от появления первых симптомов до верификации диагноза и назначения специфического лечения, при этом существует прямая зависимость между временем от появления симптомов до постановки диагноза и тяжестью заболевания на момент верификации диагноза. Если на момент появления пациенты обычно испытывали несколько симптомов, то на момент верификации диагноза количество симптомов увеличивалось. После верификации диагноза ЛАГ и назначения ЛАГ-специфической терапии в условиях реальной клинической практики отмечается небольшое улучшение параметров функционального и гемодинамического статуса и увеличение дистанции в ТШХ.

Несмотря на это, около половины пациентов отметили ухудшение симптомов. Мы полагаем, что оптимизация режима ЛАГ-специфической терапии и повышение ее доступности могут в дальнейшем улучшить функциональный и гемодинамический статус, а также прогноз пациентов с ЛАГ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

С. В. Коркач-Романов является сотрудником контрактно-исследовательской организации ООО ЛАВМГМУ. Этот факт не оказал влияния на содержание публикации. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / S. V. Korkach-Romanov is an employee of the contract research organization LABMGU LLC. This fact did not influence the content of the publication. The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618–3731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11(1):2045894020977300. doi:10.1177/2045894020977300
- Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Ведерников А. А., Петренко Д. А., Коркач-Романов С. В. Социально-экономическое бремя впервые выявленной легочной артериальной гипертензии и влияние ранней инициации патогенетической терапии на затраты по данным реальной клинической практики в России. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Vedernikov AA, Petrenko DA, Korkach-Romanov SV. Socio-economic burden of newly diagnosed pulmonary arterial hypertension and early specific treatment initiation impact on the costs in real clinical practice in Russia. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2023;(1):99–113. doi:10.17116/medtech20234501199. In Russian].
- Spaczyńska M, Rocha SF, Oliver E. Pharmacology of pulmonary arterial hypertension: an overview of current and emerging therapies. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(4):598–612. doi:10.1021/acspstsci.0c00048
- Rosenkranz S, Preston IR. Right heart catheterisation: best practice and pitfalls in pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2015;24(138):642–652. doi:10.1183/16000617.0062-2015
- D'Alto M, Dimopoulos K, Coghlan JG, Kovacs G, Rosenkranz S, Naeije R. Right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: controversies and practical issues. *Heart Fail Clin*. 2018;14(3):467–477. doi:10.1016/j.hfc.2018.03.011
- Gonzalez-Hermosillo LM, Cueto-Robledo G, Roldan-Valadez E, Graniel-Palafox LE, Garcia-Cesar M, Torres-Rojas MB et al. Right heart catheterization (RHC): a comprehensive review of provocation tests and hepatic hemodynamics in patients with pulmonary hypertension (PH). *Curr Probl Cardiol*. 2022;47(12):101351. doi:10.1016/j.cpcardiol.2022.101351
- Topyla-Putowska W, Tomaszewski M, Wysokinski A, Tomaszewski A. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: comprehensive evaluation and technical considerations. *J Clin Med*. 2021;10(15):3229. doi:10.3390/jcm10153229
- Ferrara F, Zhou X, Gargani L, Wierzbowska-Drabik K, Vríz O, Fadel BM et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(4):22. doi:10.1007/s11886-019-1109-9
- Maron BA. Revised definition of pulmonary hypertension and approach to management: a clinical primer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(8):e029024. doi:10.1161/JAHA.122.029024
- Maron BA, Hess E, Maddox TM, Opatowsky AR, Tedford RJ, Lahm T et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation*. 2016;133(13):1240–1248. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207
- Pitre T, Su J, Cui S, Scanlan R, Chiang C, Husnudinov R et al. Medications for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a systematic review and network meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(165):220036. doi:10.1183/16000617.0036-2022
- 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):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024 [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh*. 2019;91(1):24–31. doi:10.26442/00403660.2019.01.00002. In Russian].
- Закиев В. Д., Мартынюк Т. В., Котовская Ю. В., Петренко Д. А., Ведерников А. А., Коркач-Романов С. В. Особенности лечения, госпитализаций и трудоспособности впервые диагностированных пациентов с легочной артериальной гипертензией до и после верификации диагноза. *Артериальная гипертензия*. 2024;30(3):258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404 [Zakiev VD, Martynyuk TV, Kotovskaya YV, Petrenko DA, Vedernikov AA, Korkach-Romanov SV. Features of treatment, hospitalization and working ability of newly diagnosed patients with pulmonary arterial hypertension before and after diagnosis verification. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(3): 258–271. doi:10.18705/1607-419X-2024-2404. In Russian].
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216–223. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–1030. doi:10.1164/rccm.200510-1668OC
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376–387. doi:10.1378/chest.09-1140
- Wilkens H, Grimminger F, Hoeper M, Stähler G, Ehlken B, Plesnila-Frank C et al. Burden of pulmonary arterial hypertension in Germany. *Respir Med*. 2010;104(6):902–910. doi:10.1016/j.rmed.2010.01.002
- Jansa P, Jarkovsky J, Al-Hiti H, Popelova J, Ambroz D, Zatocil T 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;14:45. doi:10.1186/1471-2466-14-45
- Strange G, Gabbay E, Kermeen F, Williams T, Carrington M, Stewart S et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: the delay study. *Pulm Circ*. 2013;3(1):89–94. doi:10.4103/2045-8932.109919

21. Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. Российский кардиологический журнал. 2023; 28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335 [Ryabkov VA, Vezikova NN, Goncharova NS, Simakova MA, Moiseeva OM. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. Russ J Cardiol. 2023;28(2):5335. In Russian].

22. Yuncu G, Ozkurt S, Sinik Z, Kiter G. Hemoptysis developing soon after use of sildenafil: an observation on two cases. Asian J Androl. 2006;8(6):757–758. doi:10.1111/j.1745-7262.2006.00194.x

23. Nour SM, Nour HA, Mehta JB, Roy TM, Byrd RP Jr. Hemoptysis and respiratory failure following sildenafil use for pulmonary hypertension. Tenn Med. 2013;106(3):34–35.

24. Liu QQ, Jing ZC. The limits of oral therapy in pulmonary arterial hypertension management. Ther Clin Risk Manag. 2015;11:1731–1741. doi:10.2147/TCRM.S49026

25. Sarzyńska K, Świątoniowska-Lonc N, Dudek K, Jonas K, Kopeć G, Gajek J et al. Quality of life of patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2021;25(15):4983–4998. doi:10.26355/eurrev_202108_26455

26. Helgeson SA, Menon D, Helmi H, Vadlamudi C, Moss JE, Zeiger TK et al. Psychosocial and financial burden of therapy in USA patients with pulmonary arterial hypertension. Diseases. 2020;8(2):22. doi:10.3390/diseases8020022

27. Zlupko M, Harhay MO, Gallop R, Shin J, Archer-Chicko C, Patel R et al. Evaluation of disease-specific health-related quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. Respir Med. 2008;102(10):1431–1438. doi:10.1016/j.rmed.2008.04.016

28. Swetz KM, Shanafelt TD, Drozdowicz LB, Sloan JA, Novotny PJ, Durst LA et al. Symptom burden, quality of life, and attitudes toward palliative care in patients with pulmonary arterial hypertension: results from a cross-sectional patient survey. J Heart Lung Transplant. 2012;31(10):1102–1108. doi:10.1016/j.healun.2012.08.010

29. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryfienius H, Fischer A et al. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients' and carers' lives. Eur Respir Rev. 2013;22(130):535–542. doi:10.1183/09059180.00005713

Информация об авторах

Закиев Вадим Дмитриевич — младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии и фармакотерапии ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Мартынюк Тамила Витальевна — доктор медицинских наук, руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова» Минздрава России, профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Котовская Юлия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский

медицинский университет им. Н. И. Пирогова», ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Коркач-Романов Станислав Владимирович — директор представительства в Республике Казахстан контрактно-исследовательской организации ООО «ЛАБМГМУ», ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.

Author information

Vadim D. Zakiev, MD, Junior Researcher, Laboratory of Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0003-4027-3727, e-mail: zakiev739@gmail.com;

Tamila V. Martynyuk, MD, PhD, DSc, Head, Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, Myasnikov Clinical Cardiology Institute, Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Professor, Department of Cardiology, Faculty of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-9022-8097, e-mail: trukhiniv@mail.ru;

Yulia V. Kotovskaya, MD, PhD, DSc, Professor, Deputy Director, Russian Gerontological Research and Clinical Center, Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-1628-5093, e-mail: kotovskaya@bk.ru;

Stanislav V. Korkach-Romanov, MPH, Director, Representation in the Republic of Kazakhstan, LABMGU LLC, ORCID: 0000-0002-6406-1430, e-mail: stanislaw.korkatch@yandex.ru.