

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

БЫКОВ

Александр Николаевич

**КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
КОРОНАРНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С
ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

14.01.05 — Кардиология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель —
д-р мед. наук, проф.
АРХИПОВ Михаил Викторович

Екатеринбург—2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1. Легочная гипертензия.....	12
1.1.1. Определение и гемодинамические критерии легочной гипертензии.....	12
1.1.2. Классификация легочной гипертензии.....	14
1.1.3. Эпидемиология и прогноз легочной гипертензии.....	17
1.1.4. Патогенез легочной гипертензии.....	19
1.1.5. Диагностический алгоритм легочной гипертензии.....	21
1.2. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия.....	37
1.3. Особенности клинического течения легочной гипертензии...	38
1.4. Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии при легочной гипертензии.....	43
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
2.1. Общая характеристика работы.....	47
2.2. Характеристика пациентов, включенных в исследование.....	47
2.3. Дизайн исследования.....	51
2.4. Методы исследования.....	52
2.4.1. Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование.....	52
2.4.2. Тест 6-минутной ходьбы и определение функционального класса легочной гипертензии.....	53
2.4.3. Лабораторные исследования.....	54
2.4.4. Неинвазивные методы диагностики.....	56
2.4.5. Инвазивные методы диагностики.....	64
2.5. Методы статистического анализа.....	69
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	70
3.1. Особенности групп пациентов с идиопатической легочной	

артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия типичного ишемического болевого синдрома.....	70
3.2. Характеристика коронарного русла пациентов разных групп...	82
3.3. Прогнозирование наличия синдрома сдавления ствола левой коронарной артерии у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией.....	95
3.4. Хроническое миокардиальное повреждение при идиопатической легочной артериальной гипертензии.....	99
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	102
Глава 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	116
ВЫВОДЫ.....	131
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	134
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Легочная гипертензия (ЛГ) — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что в итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [7; 17].

В силу неизвестности этиологии, прогрессирующего течения заболевания с развитием декомпенсации правого желудочка, неблагоприятного прогноза и ранним летальным исходом, идиопатическая легочная артериальная гипертензия (иЛАГ) до сегодняшнего дня ставит перед клиницистами много задач, касающихся ее диагностики и лечебной тактики. Поскольку в большинстве случаев при иЛАГ отсутствует субстрат для интервенционного и хирургического лечения, вся сложность нерешенных задач этой проблемы падает на лечащего врача-кардиолога.

Прогрессивное повышение давления в легочной артерии сопровождается увеличением ее диаметра, что в некоторых случаях приводит к синдрому сдавления ствола левой коронарной артерии (ЛКА). В этих случаях кардиологу совместно с эндоваскулярными хирургами или кардиохирургами, необходимо принимать непростые решения по определению клинико-анатомических особенностей коронарного кровотока у пациентов с иЛАГ и ликвидации сужения левой коронарной артерии. Необходимость создания команды специалистов для лечения пациентов с иЛАГ подчеркивает несомненную актуальность проблемы.

Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии расширенным стволом легочной артерии (ЛА) является редким осложнением у пациентов с легочной гипертензией и был впервые описан Corday и соавт. в 1957 году как причина коронарной недостаточности у пациентов с ЛГ [19; 37]. Синдром сдавления ствола ЛКА может приводить к возникновению боли в груди по типу стенокардии с развитием дисфункции левого желудочка у пациентов с ЛГ.

При сдавлении ствола ЛКА ангинозные приступы отмечаются у 41% пациентов с ЛАГ [27].

Наряду со стенокардией, компрессия ствола ЛКА может стать причиной осложнений тяжелой ишемии миокарда, таких как инфаркт миокарда [23], аритмия и, в конечном итоге, внезапной смерти [34; 47; 65]. Из всех смертей среди пациентов с ЛАГ на долю внезапной смерти приходится > 25% [77], некоторые из этих событий могут быть связаны с компрессией ствола ЛКА, которая является потенциально корригируемым осложнением [74].

Ввиду малой распространённости ЛГ, сложностей выявления и определенных трудностей в маршрутизации пациентов, эпидемиологические показатели в целом носят ограниченный характер, доступны лишь данные отдельных регистров.

Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и иЛАГ составляет 15 и 5,9 случаев на 1 млн взрослого населения соответственно, тогда как наиболее низкая заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая на 1 млн взрослого населения в год. В Европе распространенность и заболеваемость ЛАГ находится в пределах 15-60 пациентов на 1 млн населения и 5-10 пациентов — на 1 млн в год соответственно [17].

Актуальность темы исследования подчеркивает недостаточная освещенность в литературе сведений о распространенности синдрома сдавления ствола левой коронарной артерии, предикторах его развития, причинах болевого синдрома у пациентов с иЛАГ.

Частота компрессии ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ доподлинно не известна [27; 71]. По данным небольшого проспективного ангиографического исследования, у более 30% пациентов с ЛАГ с ангинозными приступами отмечалось сдавление ствола ЛКА аневризмой ЛА [79]. В сообщении L. Kajita и соавт. примерно у 40–50% пациентов с ЛАГ было обнаружено сдавление ствола ЛКА [47].

В Свердловской области регистр пациентов с иЛАГ ведётся с 2012 г., согласно которому распространенность иЛАГ составляет 6,1 случаев на 1 млн

взрослого населения, заболеваемость — 1,4 случаев на 1 млн взрослого населения в год. Но если в настоящий момент в Свердловской областной клинической больнице № 1 имеются достаточный опыт и определенные эпидемиологические данные о заболеваемости и распространенности иЛАГ, то истинная распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ в нашем регионе остается неизвестной.

В отечественной литературе недостаточно представлено обобщающих комплексных многоуровневых работ, исследующих роль отдельных факторов, способствующих развитию ранних осложнений у больных иЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА, а также касающихся их диагностики и лечения. Отсутствие единого мнения о значении различной степени компрессии легочной артерией ствола ЛКА является предметом постоянных дискуссий.

Несмотря на недавние достижения в лечении иЛАГ, прогноз для пациентов остается неблагоприятным, особенно при тяжелом течении болезни [54].

Ранняя диагностика может быть затруднена в связи с тем, что типичные симптомы для иЛАГ, такие как одышка, усталость и боль в груди при нагрузке, не являются специфическими.

Если на сегодняшний день имеются международные и российские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ [7; 17], то алгоритма диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА при ЛГ не существует [27; 49; 96].

В связи с этим запаздывают установка окончательного диагноза и выбор оптимальной лечебной тактики у пациентов с иЛАГ [20].

Несмотря на то, что легочная гипертензия и синдром сдавления ствола ЛКА являются редкими патологическими состояниями, они представляют большой интерес для практического здравоохранения, поскольку могут возникать у лиц трудоспособного возраста, быстро прогрессируют, значительно снижая качество жизни, и являются жизнеугрожающими.

Без специфического лечения ожидаемая продолжительность жизни у пациентов с иЛАГ снижается до 2,8 лет после постановки диагноза, в то время как в актуальных регистрах в эру современной ЛАГ-специфической терапии

выживаемость через 1 и 3 года повысилась до 83% и 58% соответственно [109; 108].

На сегодняшний день отсутствует единый взгляд на проблему лечения пациентов с иЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА. Перед началом терапии важно подтвердить ишемию миокарда, вызванную именно компрессией ствола ЛКА аневризмой легочной артерии (ЛА) [85], что будет играть ключевую роль в выборе тактики лечения.

Создание прогностических математических моделей вероятности развития синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ позволит определить диагностический алгоритм, а также тактику ведения данных пациентов.

Цель исследования

Выявить клинико-анатомические особенности коронарного кровотока у пациентов с иЛАГ.

Задачи исследования

1. Выявить возможные причины формирования типичного ишемического болевого синдрома у пациентов с иЛАГ.
2. Провести комплексный анализ клинико-инструментальных данных у пациентов с иЛАГ в зависимости от наличия синдрома сдавления ствола ЛКА.
3. Построить прогностическую модель развития синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ, используя неинвазивные методы диагностики (эхокардиографию, мультиспиральную компьютерную томографию).
4. Выявить предикторы развития хронического миокардиального повреждения у пациентов с иЛАГ.

Научная новизна

Выявлены особенности коронарного кровотока при наличии болевого синдрома у пациентов с иЛАГ.

Выявлены возможные причины болевого синдрома у пациентов с иЛАГ.

Определены значимые предикторы развития синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ.

Установлены новые закономерности в формировании хронического миокардиального повреждения у пациентов с иЛАГ.

Практическая значимость

Показаны возможности в качестве неинвазивного скрининга таких методов диагностики, как эхокардиография (ЭХО-КГ) и мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в верификации синдрома сдавления ствола ЛКА.

Впервые построены прогностические модели развития синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ. Выделены значимые комбинации предикторов формирования синдрома сдавления ствола ЛКА с помощью многофакторного анализа.

Данные, полученные при исследовании, можно использовать для оптимизации диагностического процесса и тактики ведения пациентов, что может привести к уменьшению количества осложнений и сокращению сроков госпитализации.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с иЛАГ структура причин болевого синдрома разнородна. Среди основных причин — сдавление коронарного русла, гипертрофия стенки правого желудочка, снижение сердечного выброса и сердечного индекса.

2. Предикторами синдрома сдавления ствола ЛКА являются: длительность

заболевания, ДбМХ, наличие тахисистолии, острый угол отхождения ствола ЛКА, увеличенный диаметр ствола ЛА, повышение соотношения ЛА/Ао, увеличение ВТПЖ, увеличение площади ПП, повышение СДЛА, увеличение ДПП, снижение TAPSE и FАС ПЖ, утолщение стенки ПЖ, повышение пиковой диастолической скорости в стволе ЛКА, повышение срДЛА и ЛСС, снижение СИ и СВ.

3. Неинвазивные методы диагностики (МСКТ и ЭХО-КГ) являются высокоинформативными, обеспечивающими диагностику синдрома сдавления ствола ЛКА с высокой специфичностью и прогностической ценностью у пациентов с иЛАГ.

4. У пациентов с иЛАГ при наличии болевого синдрома имеются признаки хронического миокардиального повреждения.

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практическую деятельность отделений центра «Сердце и сосуды» имени М.С. Савичевского ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Основные положения диссертационной работы могут быть рекомендованы для применения в кардиологических и кардиохирургических отделениях.

Степень разработанности темы

В российской популяции пациентов с ЛАГ, как и в мире, данные о распространенности синдрома сдавления ствола ЛКА ограничены.

Имеется сравнительно небольшое количество публикаций, посвященных этой теме, в основном – клинические наблюдения. Также проведены редкие локальные исследования по этой проблеме [48; 74].

Заслуживает внимания недостаточная освещенность о предикторах развития синдрома сдавления ствола ЛКА и о причинах болевого синдрома у пациентов с иЛАГ.

Подобных исследований среди российской популяции пациентов не проводилось, что подчеркивает актуальность и новизну работы. Таким образом, данная диссертационная работа является актуальной с научной и практической точки зрения.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены и обсуждены на следующих всероссийских и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов: I съезде экспертов по легочной артериальной гипертензии Свердловской области (г. Екатеринбург, 2015 г.); III Всероссийском конгрессе по легочной гипертензии (г. Москва, 2015 г.); X Международном научном форуме по легочной гипертензии (г. Берлин, 2016 г.); III съезде терапевтов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2016 г.); XXII Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов в НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России (г. Москва, 2016 г.); IV Всероссийском конгрессе «Легочная гипертензия» (г. Москва, 2016 г.); XI Международном научном форуме по легочной гипертензии (г. Берлин, 2017 г.); Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017 г.); V Российском конгрессе по легочной гипертензии (г. Москва, 2017 г.); Свердловском областном научно-практическом обществе терапевтов им. Б.П. Кушелевского (г. Екатеринбург, 2018 г.); IV съезде терапевтов Уральского федерального округа (г. Екатеринбург, 2018 г.); VI Российском конгрессе по легочной гипертензии (г. Москва, 2018 г.); Форуме по Легочной гипертензии (г. Калининград, 2018 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 7 работ, в том числе 3 — в рецензируемых научных журналах, включенных в список изданий, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, пяти глав, включая обзор литературы, материал и методы, результаты собственных исследований, обсуждение полученных результатов и клинические примеры, а также выводов, практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 58 рисунками, 41 таблицей, 12 формулами. Список литературы содержит 114 источников, из них 16 — отечественных и 98 — зарубежных авторов.

Личное участие автора

Автор, являясь членом регионального отделения общероссийской общественной организации «Российское научное общество по изучению легочной гипертензии» в Свердловской области, осуществил непосредственное ведение всех пациентов с иЛАГ на базе ГБУЗ СО «СОКБ № 1», лично участвовал в проведении КПОС с определением обратимости ЛГ. Автор участвует в формировании и ведении регистра пациентов с иЛАГ. Лично автором выдвинута гипотеза, поставлены цель и задачи, подготовлен дизайн исследования. Автор самостоятельно осуществлял набор в исследование и последующее ведение всех пациентов с иЛАГ, провел подготовку материалов для публикаций и докладов. Автором произведен анализ, количественная оценка, систематизация и статистическая обработка полученного материала.

Глава 1.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Легочная гипертензия

1.1.1 Определение и гемодинамические критерии легочной гипертензии

Интерес к проблеме легочной гипертензии связан с изучением одного из наиболее редких заболеваний сердечно-сосудистой системы — идиопатической легочной артериальной гипертензии. Эта патология неизвестной этиологии возникает преимущественно у лиц молодого и трудоспособного возраста, быстро прогрессирует и обычно приводит к смерти пациентов уже через несколько лет после появления первых клинических симптомов [1].

Точкой отсчета в истории изучения проблемы ЛГ является 1891 г., когда впервые Romberg опубликовал в патологоанатомическом описании данные и картину склероза ЛА при отсутствии патологии со стороны органов дыхания и сердца. В 1901 г. Ayerza в своих лекциях представил клинические проявления болезни в виде цианоза, одышки и полицитемии, которая сопровождалась наличием склероза ЛА [15]. Уже через полвека термин «легочная гипертензия» включал в себя изменения мелких легочных артерий, характеризующийся обструктивным ремоделированием с прогрессивным повышением ЛСС, а вазоконстрикция понималась как неотъемлемое звено становления и прогрессирования ЛГ [1; 15].

Под термином «легочная гипертензия» понимают гетерогенную группу заболеваний, объединенных общим патогенетическим механизмом — повышением ЛСС. Прогрессирующее повышение ЛСС и ДЛА ведет к прогрессирующей дисфункции ПЖ с формированием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов.

На I Всемирном симпозиуме по первичной легочной гипертензии в 1973 г. (г. Женева) критериями наличия легочной гипертензии считались повышение срДЛА > 25 мм рт. ст. в покое или > 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

В 2008 г. на IV Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии (г. Дана-Пойнт) было принято решение об изменении критериев. Повышение срДЛА при физической нагрузке более 30 мм рт. ст. в качестве критерия ЛГ не нашло подтверждения в РКИ.

На сегодняшний день единственным гемодинамическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое, по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца. Для определения гемодинамического типа ЛГ, проводят также измерение таких показателей, как давление заклинивания легочных капилляров (ДЗЛК), легочное сосудистое сопротивление, диастолический градиент давления (ДГД) [7].

Клиническое значение срДЛА в диапазоне 21-24 мм рт. ст. остается неясным, термин «пограничная ЛГ» в настоящее время не применяется. Таким образом, из поля зрения докторов зачастую выпадают пациенты, у которых срДЛА 21–24 мм рт. ст. и у которых имеется высокий риск развития ЛАГ в ближайшие 3 года [12]. В данной ситуации требуется тщательный динамический контроль за уровнем срДЛА, особенно в группах риска (системные заболевания соединительной ткани, родственники больных с наследуемой формой легочной артериальной гипертензии и т.д.) [9].

Термин «легочная артериальная гипертензия» описывает группу пациентов с ЛГ, которые гемодинамически характеризуются наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин, таких как ЛГ, вследствие заболеваний легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии или прочих редких заболеваний [7; 12; 101].

1.1.2 Классификация легочной гипертензии

Попытки структурировать накопленный опыт и знания в области легочной гипертензии предпринимались с конца XX века. На конференции ВОЗ по проблеме ЛГ в 1973 г. в Женеве впервые была предложена простая классификация ЛГ, в которой первичной ЛГ противопоставлялись вторичные формы. Вместе с тем были обнаружены ассоциированные формы ЛГ [15]. С тех пор клиническая классификация претерпела существенные изменения.

На II Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в 1998 г. (г. Эвиан) предложена новая классификация ЛГ, согласно которой было выделено 5 групп по принципу общности патологических изменений, гемодинамических характеристик и лечения. По результатам III Всемирного симпозиума по легочной гипертензии в 2003 г. (г. Венеция) в клинической классификации выделено пять групп: группа 1 — ЛАГ; группа 2 — ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца; группа 3 — ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких / гипоксией; группа 4 — ХТЭЛГ; группа 5 — ЛГ с неясными и / или многофакторными механизмами. Пять основных групп ЛГ сохраняются в клинической классификации вплоть до настоящего времени.

Далее были упразднены некоторые термины, в основу клинической классификации положен ряд гемодинамических параметров, которые позволили провести четкую грань между прекапиллярной и посткапиллярной формами ЛГ, что продемонстрировало отсутствие убедительных данных, свидетельствующих о пользе ЛАГ-специфической терапии у 2 и 3 групп ЛГ [15]. На сегодняшний день нам известны три классификации ЛГ.

На основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины и подходов к диагностике и лечению в клинической классификации выделяют пять групп ЛГ [12]:

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).
2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца.
3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких или / и гипоксии.

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие обструкции легочной артерии.

5. Легочная гипертензия с неясными и / или многофакторными механизмами.

Что касается изменений клинической классификации в 2019 г., то основным является включение в 1-ю группу подгруппы «Долгосрочные ответчики ЛАГ на блокаторы кальциевых каналов», обуславливая прогноз и специфику ведения таких пациентов, а также подгруппы «ЛАГ с явными признаками поражения вен/капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь / легочный капиллярный гемангиоматоз)», согласно доказательствам, свидетельствующим о наличии связи между артериальной, капиллярной и венозной вовлеченностью в ЛАГ [57].

Также различают две основные формы ЛГ: прекапиллярная и посткапиллярная [9]. Критериями прекапиллярной ЛГ являются [9; 12; 17]: $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст. и давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., по данным КПОС в состоянии покоя.

Прекапиллярный гемодинамический вариант можно выявить при ЛАГ, ЛГ вследствие патологии легких, ХТЭЛГ и при смешанных формах ЛГ. Посткапиллярная форма ЛГ определяется при $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст. и $\text{ДЗЛА} > 15$ мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [12; 17]. Величина диастолического градиента, как разница между диастолическим ДЛА и ДЗЛА, позволяет дополнительно выделить подтипы посткапиллярной ЛГ (изолированная; комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная) (табл. 1).

К гемодинамическим критериям ЛАГ относятся:

- $\text{срДЛА} \geq 25$ мм рт. ст.;
- давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст.;
- легочное сосудистое сопротивление > 3 ед. по Вуду [15].

Таблица 1 — Гемодинамическая классификация ЛГ

Определение	Характеристики	Клинические группы
Легочная гипертензия	срДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная	ЛГ срДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная	ЛГ срДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Диастолический градиент < 7 мм рт. ст. ЛСС < 3 ЕД. Вуда	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	Диастолический градиент ≥ 7 мм рт. ст. + ЛСС > 3 ЕД. Вуда	

Оценка функционального статуса больных ЛГ необходима для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация (ВОЗ) — модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения (табл. 2) [15]. Функциональный класс остается мощным прогностическим фактором выживаемости пациентов с ЛГ [9; 15].

Таблица 2 — Функциональная классификация легочной гипертензии

Класс	Характеристика
Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс III	Физическая активность выражено ограничена. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления указанных симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке

1.1.3 Эпидемиология и прогноз легочной гипертензии

Эпидемиологических данных ЛАГ в настоящее время недостаточно для унификации цифр распространенности и заболеваемости показателей, полученных на основе современных регистров больных с ЛАГ [17; 25; 46; 88; 93; 95]. По данным регистров, около половины пациентов с ЛАГ имеют иЛАГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарств и токсинов. Распространенность иЛАГ составляет 5,9 случаев на 1 млн населения. В РФ отсутствует единый регистр для пациентов с ЛАГ (всех форм) и ХТЭЛГ, более того, характер ведения регистров в некоторых регионах несовершенен. Впервые в России И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк и соавт. провели открытое многоцентровое исследование [8], целью которого стало изучение демографических и клинических характеристик пациентов с ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Согласно данному исследованию, популяция больных с ЛАГ и ХТЭЛГ в РФ уступает современным европейским регистрам [94; 104]. Распространенность ЛАГ в среднем составляет до 60 случаев на 1 миллион

взрослого населения [17] в России; с учетом численности населения с таким диагнозом должно быть около 2400 пациентов [8].

Что касается прогноза для пациентов с ЛАГ, то он остается неблагоприятным, особенно при тяжелом течении заболевания [1]. В первом регистре иЛАГ (НИН, США) выживаемость пациентов в течение 1, 3 и 5 лет до получения патогенетической (ЛАГ-специфической терапии) составляла 68%, 48% и 34% соответственно. Медиана выживаемости пациентов с иЛАГ, не получающих ЛАГ-специфическую терапию, составляет 2,8 года с момента установки диагноза, а для пациентов с IV функциональным классом по ВОЗ — около 6 месяцев [10; 12; 68; 109]. В ряде исследований была продемонстрирована клинически значимая корреляция между функциональным классом и выживаемостью: выживаемость пациентов с иЛАГ была хуже у пациентов с III-IV ФК (71%), чем выживаемость у пациентов с I-II ФК (90%) за сопоставимый период наблюдения [15; 110]. Функциональный класс является предиктором прогноза и одним из основных факторов, определяющих перспективы лечения на момент установления диагноза иЛАГ [15; 17]. Наиболее частыми причинами летального исхода у пациентов с иЛАГ являются правожелудочковая сердечная недостаточность (63%), пневмония и внезапная смерть (по 7%) [1].

Благодаря разработке и внедрению в клиническую практику ЛАГ-специфической терапии, картина выживаемости пациентов с ЛАГ существенно улучшилась. Результаты, которые были достигнуты за последние 20 лет в области изучения легочной гипертензии, обнадеживают: были созданы 11 препаратов патогенетической терапии [1], шесть из которых доступны в России (Силденафил, Риоцигуат, Бозентан, Амбризентан, Мацитентан, ингаляционный Илопрост) [5]. Согласно недавно опубликованным данным анализа Национального регистра больных с легочной гипертензией, на фоне современной таргетной терапии 6-летняя выживаемость пациентов с ЛАГ в России составляет 86% [14].

Таблица 3 — Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Параметры риска	Низкий риск < 5%	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск > 10%
Клинические признаки сердечной недостаточности	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие	повторные
Функциональный класс	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	> 440 м	165-440	< 165 м
Кардиопульмональный тест	VO ₂ пик. > 15мл/мин./кг VE/VCO ₂ < 36	VO ₂ пик. 11-15мл/мин./кг VE/VCO ₂ 36-44,9	VO ₂ пик. < 11мл/мин./кг VE/VCO ₂ > 45
BNP/NT-proBNP	BNP < 50 нг/л/ NT-proBNP < 300 нг/мл	BNP 50-300 нг/л/ NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP > 300 нг/л/ NT-proBNP > 1400 нг/л
ЭХО-КГ/МСКТ/МРТ	Площадь ПП < 18 см ² Отсутствие выпота в перикарде	Площадь ПП 18-26 см ² Небольшой перикардиальный выпот	Площадь ПП > 26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	Давление в ПП < 8 мм рт.ст. СВ > 2,5 л/мин./м ² SvO ₂ > 65%	Давление в ПП 8-14 мм рт.ст. СВ 2,0-2,4 л/мин./м ² SvO ₂ 60-65%	Давление в ПП > 14 мм рт.ст. СВ < 2,0 л/мин./м ² SvO ₂ < 60%

Оценка ежегодного риска фатального исхода ЛАГ < 5% соответствует низкому, 5-10% — промежуточному, >10% — высокому риску летальности (табл. 3). Рекомендуется осуществлять оценку риска как исходно, так и в динамике каждые 3-6 месяцев.

1.1.4 Патогенез легочной гипертензии

В последнее время уделяется большое внимание патологическим состояниям, которые приводят к повышению давления в легочной артерии, что связано с неясностью этиологии и патогенеза, многообразием клинических форм

ЛГ, ее поздней диагностикой, трудностями терапии и неутешительным прогнозом [15]. В основе большинства теорий патогенеза ЛАГ имеется дисфункция эндотелия с дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих факторов [101]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патофизиологического фактора, способствующего развитию и прогрессированию ЛАГ [12].

Независимо от вида первичного стимула, вызываются такие патофизиологические феномены, как:

- вазоконстрикция;
- ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов;
- редукция легочного сосудистого русла;
- облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

Дисбаланс между вазодилататорами и вазоконстрикторами сопровождается активацией свертывающей системы крови, что приводит к повышению ЛСС и ДЛА вследствие ремоделирования сосудов [1].

Дополнительное высвобождение хемотаксических агентов вследствие повреждения клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол [7].

Секреция локально активных медиаторов способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния в прокоагулянтное. Повреждение эндотелия прогрессирует и приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [15]. Морфологические изменения касаются всех слоев сосудистой стенки и типов клеток.

Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген,

эластин, фибронектин и тенасцин. Происходит тромбообразование в дистальных легочных артериях и артериолах, а также ЛА эластического типа [1; 12].

У больных ЛАГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах идет процесс метаболизма серотонина.

При ЛАГ происходит нарушение баланса между простаглицлином и тромбоксаном А₂ в пользу последнего. Простаглицлин является мощным вазодилататором, который ингибирует активацию тромбоцитов и обладает антипролиферативными свойствами. Тромбоксан А₂ является мощным вазоконстриктором и агонистом тромбоцитов.

NO является мощным вазодилататором, ингибитором активации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток легочных сосудов.

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток легочных артерий. При ЛАГ наблюдается повышение содержания Эндотелина-1 в плазме крови, которое обратно пропорционально величине легочного кровотока и СВ. У пациентов с иЛАГ происходит уменьшение содержания эндотелиальной изоформы NO-синтазы в легочных сосудах.

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия является «диагнозом исключения», устанавливается после исключения других форм ЛГ и развивается в результате множества сложных патогенетических процессов в сосудистой стенке: воспаления, вазоконстрикции, фиброза и пролиферации, а также тромбоза, приводящих к обструктивному ремоделированию малых легочных артерий и артериол [1; 12].

1.1.5 Диагностический алгоритм легочной гипертензии

С учетом отсутствия патогномоничных симптомов легочной гипертензии, ранняя ее диагностика крайне затруднена. Для верификации диагноза иЛАГ требуется последовательное исключение всех возможных более

распространенных форм ЛГ. У всех пациентов необходимо исключить патологию левых отделов сердца, легких, ХТЭЛГ и прочие редкие заболевания, приводящие к повышению ДЛА [12].

Задача ранней диагностики остается актуальной проблемой во всем мире, а выявление иЛАГ на ранних стадиях является залогом успешного лечения, так как лечение патогенетической терапией начинается в условиях сохранной функции ПЖ [12; 15]. Трудности диагностики связаны с отсутствием специфических симптомов для иЛАГ, а нарушение транспорта кислорода и снижение СВ зачастую имитируют многие другие заболевания дыхательной и сердечно-сосудистой систем [1; 17]. Для верификации иЛАГ необходимо осуществить комплекс исследований для исключения всех возможных форм и причин прекапиллярной ЛГ (табл. 4) [9].

Таблица 4 — Основные этапы диагностического алгоритма ЛГ

Этапы	Диагностические параметры
Подозрение на ЛГ	Клиническая картина Результаты физикального обследования Данные анамнеза Факторы риска Процедуры скрининга Случайные находки
Верификация диагноза	ЭХО-КГ (неинвазивный скрининговый метод) Рентгенография органов грудной клетки КПОС (ОФП по показаниям)
Установление клинического класса ЛГ	Функциональные легочные тесты Анализ газов крови V/Q сканирование легких МСКТ/МРТ Ангиопульмонография
Оценка ЛАГ	Определение типа ЛАГ (иЛАГ, наследственная ЛАГ, ассоциированные формы) Определение ФК ЛАГ (тест 6-минутной ходьбы, кардиопульмональный тест)

При подозрении на ЛГ, в качестве первого этапа необходимо определить вероятность ЛГ по данным ЭХО-КГ.

При низкой вероятности ЛГ необходимо исключать другие возможные причины. При средней и высокой вероятности ЛГ, в первую очередь, необходимо исключить наиболее частые причины развития заболевания, такие как патология левых отделов сердца или легких. При выявлении патологии левых отделов сердца или легких пациент должен быть направлен к соответствующему специалисту для лечения основного заболевания. При исключении ЛГ группы 2 или 3, следующим шагом показано проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких в условиях экспертного центра.

Если при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких выявляется несколько сегментарных дефектов перфузии, то можно заподозрить ХТЭЛГ. Для верификации этого диагноза и определения показаний к тромбэндартерэктомии требуется проведение компьютерной томографии с контрастированием, КПОС и селективной ангиопульмонографии. У вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких имеется высокая отрицательная прогностическая ценность.

Если вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких не выявляет патологии или определяются только субсегментарные дефекты перфузии, то диагноз ХТЭЛГ исключается и проводится предварительная диагностика группы 1 — ЛАГ или реже — ЛГ группы 5. Для подтверждения прекапиллярной ЛГ пациенту проводится КПОС. При повышении срДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда показано проведение дополнительного обследования, направленного на уточнение формы ЛАГ или ЛГ группы 5, а также определение функционального статуса пациента.

Современные возможности неинвазивных методов диагностики в обследовании пациентов с легочной гипертензией достаточно известны и широко распространены.

Электрокардиография может быть полезным методом для подозрения ЛГ, но при наличии следующих трех ведущих признаков: гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии ПП (изменение предсердного компонента по типу P-pulmonale) и отклонения электрической оси сердца (ЭОС) вправо [12; 15]. Гипертрофия ПЖ и отклонение ЭОС вправо — наиболее частые признаки ЛГ у пациентов с ЛАГ (87% и 79% соответственно) [12].

ЭКГ не может рассматриваться в качестве метода скрининга в диагностике ЛГ, так как обладает недостаточной чувствительностью (55%) и специфичностью (70%), а отсутствие ведущих ЭКГ признаков ЛГ не исключает наличия самого заболевания [12]. Однако в последнее время некоторые авторы пытались увеличить чувствительность метода с помощью комбинации обычных параметров ЭКГ, но информативность может отличаться в разных клинических группах [15].

Рентгенография органов грудной клетки является наиболее часто назначаемым методом лучевого исследования. Информированность врачей о рентгенологических признаках ЛГ может способствовать более раннему выявлению данной патологии. Основными в настоящее время являются две проекции — передняя прямая и левая боковая, что позволяет оценить легочную гемодинамику, размеры сердца и крупных сосудов. При этом акцент делается на анализе легочного рисунка [2].

Исходя из концепции единства кардиопульмональной системы, основная задача, стоящая перед рентгенологами, — оценка легких, легочной гемодинамики, выявление признаков артериальной и венозной легочной гипертензии [15]. В некоторых случаях сравнение данных исследований при длительном наблюдении позволяет достаточно точно оценить увеличение сердца (его камер и сосудов).

Рентгенологические признаки ЛГ соответствуют гемодинамическому варианту и напрямую зависят от патофизиологических механизмов ее возникновения [17]. Согласно современной классификации [17; 57], в

зависимости от комбинаций ДЗЛК, ЛСС, сердечного выброса, различают две формы ЛГ — прекапиллярную и посткапиллярную, причем ведущим в дифференцировке между двумя формами является ДЗЛК, которое повышено (15 мм рт. ст. и более) в случае посткапиллярной ЛГ [15].

К прекапиллярной ЛГ относятся ЛАГ, ЛГ вследствие заболеваний легких или гипоксии, ХТЭЛГ и 5-ая группа ЛГ (ЛГ вследствие различных неясных факторов). Рентгенологическая оценка малого круга кровообращения (МКК) включает оба звена: прекапиллярное (артериальное) и посткапиллярное (венозное). Рентгенологическая картина прекапиллярной (артериальной) и посткапиллярной (венозной) ЛГ отличается. Прекапиллярная ЛГ имеет свои особенности [2; 15].

Рентгеносемиотика при ЛАГ обусловлена морфологическими изменениями в сосудах. Возникающая при ЛАГ обструктивная артериопатия приводит к повышению ЛСС и возрастанию давления в артериальной части МКК. Результатом этого является не только расширение крупных сосудов эластического типа (легочный ствол, легочные артерии), но и расширение сосудов в прикорневых зонах (долевые, сегментарные). В результате облитерации мелких артериальных сосудов возникает обеднение периферического сосудистого рисунка и, как следствие, — повышение прозрачности легочных полей. Еще одним из признаков ЛГ является увеличение правых отделов сердца (правого желудочка, правого предсердия в результате увеличения передаточного давления от легочных артерий и легочного ствола, что также имеет свои проявления на рентгенограммах [2; 15]. Рентгенологические признаки ЛАГ более подробно указаны в таблице 5.

Таблица 5 — Рентгенологические признаки прекапиллярной
(артериальной) ЛГ

Признак		Критерии
1.	Расширение артерий эластического и эласто-мышечного типов	Увеличение легочного ствола: – поперечник >35 мм – коэффициент Мура >30% – высота легочного сегмента \geq 4 мм
		Увеличение поперечника ЛА: – левая ЛА >24 мм – нисходящая ветвь правой ЛА >16 мм – коэффициент Люпи >33%
		Увеличение соотношения поперечников артерии и бронха
		Симптом скачка калибра, обычно при систолическом ДЛА более 75 мм рт.ст.
		Изменение формы правого корня (сигарообразная или конусовидная форма)
2.	Обеднение периферического сосудистого рисунка и повышение прозрачности легочных полей	
3.	Увеличение правых отделов сердца	ПЖ: – ЛС выбухает – ротация сердца против часовой стрелки – верхушка приподнята над диафрагмой ПП: – поперечник тени сердца расширен вправо – увеличение право предсердного коэффициента – расширение верхней полой и непарной вены

При иЛАГ органические изменения мелких легочных артерий приводят к многократному увеличению ЛСС и ДЛА, которое иногда превышает системное [1]. У 90% пациентов с иЛАГ на момент постановки диагноза на рентгенограммах органов грудной клетки наблюдаются изменения, характерные для артериальной (прекапиллярной) ЛГ [15].

Трансторакальная эхокардиография. Несмотря на то, что диагностика ЛГ основана, главным образом, на катетеризации правых отделов сердца, инвазивность данного метода и определенный уровень осложнений являются сдерживающими факторами. На сегодняшний день эхокардиография является неинвазивным скрининговым методом обследования пациентов с ЛГ,

позволяющим не только определить ДЛА, но и ряд других параметров, и ответить на целый спектр дифференциально-диагностических вопросов [15].

В ранних рекомендациях американского и европейского эхокардиографического обществ исследованию правых отделов сердца отводилась небольшая роль, однако по результатам многоцентровых исследований с участием большого количества пациентов и в связи с получением новых данных о роли ПЖ в центральной гемодинамике были разработаны отдельные рекомендации по эхокардиографической оценке правых камер сердца [56].

В настоящее время диагностический алгоритм начинается с определения вероятности ЛГ по данным ЭХО-КГ (табл. 6-7).

Таблица 6 — Вероятность ЛГ на основании данных эхокардиографии

Скорость трикуспидальной регургитации (м/с)	Наличие дополнительных ЭХО-КГ- признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭХО-КГ
<2,8м/сек. или не измеряется	нет	низкая
<2,8м/сек. или не измеряется	да	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

Таблица 7 — Эхокардиографические признаки легочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации

А: ПЖ и ЛЖ	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр >1.0	АТ ВТПЖ <105 м/с или среднесистолический пик	НПВ>2,1 см (<50%) (<20% на спокойно дыхании)
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; ИЭ ЛЖ > 1,1 в систолу и/ или диастолу)	V раннего пика диастолической регургитации > 2.2 м/с	площадь ПП в систолу > 18 см ²
---	Диаметр ЛА >25 мм	---

Прим.: Вероятность ЛГ при оценке различных камер и сосудов сердца (А/В/С). Требуется наличие параметров как минимум из двух разных категорий (А, Б, В).

Трансторакальная ЭХО-КГ дает возможность измерить уровень систолического, диастолического, среднего ДЛА, давление в легочных капиллярах, а также провести дифференциальный диагноз с другими группами ЛГ, обнаружив ВПС, исключить поражения митрального и аортального клапанов, заболеваний миокарда, установить причину застойной сердечной недостаточности и т.д. [15; 17].

Ценность ЭХО-КГ тем выше, чем более комплексным будет подход. Из линейных параметров доказана необходимость оценки диаметров выносящего тракта ПЖ (ВТПЖ) — дистального и проксимального [29] — особенно у пациентов с ЛГ с объемной перегрузкой правых отделов.

Повышение давления в МКК приводит к увеличению давления в ЛА, в результате чего возрастает конечно-диастолическое давление в ПЖ и в ПП. Дилатация правых отделов сердца, ЛА и ее ветвей, НПВ и, в конечном итоге, печеночных вен является закономерным последствием прогрессирующего увеличения ДЛА и ЛСС [12; 17]. Это, в свою очередь, приводит к увеличению трикуспидальной регургитации и гипертрофии миокарда ПЖ [1; 7; 15].

Отдельное внимание стоит уделить толщине свободной стенки ПЖ, несмотря на отсутствие достаточной информации о прогностической роли, ее увеличение более 5 мм свидетельствует о перегрузке правых отделов сердца или является следствием стеноза ЛА [15].

У пациентов с визуальными признаками увеличения ПЖ рекомендовано определение базального, среднего диаметров и длинника ПЖ из апикальной четырехкамерной позиции. Увеличение базального размера более 4,2 см указывает на дилатацию, которая, как правило, ассоциирована с перегрузкой правых отделов объемом или давлением и с правожелудочковой недостаточностью [56].

Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) в последнее время все больше демонстрирует диагностическую значимость.

Согласно результатам последних исследований (Rudski LG и соавт.), величина TAPSE менее 16 мм отражает снижение систолической функции ПЖ [56].

Размер ПП является также косвенной характеристикой функции ПЖ. Площадь ПП является более чувствительным предиктором диастолической дисфункции ПЖ, чем его линейные размеры [15].

Верхней границей нормы площади ПП является 18 см²; при неуспешных попытках измерения площади ПП ряд руководств (И.Е. Чазова и соавт.) указывают на необходимость отдельного измерения длинника — 5,3 см и поперечника 4,4 см (верхняя граница нормы) [7; 9; 15].

Измерение диаметра НПВ производится в конце выдоха на участке между местом впадения печеночных вен и устьем НПВ. Если диаметр НПВ больше 2,1 см и она коллабирует на вдохе менее 50%, то давление в ПП повышено и составляет 15 мм рт. ст. Если НПВ коллабирует на вдохе менее 35% и присутствуют качественные признаки (рестриктивный тип транстрикуспидального потока, преобладание диастолической волны), то давление в ПП принимается за 15 мм рт. ст. [15].

Снижение фракции выброса ПЖ (ФВ ПЖ) является независимым предиктором развития СН и внезапной сердечной смерти в исследованиях у пациентов, перенесших тромбоэмболию ЛА и инфаркт миокарда [15].

Межжелудочковая перегородка (МЖП) является стенкой ЛЖ: в систолу она сокращается и смещается в сторону ЛЖ. Повышенное или умеренное давление в ПЖ у пациентов с ЛГ приводит к уплощению МЖП, и в систолу ЛЖ напоминает букву D (т.н. D-образный ЛЖ). При высокой ЛГ МЖП становится стенкой ПЖ и в диастолу совершает парадоксальное движение (в сторону ЛЖ). При давлении в ПЖ и легочных артериях более 80 мм рт. ст. ЛЖ уменьшается в объеме и приобретает форму полумесяца [90].

Сердечный выброс (СВ) у пациентов с ЛГ играет важную роль, и оценка этого параметра является прогностическим и подходит для оценки клинического состояния пациентов с ЛГ в динамике [15].

С внедрением доплер-эхокардиографии значительно расширились и возможности неинвазивной оценки гемодинамических показателей, таких как систолическое, диастолическое и среднее ДЛА, а также ДЗЛК, что позволяет определить степень повышения давления в ЛА и дифференцировать прекапиллярный гемодинамический тип ЛГ от посткапиллярного [15; 22].

При сравнении значений ДЛА, полученных по данным КПОС и ЭХО-КГ, было продемонстрировано, что они коррелируют между собой, особенно тесно коррелируют между собой СДЛА и ДДЛА [22]. Однако у пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией не следует полностью полагаться на использование упрощенной формы расчета СДЛА (часто отмечается превышение СДЛА более чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с данными, полученными при КПОС). Поэтому пороговые значения СДЛА не всегда могут быть достоверно определены методом ЭХО-КГ, что не позволяет проводить надежный скрининг малосимптомных и бессимптомных случаев ЛГ [12].

Для определения вероятности ЛГ у пациентов с симптомами заболевания на этапе скрининга используются показатель скорости трикуспидальной регургитации, а также дополнительные признаки повышения ДЛА при оценке правых отделов сердца, ЛА и НПВ. При скорости трикуспидальной регургитации более 2,8 м/с и наличии дополнительных ЭХО-КГ признаков ЛГ или скорости 3,4 м/с без них эхокардиографическая вероятность ЛГ считается высокой, таких пациентов следует дообследовать в объеме КПОС [7; 12; 15].

Трансторакальная ЭХО-КГ также играет не последнюю роль в диагностике стенозов коронарных артерий и позволяет на ранних этапах дифференцировать синдром сдавления основного ствола ЛКА расширенным стволом ЛА при легочной гипертензии от других форм стенозов. В настоящее время «золотым

стандартом» выявления стенозирования коронарных артерий остается коронарная ангиография (КАГ). Впервые в 1987 г. Fusejima К. и соавт., используя высокочастотный ультразвуковой датчик, продемонстрировали высокую частоту обнаружения проксимальных сегментов магистральных коронарных артерий из трансторакального доступа и неинвазивно измерили скорость коронарного кровотока в дистальной трети ПНА. В последние годы высокочастотную трансторакальную ЭХО-КГ успешно применяют для диагностики аномалий и аневризм коронарных артерий у взрослых, при этом чувствительность метода в выявлении аневризм проксимальных сегментов ЛКА и ПКА достигает 100%, дистальных сегментов ПНА и ПКА — 83%, а специфичность колеблется от 96 до 100% [53]. Бощенко А.А. и соавт. изучали возможности и ограничения трансторакального ультразвукового исследования магистральных коронарных артерий, проведенного без эхоконтрастирования у пациентов, направленных на коронарную ангиографию. Исследованы ствол левой коронарной артерии, проксимальные, средние и дистальные сегменты передней нисходящей, огибающей и правой коронарных артерий. Авторы пришли к выводу, что трансторакальная эхокардиография является адекватным методом визуализации ствола левой коронарной артерии, всех сегментов передней нисходящей артерии и дистального сегмента правой коронарной артерии. Трансторакальная эхокардиография является высокоспецифичным методом диагностики стенозов магистральных коронарных артерий, однако может быть рекомендована только для выявления стенозирования ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии [3; 4].

Биомаркеры. Для мониторинга функционального состояния ПЖ при ЛАГ обычно применяется BNP или NT-proBNP. Уровни данных биомаркеров отражают тяжесть дисфункции ПЖ. Показано, что величина BNP, равная 150 пг/мл, разделяет больных с благоприятным и неблагоприятным прогнозами [12].

Повышенные уровни тропонина Т и тропнина I являются специфическими маркерами повреждения миокарда и прогностическими показателями при остром коронарном синдроме и острой ТЭЛА. Повышенный сердечный тропонин Т служит независимым предиктором летального исхода в течение последующих 2-х лет у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Значение мониторинга уровня сердечного тропонина Т у больных ЛГ по-прежнему нуждается в подтверждении в будущих исследованиях. Уровень BNP или NT-proBNP должен быть рекомендован для начальной стратификации риска и может быть рассмотрен для мониторинга результатов терапии.

Катетеризация правых отделов сердца является «золотым стандартом» в диагностике ЛГ. Согласно последним Европейским и Российским рекомендациям, КПОС является неотъемлемым звеном в диагностике ЛАГ и обязательна для оценки степени тяжести нарушений гемодинамики и выбора тактики медикаментозного лечения. Основными задачами, стоящими перед данным методом, являются прямая манометрия и оксиметрия, определение расчетных показателей гемодинамики, выполнение ОФП, определение патологического сброса крови и визуализация легочного сосудистого русла [10].

Несмотря на всю ценность такого скринингового неинвазивного метода обследования, как ЭХО-КГ, следует помнить, что данный метод позволяет дать только приблизительную оценку срДЛА, и в каждом конкретном случае эта оценка может быть близка как к истинному систолическому давлению, так и отличаться от него (переоценка, недооценка параметров) [10; 12]. Высокая эхокардиографическая вероятность ЛГ может свидетельствовать в пользу ЛГ, однако достоверный диагноз ЛГ должен быть подтвержден данными катетеризации [17]. Это особенно важно для пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Более того, КПОС способна достоверно измерить ДЗЛК. Стандартные измерения во время катетеризации правых отделов сердца включают целый ряд параметров:

давление в ПП и ПЖ, ДЛА, ЛСС, ДЗЛК, системное АД и частоту сердечных сокращений, СВ, сатурацию [12; 15].

Как уже было отмечено, ЛАГ устанавливается при срДЛА 25 мм рт. ст. и более в покое, ДЗЛК \leq 15 мм рт. ст., ЛСС более 3 ед. по Вуду. Величина ДЗЛК позволяет дифференцировать прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ [17; 54].

Важным компонентом в КПОС является оценка вазореактивности (острая фармакологическая проба), которая выполняется с помощью NO или ингаляционного илопроста. Критериями положительной ОФП являются снижение срДЛА более 10 мм рт. ст. при достижении абсолютной величины менее 40 мм рт. ст. и увеличении или неизменном СВ. Около 10% пациентов с иЛАГ имеют положительную пробу [15; 17].

Функциональные легочные тесты позволяют выявить поражения дыхательных путей и провести дифференциальный диагноз ЛГ (обструктивный, рестриктивный тип поражения) и установить тяжесть поражения легких [10].

Для больных с ЛАГ характерно уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (DLCO) (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO₂ и обычно сниженное из-за гипервентиляции PaCO₂; могут быть обнаружены признаки дистальной обструкции дыхательных путей. При подозрении на гипоксическую ЛГ рекомендуется выполнить оценку газового состава крови [12].

Вентиляционная и перфузионная (V/Q) сцинтиграфия легких позволяет оценить легочную перфузию и вентиляцию, проходимость мелких бронхиол, функцию мукоцилиарного аппарата и альвеолярно-капиллярных мембран, а учитывая тесную связь ЛГ с состоянием сердца (в особенности правых отделов), метод является наиболее ценным [15].

В основе перфузионного метода лежит временная эмболизация артериолярно-капиллярного русла легких после внутривенного введения радиофармпрепарата (РФП). Наличие зон отсутствия или снижения РФП

свидетельствует о нарушении в них кровотока (перфузии). При визуальном анализе сцинтиграмм оцениваются границы легочных полей, равномерность распределения, локализация и дефект накопления РФП [12; 15].

Вентиляционная (ингаляционная) сцинтиграфия легких выполняется для определения структурно-функционального состояния бронхиального дерева. Используется метод 5-минутной ингаляции РФП в форме аэрозоля, который позволяет оценить распределение РФП по воздухоносным путям легких и состоит из двух этапов [15]:

1. Динамическая сцинтиграфия легких (оценка альвеолярно-капиллярной проницаемости, которая осуществляется путем пассивной диффузии и является прогностическим показателем при удлинении (обструктивные и рестриктивные заболевания, интерстициальные заболевания легких) или сокращении времени выведения РФП).

2. Статическая сцинтиграфия легких (оценка регионарной вентиляции) для выявления зон гипо- и гиперфиксации РФП (непроходимость бронхов), дефектов накопления.

В норме V/Q сканирование соответствует друг другу по форме и топографии. У больных ЛГ можно обнаружить как неизменную картину, так и периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушения вентиляции [5]. Вентиляционная и перфузионная сцинтиграфия является наиболее информативным методом установки диагноза ХТЭЛГ [15; 17]. В дифференциальной диагностике ИЛАГ и ХТЭЛГ чувствительность V/Q сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность — 94-100% [9; 10].

Мультиспиральная компьютерная и магнитно-резонансная томография (МСКТ и МРТ). Ключевую роль в дифференциальной диагностике ЛАГ на сегодняшний день играют томографические методы, которые в настоящее время могут дать не только анатомическое представление изучаемой области, но и функциональную информацию [10].

МСКТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ, позволяет получить детальное изображение паренхимы легких, верифицировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему. Данный метод с помощью контрастирования и 3D-реконструкции изображения позволяет оценить состояние, конфигурацию, просвет сосудов и полостей камер сердца [1, 3]. Более того, МСКТ позволяет оценить перфузию легких с режимом двухэнергетического сканирования [10].

Данные методы МСКТ и МРТ позволяют верифицировать у пациентов с иЛАГ расширение ЛА, правых отделов сердца, гипертрофию миокарда, застойные явления в легких и печени и исключить другие формы ЛГ (ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца, органов дыхания, ХТЭЛГ) [10; 15]. Используя, к примеру, фазово-контрастную методику МРТ, можно рассчитать внутрисердечный сброс крови или сердечный выброс [10].

Основной задачей рентгенолога при обследовании пациента с иЛАГ является исключение возможных причин развития вторичной ЛГ. Несмотря на все преимущества МРТ и возможность решать дифференциально-диагностические задачи при обследовании пациентов с иЛАГ, ВПС, ТЭЛА, ХТЭЛГ, у больных с ЛГ не используется в рутинной практике [12].

МСКТ-ангиография зачастую может заменить традиционную инвазивную ангиопульмонографию. С помощью данного метода можно получить качественные изображения артериального русла легких вплоть до субсегментарных артерий, визуализировать стенку сосудов и тромботические массы, оценить изменения в паренхиме легких, размеры камер сердца и толщину миокарда. Воспроизводимость данных КТ-ангиографии оказалась выше, чем для ангиопульмонографии и V/Q сцинтиграфии [10].

МР-ангиография может быть использована аналогично КТ-ангиографии как метод визуализации легочного русла. Для этого метода необходимо внутривенное контрастирование с последующим сканированием. МРТ имеет преимущество

пред КТ в виде отсутствия лучевой нагрузки, а также возможности проведения сканирования в других плоскостях, и, что немаловажно, отсутствие артефактов от костной ткани [10]. Внедрение в клиническую практику неинвазивных томографических технологий исследования магистральных коронарных артерий существенно сократило количество необоснованных коронарных ангиографий. Однако существует большая группа пациентов с ЛАГ, которым МСКТ-ангиография противопоказана, неоправданна или ее проведение невозможно (отказ пациента, технические трудности). В ряде случаев необходимо многократное динамическое исследование зоны стеноза через небольшие промежутки времени. У данной категории больных для оценки стенозирования широко применяют трансторакальную ЭХО-КГ [3].

Ангиопульмонография и коронарная ангиография (КАГ) являются «золотым стандартом» диагностики окклюзионно-стенотических изменений в системе ЛА, магистральных коронарных артерий, а полученные результаты вносят решающий вклад в топическую диагностику и лечение окклюзии ветвей ЛА, компрессии основного ствола ЛКА расширенным стволом ЛА [10; 73].

Данные методы играют ключевую роль в дифференциальной диагностике ЛАГ, ТЭЛА и ХТЭЛГ [15]. Ангиографическое выявление постэмболического стеноза ветвей ЛА — непростая задача. Отсутствие четкой визуализации даже больших тромбов может быть обусловлено тесным их сращением со стенкой сосуда, а также его реканализацией. При ХТЭЛГ нет дефектов наполнения организованных тромбоэмболов, как в случае острой ТЭЛА. Типичные организованные тромбы на ангиограммах представлены дефектами наполнения ветвистой формы вплоть до полной окклюзии сосуда [10].

1.2 Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

Диагноз иЛАГ указывает на спорадическую форму заболевания, при которой у пациентов отсутствуют наследственный анамнез, факторы риска, генетические мутации, характерные для наследуемой формы ЛАГ. Для верификации иЛАГ необходимо выявить критерии ЛАГ и исключить все возможные ассоциированные формы, которые имеют сходную клиническую картину и морфологические особенности [12].

Морфологически при иЛАГ поражению подвергаются мелкие артерии и артериолы легких. Преимущественно поражаются дистальные легочные артерии диаметром менее 500 мкм [17; 89]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток от эндотелиальных до фибробластов, а в адвентиции отмечается повышенная продукция внеклеточного матрикса, включая эластин, коллаген, фибронектин [15].

«Мускуляризация» среднего слоя или гипертрофия средней оболочки артерий является ранним морфологическим проявлением ЛГ. Первоначальные изменения на ранних этапах ЛГ являются обратимыми (пролиферация клеточных элементов в интимае, мускуляризация среднего слоя), а по мере прогрессирования ЛГ — необратимые поражения в виде концентрического фиброза и фиброэластоза с проксимальным расположением плексогенных структур [15; 17; 57].

В некоторых случаях иЛАГ выявляются признаки некротизирующего артериита с острым фибриноидным некрозом меди, а также для больных с иЛАГ характерно наличие тромботических масс в легочных артериях мышечного типа и артериолах на различных стадиях организации [15].

Идиопатическая ЛАГ — это, прежде всего, редкое (орфанное) заболевание с распространенностью в общей популяции до 6 случаев на 1 млн населения. По эпидемиологическим данным, заболеваемость в разных странах составляет 1-2 случая на 1 млн населения в год [15; 17; 57].

Идиопатическая ЛАГ может манифестировать в любом возрасте независимо от расовой или половой принадлежности, однако согласно ряду регистров (NIH, Humbert), средний возраст дебюта иЛАГ составляет 36 лет, а соотношение мужчин и женщин примерно составляет 1:1,7. Часто дебют заболевания среди

мужчин и женщин составляет 30-40 лет и 20-30 лет соответственно [15]. В настоящее время иЛАГ все чаще диагностируют у пациентов более пожилого возраста, средний возраст на момент диагностики составляет 50-65 лет [12].

В России на базе НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова были проанализированы результаты 20-летней наблюдательной работы за пациентами с иЛАГ в период с 1991 по 2010 гг. Возраст на момент установления диагноза иЛАГ составил 31,2 года, а соотношение мужчин и женщин — 1:6,5 [8; 15].

Обращает на себя внимание тот факт, что в России остается длительным период от проявления первых симптомов до верификации диагноза иЛАГ, составляя примерно около 2-х лет [8].

1.3 Особенности клинического течения легочной гипертензии

На начальном этапе ЛАГ может протекать бессимптомно, однако спектр клинических симптомов схож и включает одышку, повышенную утомляемость и слабость, боль в груди, синкопальные состояния, перебои в работе сердца, кашель и кровохарканье, отеки нижних конечностей. У большинства пациентов с ЛАГ наблюдается сочетание таких жалоб [12; 17]. Наиболее частыми симптомами у пациентов с ЛАГ являются (регистр NIN, США): одышка (60%), утомляемость (19%), боль в груди (7%), синкопе (8%), головокружение (5%), сердцебиение (5%), отеки нижних конечностей (3%) [89].

В НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова были отдельно проанализированы часто возникающие симптомы у пациентов с иЛАГ в период с 1991 по 2000 и 2001–2010 гг. Как показано в таблице 8, достоверных различий между группами с диагнозом, установленным в оба периода наблюдения, не выявлено [15].

Таблица 8 — Часто возникающие первичные симптомы к моменту верификации диагноза иЛАГ

Симптомы		Первые клинические симптомы (%)		Симптомы к моменту установления иЛАГ (%)	
		1991–2000 гг.	2001–2010 гг.	1991–2000 гг.	2001–2010 гг.
Одышка	при физ. нагрузке	76	87	97	97
	в покое	11	8	29	15
Утомляемость		24	26	62	65
Головокружение		25	28	61	50
Сердцебиение		41	42	52	63
Боль в груди		16	20	53	50
Кашель		2	18	39	40
Периферические отеки		15	17	43	32
Синкопе		5	26	27	28
Кровохарканье		2	2	8	4

Наиболее распространенным симптомом иЛАГ является одышка, особенно при физической нагрузке, которая может сопровождаться утомляемостью, болью в области сердца, головокружениями и эпизодами потерь сознания. Одышка инспираторного характера возникает как при выполнении физической нагрузки, так и при минимальных усилиях и даже в покое [10]. Одышка связана с уменьшением минутного объема сердца при физической нагрузке, а также рефлекторным возбуждением дыхательного центра в ответ на увеличение ДЛА с барорецепторов сосудистой стенки. В начале заболевания присоединяются нарушения газового состава крови и кислотноосновного равновесия.

Как можно видеть из таблицы 8, по данным Российских, а также и Американских регистров, у более 60% пациентов с иЛАГ одышка является первым симптомом, а в дебюте заболевания (и на момент выставления окончательного диагноза) одышка отмечалась у 98% пациентов [1; 10; 89]. Может периодически возникать усиление одышки, цианоз, боль в области сердца, очевидно, связанное с увеличением ДЛА и ЛСС — развитием легочного криза, подобно гипертоническим кризам при артериальной гипертензии. С течением болезни одышка прогрессивно нарастает [12]. Боль в грудной клетке по

характеру, интенсивности и продолжительности у пациентов с иЛАГ разнообразная. У одних пациентов она имеет давящий, ноющий, колющий или сжимающий характер продолжительностью от нескольких минут до суток, у других возникает без четкого начала и четкой локализации, и часто усиливается при физической нагрузке. Такая боль не купируется приемом нитроглицерина [10]. Отдельно стоит выделить боль ангинозного характера, что может маскировать ИБС и даже острый инфаркт миокарда. У некоторых пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии: интенсивная приступообразная боль сжимающего характера, локализуемая за грудиной с иррадиацией в левую лопатку, левую руку, угол нижней челюсти слева [1; 55].

Анализ жалоб 53% пациентов с иЛАГ с болью в грудной клетке показал, что у 12% пациентов были типичные приступы стенокардии [12].

Головокружения и обмороки являются также достаточно распространенными симптомами, отмечаются более чем у половины больных с ЛГ и совпадают со значительным усилением одышки [89]. Наиболее вероятной причиной обмороков и головокружений является снижение СВ и, как следствие, — гипоксия мозга, церебральный ангиоспазм и (или) рефлекторный механизм с каротидных синусов в ответ на артериальную гипоксемию [1; 12].

Сердцебиения и перебои в работе сердца у 60-65% пациентов часто возникают на высоте физических нагрузок, при этом на ЭКГ даже в терминальной стадии заболевания не регистрируются «злокачественные нарушения ритма» [10]. Чаще всего регистрируется синусовая тахикардия или наджелудочковые нарушения ритма [12].

Кашель, чаще непродуктивного характера, отмечается у трети больных с иЛАГ и связан с рядом факторов, таких как застойные явления в малом круге кровообращения, воспалительные изменения в бронхах, легких, вероятно, раздражения возвратного гортанного нерва (при расширенном стволе ЛА) [10]. Дилатация ЛА может приводить к осиплости голоса вследствие сдавления возвратного гортанного нерва [12].

Такие симптомы, как отеки нижних конечностей, асцит, выраженная слабость, являются скорее симптомами прогрессирования заболевания и свидетельствуют о дисфункции ПЖ и нарастании степени трикуспидальной недостаточности [1; 15]. Отдельно следует отметить, что у некоторых больных симптоматика может быть связана с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным расположением кровотока в легких [10; 12].

Кровохарканье у пациентов с иЛАГ наблюдается не так часто, как большинство других симптомов (около 9% случаев) и может быть вызвано как разрывами мелких бронхиальных артерий слизистой бронхов на фоне высокой ЛГ, так и тромбоэмболиями в мелкие ветви ЛА (на фоне прокоагуляционных нарушений в системе гемостаза) [10; 15].

Подозрение на наличие ЛГ должно возникать в каждом случае появления одышки при отсутствии явных признаков заболеваний сердца или органов дыхания, а также при наличии клинических симптомов у больных с заболеваниями, которые обычно ассоциированы с ЛАГ (ВИЧ, системные заболевания, венозные тромбозы) [12].

В период верификации диагноза прицельное внимание следует обратить на осмотр пациентов с ЛАГ: около 70% из них имеют цианоз губ, акроцианоз в различной степени выраженности [11]. Причем, впервые описанный Аэрзом патогномичный симптом заболевания, как интенсивный «черный» цианоз, изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей по типу «часовых стекол» встречается в настоящее время довольно редко, в основном, — в терминальной стадии болезни [1]. Такие изменения обусловлены гипоксией на фоне ХСН и выраженными нарушениями газообмена [12].

В некоторых случаях, при осмотре больных с выраженной гипертрофией и дилатацией ПЖ можно верифицировать усиленную эпигастральную пульсацию, нередко усиленную пульсацию над ЛА во II–III межреберьях слева. При выраженной гипертрофии ПЖ пульсация перемещается к верхушечной области (в результате ротации ПЖ является верхушкой сердца) [12; 15]. Как следствие, при перкуссии мы сталкиваемся с расширением перкуторной границы сердца вправо,

расширением относительной сердечной тупости вправо и влево, хотя при ЛАГ ЛЖ не только не увеличен, но и, как правило, уменьшен в размерах [1].

Типичным признаком остаются шумы, выявленные при аускультации пациентов (табл. 9) [1; 8].

Таблица 9 — Данные аускультации пациентов с иЛАГ

Признаки	Частота выявления у пациентов с иЛАГ в период с 1991 – 2010 гг.
Акцент II тона над ЛА	100%
Систолический шум	94%
Диастолический шум	32%

Типичным аускультативным признаком остается акцент II тона над ЛА, который определяется у подавляющего большинства пациентов с иЛАГ. Этот признак указывает на наличие ЛГ. Также у большинства пациентов выслушивается систолический шум трикуспидальной регургитации над мечевидным отростком с проведением вдоль правого края грудины и на верхушку сердца. При гипертрофии ПЖ шум может смещаться влево [12]. Частота выявления диастолического шума Грэма Стилла, свидетельствующего в пользу относительной недостаточности клапана ЛА, с тенденцией к снижению, указывает на уменьшение доли наиболее тяжелых декомпенсированных по ПЖ пациентов к моменту установки окончательного диагноза [15]. Частота выявления систолического и диастолического шумов у пациентов с иЛАГ варьирует, по данным работ разных авторов, от 62-78% и 15-32% соответственно [1].

Признаками декомпенсации у пациентов с ЛАГ по большому кругу кровообращения являются отеки голеней и стоп, гепатомегалия, симптом «головой медузы» или расширение кожных вен вокруг пупка. По данным Российского регистра, у 37% пациентов с ЛАГ диагноз устанавливается при появлении признаков ХСН [8].

1.4 Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии при легочной гипертензии

Дилатация легочной артерии является общей чертой среди группы пациентов с тяжелой формой легочной гипертензии, которая, согласно некоторым исследованиям, присутствует в 76,6% случаев [36]. ЛГ может сопровождаться увеличением диаметра ЛА, что в некоторых случаях может приводить к синдрому сдавления ствола левой коронарной артерии (ЛКА). Имеются данные, что формирование аневризмы ЛА связано с длительностью наличия повышенного давления в ЛА, но не с уровнем давления в ЛА [91].

По данным ряда авторов, боль в груди у пациентов с ЛАГ отмечается примерно в 29% случаев [33; 40; 74; 89]. Иногда боли в груди напоминают симптомы классической стенокардии (описаны как «прекардиальный дискомфорт»), вызываемые физической нагрузкой и быстро регрессируют в покое [26]. Gomez и соавт. описывают классическую стенокардию и ангинозные симптомы у пациентов с ЛАГ, обычно встречающиеся при гипертрофированном и перегруженном правом желудочке также, как и при стенозе коронарных артерий [26]. Внешнее сдавление ствола ЛКА расширенным основным стволом легочной артерии все чаще признаётся причиной стенокардии при ЛАГ [26]. Компрессия ствола ЛКА может стать причиной осложнений тяжелой ишемии миокарда, таких как инфаркт миокарда, аритмия и внезапная смерть [34; 65; 105]. Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии расширенным стволом легочной артерии был впервые описан Corday и соавт. в 1957 году [84; 97].

Истинная распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ остается неизвестной. По данным Galie и соавт., распространенность случаев сдавления ствола ЛКА стволем легочной артерии находится в пределах от 6% в популяции всех пациентов с легочной артериальной гипертензией до 39,7% — у пациентов с ЛАГ, имеющих симптомы стенокардии. В публикации от 2017 г. Galie приводит данные по распространенности синдрома сдавления ствола ЛКА в популяции больных ЛАГ с симптомами стенокардии уже порядка в 50%

случаев [74]. Внешняя компрессия ствола ЛКА стволом ЛА является редким и плохо изученным явлением, обычно связанным с наличием ВПС [37; 70].

На сегодняшний день не существует алгоритма диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА при ЛГ. В большинстве случаев ЛАГ не сопровождается наличием ишемической болезни сердца, в связи с чем редко осуществляется коронарная ангиография, что приводит к несвоевременной постановке диагноза. Постановка диагноза требует со стороны врача особого внимания, тем более в отношении пациентов с ЛАГ и их жалобами на стенокардитические боли. Боль в грудной клетке является распространенной среди пациентов с ЛАГ и часто объясняется увеличением размеров легочной артерии или ишемией миокарда [65; 100]. Подходы к диагностике и тактика ведения остаются мало изученными [65; 100; 92]. Perez и соавт. в своих клинических случаях стенокардии у пациентов с ЛАГ, вызванных компрессией ствола ЛКА расширенной легочной артерией, диагноз стеноза ствола ЛКА подтверждали выполнением коронарной ангиографии с последующим проведением МСКТ-коронарной ангиографии, что подтвердило расширение легочной артерии как источника внешней компрессии. Восстановление проходимости ствола ЛКА путем выполнения чрескожного коронарного вмешательства со стентированием и лечение легочной гипертензии ЛАГ-специфическими препаратами привело к значительному улучшению сердечной функции и качества жизни пациентов, а также уменьшению проявления стенокардии. Авторы рекомендуют рассмотреть этот синдром в дифференциальном диагнозе стенокардии или систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с тяжелой ЛАГ [100]. В своём клиническом случае Choi и соавт. описывают пациента с ЛГ, клинической стенокардией и синдромом сдавления ствола ЛКА стволом легочной артерии, которому было успешно выполнено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) с имплантацией стента, что продемонстрировало необходимость проведения коронарной ангиографии с перспективой ЧКВ у пациентов с легочной гипертензией, страдающих стенокардией или дисфункцией левого желудочка [20]. Дилатация ствола легочной артерии является серьезным последствием ЛГ и обычно

диагностируется при проведении эхокардиографического исследования, а также при проведении компьютерной томографии [105]. При наличии существенной дилатации ствола легочной артерии необходимо провести дополнительную оценку, чтобы исключить синдром сдавления ствола ЛКА [77], особенно у пациентов со стенокардией, поскольку вероятность сдавления левой коронарной артерии у пациентов с ЛАГ напрямую коррелирует как с диаметром легочной артерии, так и с соотношением диаметра легочной артерии к диаметру аорты [65; 79; 106]. У Kajita и соавт. [65] в серии случаев, где везде присутствовал синдром сдавления ствола ЛКА, среднее значение отношения диаметра легочного ствола к диаметру аорты составило 2,0.

Подтверждая вышесказанное, Mesquita и соавт. [71] сообщили, что в группе пациентов с легочной гипертензией средний диаметр легочной артерии составлял 55 мм, а среднее отношение диаметра корня легочного ствола к аорте — 1,98 у пациентов с синдромом сдавления ствола ЛКА, в сравнении с теми пациентами, у которых отсутствовал данный синдром, с показателями 37 мм и 1,46, соответственно. В исследование было включено 36 пациентов с ЛАГ (идиопатическая, ассоциированная с ВПС). Синдром сдавления ствола ЛКА был подтвержден ангиографически как обструкция ствола ЛКА $\geq 50\%$. Диаметр легочной артерии и аорты измерялся трансторакальной эхокардиографией. Из 26 пациентов, имеющих клинику стенокардии, 7 были с компрессией ствола ЛКА. Компрессия была связана с диаметром легочной артерии ($p=0,002$) и отношением диаметра ствола легочной артерии к диаметру аорты ($p=0,02$). Компрессия не наблюдалась при диаметре легочной артерии <40 мм; среди 19 пациентов с диаметром ЛА ≥ 40 мм частота компрессии составила 37%. Аналогично компрессия не происходила при отношении диаметра ствола ЛА к аорте $<1,21$; среди 27 пациентов с коэффициентом $\geq 1,21$ частота компрессии составила 26%.

Demerouti в другой своей публикации сообщил о связи диаметра ствола легочной артерии с синдромом сдавления ствола ЛКА, а также о связи расстояния между стволами легочной и левой коронарной артерий и наличием сдавления ЛКА, измеряемых с помощью КТ-ангиографии [31].

Компьютерная томография или магнитно-резонансная ангиография являются полезными инструментами для неинвазивного скрининга [84]; коронарная ангиография [77], однако, считается «золотым стандартом» для окончательной диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА [64]. Для оценки тяжести и степени сдавления ствола ЛКА также использовались внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оценка резерва фракционного кровотока [51; 64; 78].

Предыдущие анализы подобных клинических случаев позволяют предположить, что синдром сдавления ствола ЛКА может быть связан с высоким расположением устья ствола ЛКА на правой стороне левого синуса Вальсальвы, а угол отхождения ствола ЛКА $<45^\circ$ ассоциирован со случаями внезапной смерти [65; 35]. Эти наблюдения показывают, что взаиморасположение ствола ЛКА и ствола легочной артерии является важным аспектом данного синдрома.

Таким образом, рассмотрев все известные на сегодняшний день современные публикации авторов по теме диссертации, мы пришли к выводу о значимости и актуальности нашей работы, которая имеет не только научное, но, прежде всего, важное практическое значение, заключающееся в том, что в ней доказательно представлена возможность диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА уже на догоспитальном этапе, используя неинвазивные методы диагностики, поскольку инвазивная диагностика у пациентов с иЛАГ сопряжена с повышенным риском осложнений и увеличивает диагностическую стоимость.

Глава 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика работы

Исследование выполнено на базе отделения кардиологии (заведующий отделением — заслуженный врач Российской Федерации А.И. Иофин) и консультативно-диагностической поликлиники (заместитель главного врача по консультативно-диагностической поликлинике — к.м.н. М.Э. Коротких) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» (главный врач — проф., д.м.н., заслуженный врач Российской Федерации Ф.И. Бадаев) в период с 13.03.2015 по 31.08.2018 гг.

Дизайн исследования планировался в соответствии с поставленными задачами, одобрен протоколом № 113 от 13 марта 2015 года заседания локального этического комитета при ГБУЗ СО «СОКБ №1». Исследование проводилось с соблюдением требований Хельсинкской декларации прав пациента.

2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование

Нами проанализированы материалы 520 пациентов с диагнозом «Легочная гипертензия». В структуру пациентов с диагнозом ЛГ вошли следующие нозологии (рис. 1):

- иЛАГ — 36 (6.9%);
- ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) — 265 (51%);
- ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии (группа 3) — 35 (6.7%);
- ХТЭЛГ — 45 (8.6%);
- ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ инфекцией — 6 (1.2%);
- ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией — 5 (1%);

- ЛАГ, ассоциированная с лекарственными веществами и токсинами — 2 (0.4%);
- ЛАГ, ассоциированная с ВПС — 78 (15%);
- ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ — 47 (9%);
- прочие — 1 (0.2%).

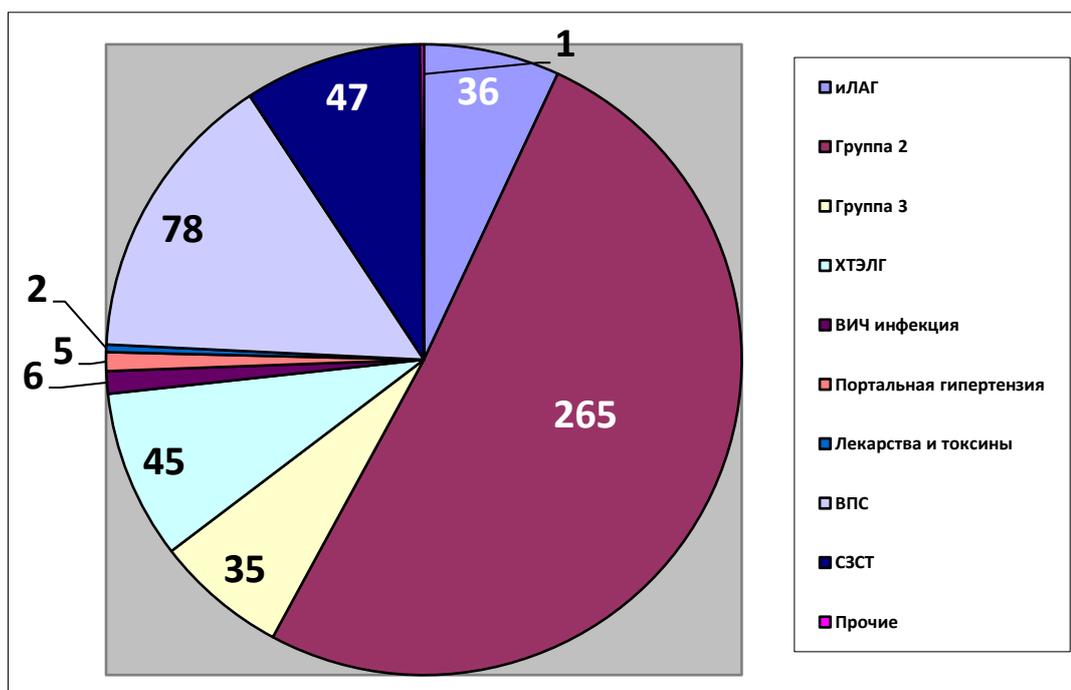


Рисунок 1 — Структура пациентов с диагнозом ЛГ

В группу исследования вошли пациенты с верифицированным диагнозом «Идиопатическая легочная артериальная гипертензия» (N=36). Диагноз каждого из пациентов был подтвержден в федеральном центре. В работе изучались клиничко-анатомические особенности коронарного кровотока у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией.

Пациенты соответствовали критериям включения, не содержали критериев исключения.

Критерии включения:

- наличие верифицированного диагноза иЛАГ (группа 1.1 (ВОЗ));
- мужчины и женщины в возрасте ≥ 18 лет;
- амбулаторные и/или стационарные пациенты (плановая госпитализация);

- стабильный ФК ЛГ на протяжении последних 3-х месяцев;
- письменное информированное согласие.

Критерии исключения:

- наличие вторичных форм ЛГ;
- острая декомпенсация ХСН;
- острое миокардиальное повреждение;
- наличие активного инфекционного процесса;
- хроническая болезнь почек 4-5 стадии;
- печеночная недостаточность (общий билирубин ≥ 2 -х норм, или АЛТ или АСТ ≥ 3 -х норм);
- серьезное сопутствующее не сердечно-сосудистое заболевание, которое может уменьшить ожидаемую продолжительность жизни менее 2-х лет;
- наличие трансплантата любого из основных органов (например: легкого, печени, сердца, костного мозга, почки).

Популяцию исследования составили пациенты европеоидной расы, преимущественно женщины – 34 (94%) пациента. Средний возраст исследуемых равнялся $45,0 \pm 12,1$ годам. Пациенты характеризовались средним весом $72,8 \pm 18,9$ кг и ростом в 164 ± 7 сантиметров. Среди них не курили 35 (97%) пациентов, в прошлом курила 1 (3%) женщина. Средняя длительность заболевания легочной гипертензией в популяции исследования составила $10,8 \pm 10,7$ года. Среднее время от начала заболевания до появления болевого синдрома составило $3,1 \pm 1,7$ лет.

Гипертонической болезнью страдали 10 (28%) пациентов, 4 (11%) пациента имели пароксизмальную форму фибрилляции предсердий.

Исследование переносимости физической нагрузки показало, что в исследуемой популяции дистанция, проходимая пациентом за 6 минут, равнялась 264 ± 120 метрам. Степень одышки в группе составила $6,0 \pm 2,0$ балла (по Боргу). Пациенты по ФК ЛГ были распределены следующим образом: 3 (8%) пациента — с I ФК, 11 (31%) пациентов — с II ФК, 14 (39%) пациентов — с III ФК и 8 (22%) пациентов — с IV ФК (табл. 10).

Таблица 10 — Общая характеристика пациентов с диагнозом иЛАГ

Характеристика	Все (N=36)
Средний возраст, лет (диапазон)	45,0 ± 12,1
Женский пол, n (%)	34 (94)
Рост, см (диапазон)	164 ± 7
Вес, кг (диапазон)	72,8 ± 18,9
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	27,2 ± 6,5
Длительность заболевания, лет (диапазон)	10,8 ± 10,7
Время от начала заболевания до появления боли, лет (диапазон)	3,1±1,7
Курение, n (%)	1 (3)
Гипертоническая болезнь, %	28
Фибрилляция предсердий, %	11
ДБМХ, м (диапазон)	264 ± 120
ФК по ВОЗ, n (%)	
I	3 (8)
II	11 (31)
III	14 (39)
IV	8 (22)
Одышка по Боргу, баллы (диапазон)	6,0 ± 2,0

Основные клинические характеристики пациентов описаны в таблице 11.

Таблица 11 — Клинические характеристики пациентов с диагнозом иЛАГ

Характеристика	Все (N=36)
Наличие боли в грудной клетке, %	61
Одышка, %	100
Слабость, %	72
Отеки, %	64
Асцит, %	17
Кровохарканье, %	17
Нарушение ритма сердца, %	58
Головокружение, %	67
Синкопе, %	17

2.3 Дизайн исследования

Исследование выполнено как ретроспективное, одноцентровое, когортное, открытое, неконтролируемое. Деление на группы и подгруппы производили на основании клинико-анатомических особенностей.

Общая группа пациентов с иЛАГ (N=36) на основании наличия или отсутствия синдрома сдавления ствола ЛКА была разделена на две:

- группа 1 — пациенты со стенозом ствола ЛКА (N=8);
- группа 2 — пациенты без стеноза ствола ЛКА (N=28).

Далее группа 2 была разделена на подгруппы (2А и 2Б) (рис. 2). В основе деления — наличие или отсутствие типичного ишемического болевого синдрома:

- подгруппа 2А — наличие болевого синдрома (N=14);
- подгруппа 2Б — отсутствие болевого синдрома (N=14).

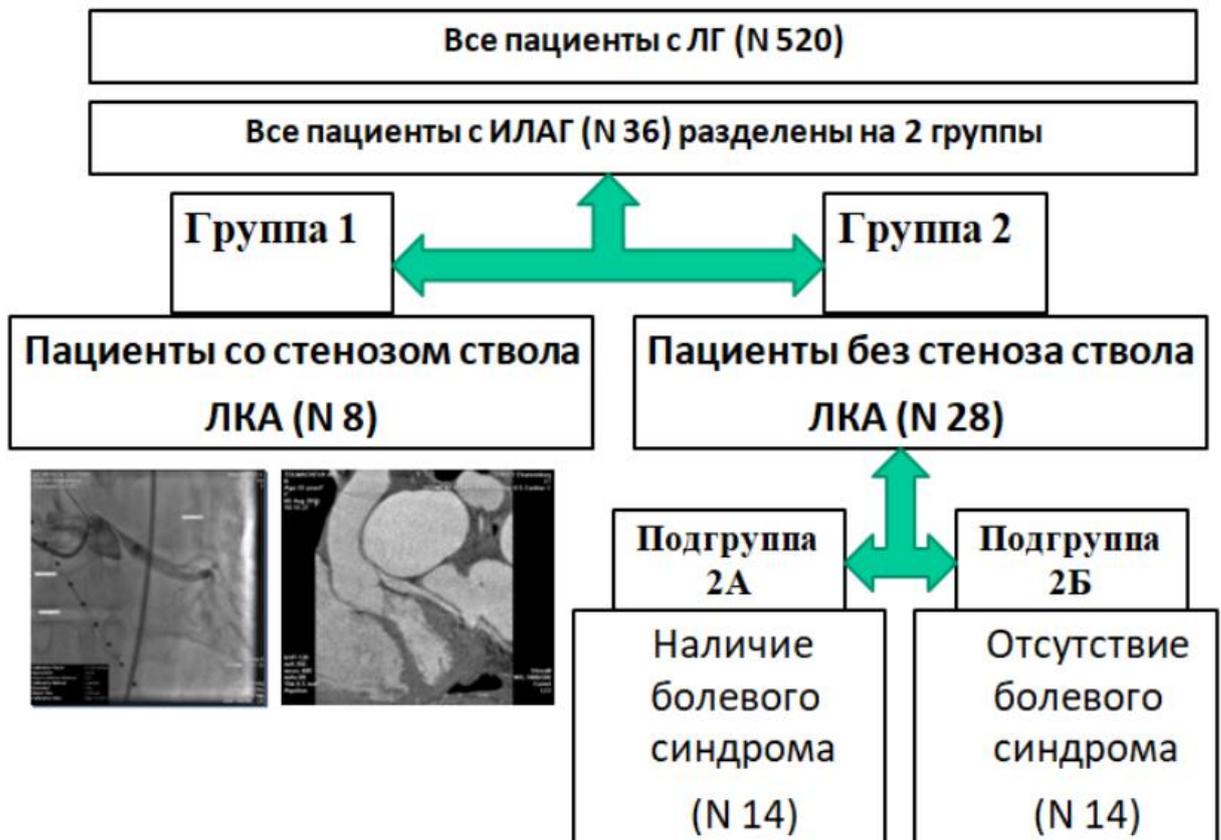


Рисунок 2 — Дизайн исследования

Проводили анализ следующих групп / подгрупп пациентов между собой:

- группы 1 и 2 (пациенты со стенозом ствола ЛКА и без него);
- подгруппы 2А и 2Б (пациенты без стеноза ствола ЛКА с наличием болевого синдрома и без него);
- группа 1 + подгруппа 2А и подгруппа 2Б (пациенты с наличием и отсутствием болевого синдрома).

2.4 Методы исследования

Все больные проходили обследование на базе отделения кардиологии ГБУЗ СО «СОКБ № 1» и консультативно-диагностической поликлиники ГБУЗ СО «СОКБ № 1» согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии от 2013 г. (далее от 2016 г.) и рекомендациям Европейского кардиологического общества и Европейского респираторного общества по легочной гипертензии от 2009 г. (далее от 2015 г.).

Всем пациентам проводили сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные тесты, неинвазивную и инвазивную диагностику.

2.4.1 Сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование

Сбор анамнеза включал в себя подробное описание начала заболевания, выяснение известных наследственных и сопутствующих заболеваний.

При расспросе пациентов с иЛАГ выясняли наличие / отсутствие болевого синдрома в груди, что послужило одним из критериев формирования подгрупп пациентов. В анализ брали типичный ишемический болевой синдром (типичную стенокардию) в соответствии с клинической классификацией болей в груди (Diamond AG, 1983).

Клиническая классификация болей в груди (Diamond A. G., 1983).

1. Типичная стенокардия (определенная)

- загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности;
 - возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе;
 - проходит в покое и (или) после приема нитроглицерина.
2. Атипичная стенокардия (вероятная)
 - два из перечисленных выше признаков.
 3. Несердечная боль (не связанная с ишемией миокарда)
 - один или ни одного из вышеперечисленных признаков.

Характеристику боли определяли по типу жжения, сдавливания, сжатия за грудиной или слева от нее с возможной иррадиацией под левую лопатку, в левую верхнюю конечность, нижнюю челюсть, ключицу на высоте физической нагрузки, заставляющая остановиться, проходящая в покое.

Исключали следующие варианты болей: болезненность при надавливании в области грудной клетки, позозависимая боль или связанная с дыханием, секундные или продолжительные (часы) боли, отсутствие связи боли с физической нагрузкой.

Уточняли временной период с момента манифестации заболевания до возникновения болевого синдрома и последующую динамику его развития.

У всех больных определяли рост, вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)}/\text{рост (м)}^2. \quad (1)$$

2.4.2 Тест 6-минутной ходьбы и определение функционального класса легочной гипертензии

Для оценки функциональной способности пациентам проводили Т6МХ. Тест выполняли в утренние часы в коридоре длиной 70 метров. Пациент должен был пройти максимальное расстояние за 6 минут в комфортном темпе. В случае появления одышки или слабости пациент мог снизить темп или остановиться для

отдыха. По результатам теста оценивали пройденную дистанцию и степень выраженности одышки по 10-балльной шкале Борга: 0 — отсутствует; 0,5 — очень-очень слабая (едва заметная); 1 — очень слабая; 2 — слабая; 3 — умеренная; 4 — более тяжелая; 5 — тяжелая; 6,7 — очень тяжелая; 8,9 — очень-очень тяжелая; 10 — максимальная.

Для оценки тяжести ЛГ использовали функциональную классификацию (ВОЗ) — модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA).

Функциональная классификация (ВОЗ) у больных с легочной гипертензией:

– класс I — больные с ЛГ без ограничения физической активности; обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения;

– класс II — больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности; в покое ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в груди, головокружения;

– класс III — больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности; небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения;

– класс IV — больные с ЛГ не способны выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов; одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

2.4.3 Лабораторные исследования

Все лабораторные исследования были выполнены в клинко-диагностической лаборатории ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1».

Для взятия проб крови использовали одноразовые вакуумные шприц-пробирки производства Sarstedt (Германия). Тип наполнителя выбирали согласно ГОСТ Р 53079.4-2008 «Технологии лабораторные клинические. Обеспечение качества клинических лабораторных исследований. Часть 4: правила ведения преаналитического этапа».

Гематологические и химико-микроскопические методы

Общий клинический анализ крови проводили в соответствии со стандартными процедурами с помощью гематологического анализатора «ХТ 4000i» (Sysmex, Япония). В работе использовали оригинальные реагенты. Скорость оседания эритроцитов определяли микрометодом Панченкова.

Контроль качества гематологических исследований проводили с использованием аттестованных контрольных материалов производства Bio-Rad.

Для морфологического исследования форменных элементов крови и подсчета лейкоцитограммы готовили мазки из периферической крови, фиксировали и окрашивали азур-эозиновой смесью по Романовскому-Гимзе. Подсчет клеток вели с использованием микроскопа проходящего света «Olympus CX-21» при увеличении 1000^x.

Общий (клинический) анализ мочи выполняли на мочевой станции «IRIS» (Beckman Coulter) с использованием оригинальных реагентов и расходных материалов. Концентрацию белка в моче определяли количественно с использованием метода на основе пирогаллолового красного с ионами молибдена (Вектор-Бест, Россия). Регистрацию результатов проводили на фотометре «Stat Fax 1904» (USA). Контроль качества исследования мочи проводили с использованием аттестованных контрольных материалов производства Bio-Rad.

Биохимические методы

Весь спектр биохимических исследований (креатинин, мочевины, глюкоза, билирубин, АСТ, АЛТ, липидный спектр, электролиты и С-реактивный белок)

нами выполнен на автоматических биохимических анализаторах «AU-640» и «AU 5800» (Beckman Coulter).

Уровень BNP или NT-pro-BNP проводили на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе «ARCHITECT 2000i» (Abbott) с использованием оригинальных реагентов и расходных материалов.

Уровень высокочувствительного тропонина Т (сTn) определяли на автоматическом анализаторе «AQT 90» (Radiometer, Дания). Для исключения острого миокардиального повреждения проводили исследование сTn повторно с интервалом в 6-12 часов при его исходном повышении (повышенная концентрация сTn — это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили). Диагностически значимым считалось повышение сTn $\geq 30\%$ от исходного.

Контроль качества биохимических исследований проводили с использованием аттестованных контрольных сывороток производства Bio-Rad.

Гемостазиологические методы

Весь спектр исследований системы гемостаза выполнен на автоматических коагулометрах «STA-Revolution» (Stago, Франция) с использованием оригинальных реагентов и расходных материалов.

2.4.4 Неинвазивные методы диагностики

Всем пациентам в обязательном порядке проводили электрокардиографию, спирометрию, рентгенографию органов грудной клетки, трансторакальную эхокардиографию (с опцией оценки коронарного кровотока), холтеровское мониторирование ЭКГ, МСКТ-ангиопульмонографию и МСКТ-коронароангиографию с ЭКГ-синхронизацией.

Всем пациентам была выполнена электрокардиография с синхронной записью ЭКГ в 12 отведениях с использованием электрокардиографов CardiMax FCP-7101 (Fukuda Denshi, Япония), Cardiovit фирмы Shiller (Швеция).

Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру проводили на 3-канальной системе регистрации «Миокард» (производство ООО «НИМП ЕСН, Россия). Оценивали нарушения ритма, проводимости, динамику сегмента ST, вариабельность сердечного ритма.

Верификацию ишемии миокарда у пациентов с иЛАГ строили на выявлении признаков транзиторной ишемии миокарда с помощью ХМ ЭКГ.

Для проведения анализа нами были взяты данные о средней ЧСС за период ХМ ЭКГ, суммарное количество, суммарную продолжительность и выраженность эпизодов ишемии миокарда. Выраженность ишемии миокарда определяли по максимальному уровню депрессии сегмента ST.

Ишемию диагностировали как последовательность изменений ЭКГ, включающих в себя горизонтальную или косонисходящую депрессию сегмента $ST \geq 1$ мм с постепенным началом и окончанием, длительностью как минимум 1 минуту. Каждый эпизод преходящей ишемии был отделен от других эпизодов периодом длительностью в 1 минуту. Оценку смещения сегмента ST проводили на синусовом ритме. Исходное смещение сегмента ST не превышало 1 мм.

Депрессия сегмента ST не должна была быть позиционной, вторичной (например, на фоне синдрома WPW, блокады ЛНПГ). Для количественной оценки смещения сегмента ST использовали отклонение точки j (ST-соединение) от изолинии.

При выявлении специфических для ишемии миокарда изменений ЭКГ при проведении холтеровского мониторирования анализировали их сочетание с клинической картиной.

Исследование функции внешнего дыхания проводилось на диагностической системе MasterScreen (производство компании Viasys Healthcare, Германия) по стандартной методике, рекомендованной Европейским респираторным обществом (ERS) и Американским торакальным обществом (ATS).

Рентгенографию органов грудной клетки проводили на рентгеновском диагностическом аппарате Compact Diagnost 1 (производитель Philips Medical Systems, серийный номер 523).

Трансторакальное эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковых диагностических кардиологических системах экспертного класса IE 33 (производство компании Philips, Нидерланды) и E95 (производство компании General Electric Co, Норвегия, с опцией оценки коронарного кровотока). Использовали матричный датчик X-3.1 и секторный датчик 5,2 МГц с архивацией данных на CD-дисках. Исследование проводили по стандартной методике совместно рекомендованной Американской ассоциацией эхокардиографистов (АНА) и Европейской ассоциацией эхокардиографистов (ASE), как части Европейской ассоциации кардиологов (ESC).

Трансторакальное эхокардиографическое исследование провели в одномерном (М), двухмерном (В) режимах и в режиме доплер-эхокардиографии (с использованием импульсного, тканевого, импульсно-тканевого, постоянного волнового спектрального доплера, а также цветного доплеровского картирования кровотока). Для определения фаз сердечного цикла во время исследования выполняли синхронную запись ЭКГ.

Обследование проводили по стандартной методике из парастернального (по длинной и короткой осям), субкостального и апикального доступов.

Протокол исследования включал подробный анализ качественных характеристик и функционального состояния правых камер сердца, оценку внутрисердечной гемодинамики, анализ качественных характеристик и функционального состояния левых камер сердца, а также исследование коронарного кровотока.

Расчет давления в легочной артерии.

СДЛА проводили по формуле:

$$\text{СДЛА} = \text{мГДсТК} + \text{РПП}, \quad (2)$$

где мГДсТК — максимальный систолический градиент на ТК;

РПП — давление в правом предсердии [58; 114].

Расчет диастолического ДЛА (ДДЛА) производили по формуле:

$$\text{ДДЛА} = \text{endГДдЛК} + \text{РПП}, \quad (3)$$

где endГДдЛК — конечный диастолический градиент на ЛК;

РПП — давление в ПП [104].

Расчет срДЛА проводили по формуле:

$$\text{срДЛА} = \text{срГДсТК} + \text{РПП}, \quad (4)$$

где срГДсТК — средний систолический градиент на ТК [103].

Для определения давления в ПП использовали диаметр НПВ и ее коллабирование на вдохе. Если диаметр НПВ не превышал 2,1 см и она коллабировала на вдохе $> 50\%$, то давление в ПП составляло 3 мм рт.ст. (0-5 мм рт.ст.). Если диаметр НПВ превышал 2,1 см и она коллабировала на вдохе $< 50\%$, то давление в ПП составляло 15 мм рт. ст. (10-20 мм рт. ст.). В остальных случаях использовали среднее значение давления — 8 мм рт. ст. (5-10 мм рт. ст.) [56]. Для визуализации НПВ используется субкостальная позиция длинной оси НПВ. Измерение диаметра НПВ проводится в конце выдоха, проксимальнее места впадения печеночных вен (на расстоянии 0,5-3,0 см от устья НПВ) [28].

Также расчет срДЛА проводили по формуле [56]:

$$\text{срДЛА} = (\text{СДЛА} + 2 \times \text{ДДЛА}) / 3. \quad (5)$$

Площадь и объем правого предсердия измеряли из апикального доступа в четырехкамерной позиции с фокусированием на правые камеры сердца. Для определения толщины стенки ПЖ в режиме zoom устанавливали позицию из субкостального доступа так, чтобы в М-режиме получался перпендикуляр к стенке ПЖ в области соприкосновения с передней створкой трикуспидального клапана, после чего повторно активировали zoom и повторно производили измерения. Для измерения диаметра ВПЖ использовали парастернальную позицию по короткой оси ЛЖ с акцентом на ЛА.

В повседневной практике для оценки систолической функции ПЖ более доступным является использование таких показателей, как систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE, tricuspid annular plane

systolic excursion) и фракционное изменение площади (FAC, fractional area change), по данным 2D ЭХО-КГ.

Измерение TAPSE проводили из апикальной 4-камерной позиции с использованием М-режима, курсор устанавливали на уровне кольца ТК. Для расчета FAC использовали формулу:

$$\text{FAC} = (\text{S}_{\text{кд}} - \text{S}_{\text{кс}}) / \text{S}_{\text{кд}} \times 100\%, \quad (6)$$

где $\text{S}_{\text{кд}}$ — конечно-диастолическая площадь ПЖ;

$\text{S}_{\text{кс}}$ — конечно-систолическая площадь ПЖ [73].

Измерение $\text{S}_{\text{кд}}$ и $\text{S}_{\text{кс}}$ проводили из апикальной 4-камерной позиции с использованием В-режима.

Наиболее точным методом оценки систолической функции ПЖ является 3D ЭХО-КГ, которая позволяет рассчитать объемы и ФВ ПЖ. Однако для регистрации изображения в режиме 3D требуется матричный датчик, а для последующей обработки — специальное программное обеспечение.

ФВ ПЖ мы определяли в 2D-режиме методом суммации дисков.

Линейные и объемные размеры ЛЖ (ТМЖП, КДР, ТЗСЛЖ, КДО) измеряли из апикального доступа в 4-камерной позиции.

Для оценки систолической функции ЛЖ использовали следующие показатели: ФВ и ФУ, которые рассчитывали по методу Симпсона в 2D-режиме из апикальной 4- и 2-камерной позиции. Также оценивали характер движения межжелудочковой перегородки (наличие неопределенного/парадоксального движения), изменение геометрии ЛЖ. Оценивали наличие жидкости в полости перикарда, что является плохим прогностическим признаком у пациентов с ЛГ.

Поиск коронарных артерий проводили в режиме цветового доплеровского картирования (ЦДК), используя диапазон скоростей 12–27 см/с. Ствол ЛКА визуализировали из парастерального доступа во II–III межреберьях в позиции по короткой оси левого желудочка на уровне аортального клапана. Кровоток в стволе ЛКА в норме был направлен либо от датчика, либо к датчику в зависимости от точки локации и анатомического отхождения сосуда. Дистальной границей ствола ЛКА считали зону бифуркации на ПНА и ОА.

Регистрировали двухфазный систолодиастолический спектр коронарного кровотока в импульсно-волновом доплеровском режиме. Первичный поиск стенозирования ствола ЛКА осуществляли, ориентируясь на локальное изменение цветной картограммы потока с появлением aliasing-феномена вследствие турбулентности и ускорения кровотока. Далее определяли пиковые систолическую и диастолическую (V_{ps} и V_{pd}) скорости коронарного кровотока.

МСКТ проводили на компьютерном томографе Brilliance CT 64 (производитель Philips Medical Systems; серийный номер 95744) и компьютерном томографе Aquilion 64 (мод. TSX-101A) (производитель Toshiba Medical Systems Corp; серийный номер HCA08X3385).

Всем пациентам проведена МСКТ-ангиопульмонография и МСКТ-коронароангиография с ЭКГ-синхронизацией по стандартной методике с дополнительным определением показателей анатомии ствола ЛКА (угол отхождения ствола ЛКА от аорты, диаметр и длина ствола ЛКА, уровень отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца аорты) (рис. 3).

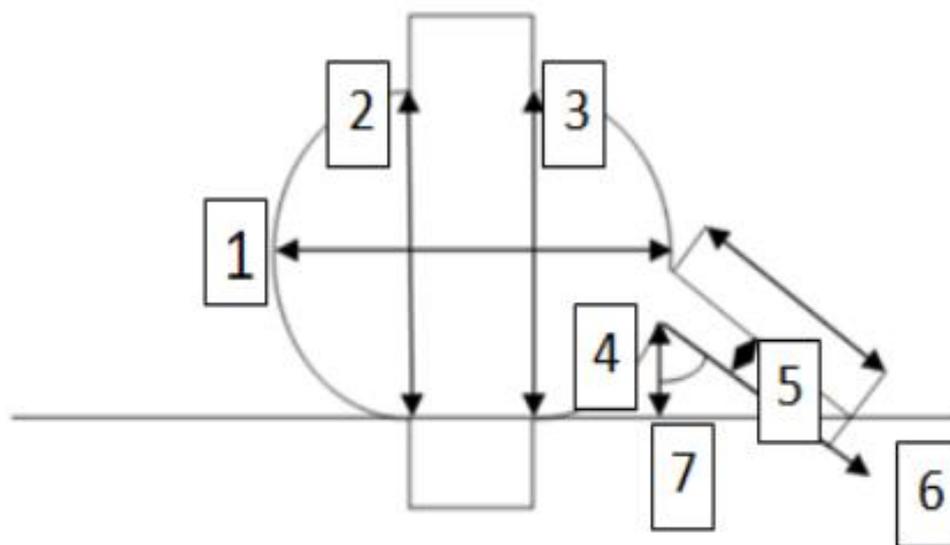


Рисунок 3 — Схематическое изображение луковичи аорты и ствола ЛКА:
 1 — ширина луковичи аорты (мм); 2 — высота синуса аорты слева (мм); 3 —
 высота синуса аорты справа (мм); 4 — уровень отхождения ствола ЛКА от
 фиброзного кольца аорты (мм); 5 — диаметр ствола ЛКА (мм); 6 — длина ствола
 ЛКА (мм); 7 — угол отхождения ствола ЛКА (градусы)

Перед исследованием в периферическую вену устанавливали внутривенный катетер наружным диаметром 6–6,7 мм, на переднюю грудную стенку накладывали электроды для регистрации основных отведений ЭКГ. Исследование выполняли на задержке дыхания при ретроспективной кардиосинхронизации согласно стандартному протоколу. Выполняли топограмму для определения зоны исследования (от уровня дуги аорты до диафрагмы). Нативную фазу исследования (до введения КП) проводили в пошаговом режиме томографии; толщина одного среза составляла 3 мм. Время полуоборота рентгеновской трубки составляло 250 мс.

Наиболее информативную фазу сердечного цикла определяли в автоматическом режиме. Сила тока и напряжение на трубке составляли 100 мА и 120 кВ соответственно. Средняя эффективная доза при нативной фазе исследования составила 2,4 мЗв (от 1,1 мЗв до 5,2 мЗв) [109].

Артериальную фазу исследования выполняли в спиральном режиме томографии, при котором за один полный оборот рентгеновской трубки (400 мс) происходит восстановление 64 срезов толщиной 0,5 см во время непрерывного движения стола томографа. Напряжение и сила тока на рентгеновской трубке составили 120 кВ и 400 мА соответственно. Неионный йодсодержащий КП вводили через периферический катетер болюсно с помощью автоматического шприца со скоростью 4-5 мл/с. Объем КП рассчитывали в зависимости от веса больного (1,5 мл/кг массы тела). Концентрация йода в КП составляла 370 мг йода/мл. Время начала артериальной фазы исследования от начала введения КП определяли автоматически при достижении значений рентгеновской плотности 150-160 НУ в просвете грудного отдела аорты. Средняя эффективная доза при артериальной фазе исследования составила 15,6 мЗв (от 12,1 мЗв до 20,2 мЗв) [109].

В нативную фазу исследования с целью подсчета коронарного КИ по шкале Агатстон и выявления экстракардиальной патологии анализировали серию поперечных срезов. Визуальная оценка состояния легочной паренхимы включала следующие параметры: симптом «мозаичной перфузии» (чередование участков пониженной и повышенной плотности легочной паренхимы), обеднение легочного рисунка, наличие фиброзных и постинфарктных изменений.

В артериальную фазу на поперечных срезах, трехмерных, многоплоскостных реконструкциях и в проекции максимальной интенсивности оценивали качество изображений, анатомию и степень сужения просвета коронарных артерий. Визуальная оценка состояния сосудистого русла легких заключалась с выявлении возможных дефектов контрастирования ЛА. К косвенным КТ-признакам ЛГ, в соответствии с принятыми рекомендациями, относятся: расширение ЛА более 2,9 см, отношение диаметра легочной артерии к диаметру восходящей аорты (ЛА/Ао) более 1, отношение размера ПЖ к размеру ЛЖ более 1 и гипертрофия миокарда ПЖ более 0,4 см [106-108].

При анализе состояния коронарного русла использовали стандартизированное деление коронарных артерий на 17 сегментов в соответствии с международной классификацией, утвержденной Американской ассоциацией кардиологов [110].

Всем пациентам проводили измерение диаметра корня (луковицы) аорты, диаметра ствола ЛА, высоты синуса аорты (расстояние от фиброзного кольца аорты до синотубулярного соединения) справа и слева; уровня отхождения ствола ЛКА (расстояние от фиброзного кольца аорты до нижней стенки ствола ЛКА по оси, параллельной вертикальной оси аорты), диаметра ствола ЛКА, длины ствола ЛКА (расстояние между точкой отхождения ствола ЛКА от синуса Вальсальвы до бифуркации на ПНА и ОА), угла отхождения ствола ЛКА (угол между вертикальной осью аорты и вертикальной осью ствола ЛКА) (рис. 4-6).



Рисунок 4 — МСКТ. Определение угла отхождения ствола ЛКА



Рисунок 5 — МСКТ. Определение диаметра ствола ЛА

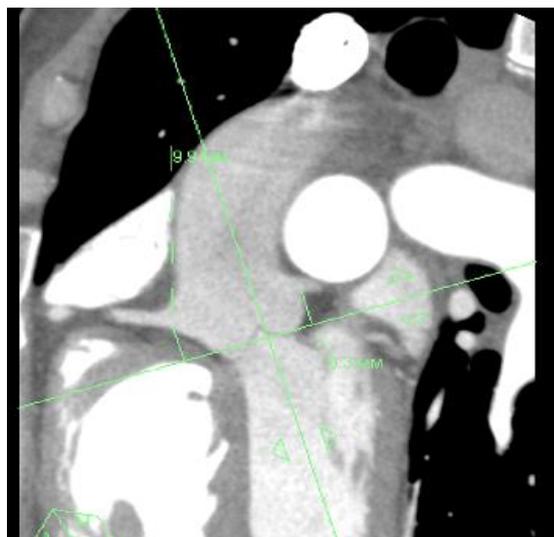


Рисунок 6 — Определение высоты отхождения ствола ЛКА

Качество изображений расценивали как «удовлетворительное» при отсутствии артефактов в проекции исследуемого сегмента или в случае, когда артефакты от сердечных сокращений и/или кальциноза не препятствовали оценке состояния сегмента коронарной артерии; «плохое» — если присутствовали выраженные артефакты от сердечных сокращений и/или кальциноза, при которых оценить состояние сегмента не представлялось возможным [111].

2.4.5 Инвазивные методы диагностики

Инвазивное исследование проводили в лаборатории рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения ГБУЗ СО «СОКБ № 1» (заведующий отделением — Л.В. Кардапольцев). Всем пациентам в рамках диагностического алгоритма проводили катетеризацию правых отделов сердца и пробу на острую вазореактивность. Всем пациентам проводили коронароангиографию по стандартной методике.

Все инвазивные процедуры были выполнены на трех современных ангиографических комплексах General Electric Innova 3100, General Electric Innova IGS 6300, Philips Allura Xper FD10. Измерения инвазивного давления производили в системе Mac-Lab Hemodynamics Recording System.

Техника проведения коронароангиографии

В качестве доступа использовали лучевую или общую бедренную артерию. Для установки лучевого доступа применяли трансрадиальный стандартный набор инструментов (фирмы Cordis, Merit, Terumo).

Для пункции артерии использовали иглу 21-22G, через которую проводили проводник 0,014''. По проводнику заводили интродьюсер. Через боковой краник интродьюсера вводили Гепарин в дозе 5000 ЕД. В дальнейшем использовали стандартный набор (CorPack) для катетеризации устьев коронарных артерий с использованием катетеров кривизной Judkins Right и Judkins Left. Альтернативно использовали катетеры Amplatz Right, Amplatz Left, Multipurpose, BLR. Контрастирование коронарных артерий осуществляли мануально либо шприцем-инъектором со скоростью 3-4 мл в секунду. Использовали следующие контрастные средства: Ультравист (Bayer), Омнипак (GE Healthcare). Ангиографию левой коронарной артерии осуществляли в следующих проекциях: передне-задняя, правая передняя косая с каудальной ангуляцией, правая передняя косая с краниальной ангуляцией, левая передняя косая с каудальной ангуляцией, левая передняя косая с краниальной ангуляцией, боковая. Ангиографию правой коронарной артерии осуществляли в следующих проекциях: левая передняя косая, передне-задняя с краниальной ангуляцией. После контрастирования артерий ангиографический катетер удаляли. Затем удаляли интродьюсер. Накладывали давящую асептическую повязку.

При использовании бедренного доступа применяли стандартный трансфеморальный набор (фирма Cordis, Medtronic). Пункцию бедренной артерии осуществляли с использованием иглы 18G. Через просвет иглы вводили проводник 0,035''. Устанавливали интродьюсер. Через боковой краник интродьюсера вводили 2500ЕД Гепарина. Техника коронарографии не отличалась от таковой при использовании радиального доступа. После проведения ангиографии диагностический катетер удаляли. Удаляли интродьюсер.

Осуществляли мануальную компрессию в месте доступа до достижения гемостаза. Затем накладывали асептическую давящую повязку.

Производили запись данных КАГ на электронный носитель.

По результатам проведенной КАГ оценивали:

1. Анатомический тип кровообращения:

– левый — при отхождении заднебоковой артерии и задненисходящей артерии от отгибающей ветви;

– правый — при отхождении заднебоковой артерии и задненисходящей артерии от правой коронарной артерии;

– сбалансированный — при отхождении заднебоковой артерии и задненисходящей артерии как от правой коронарной артерии, так и от отгибающей ветви, либо отхождения одной из «задних» ветвей от правой коронарной артерии, а другой от отгибающей ветви.

2. Локализацию поражения и распространенность.

При обнаружении стенозов выполняли 2 ортогональные проекции с наилучшей визуализацией поражения. Обработку изображений с целью выяснения степени сужений проводили по методу количественной ангиографии. Выбирали последний — диастолический — кадр, если не было наложения сосудов. Калибровку изображений производили по катетеру на 20-30 мм от проксимального конца. Гемодинамическую значимость сужений определяли по диаметру сужения от истинного просвета сосуда (определяли в смежных непораженных участках сосуда), обрабатывали проекцию с наибольшим значением сужения:

– 50–69% — пограничное сужение (в стволе ЛКА значимое сужение);

– 70–89% — значимое сужение (кроме ствола ЛКА);

– 90–98% — критическое поражение;

– 99% — субтотальное поражение или субокклюзия;

– 100% — окклюзия сосуда.

Катетеризация правых отделов сердца

КПОС является неотъемлемым звеном в ряду мероприятий по диагностике иЛАГ и состоит из пяти последовательных этапов: прямая манометрия и оксиметрия, определение расчетных показателей гемодинамики, выполнение ОФП, определение патологического сброса крови и визуализация легочного сосудистого русла. Первые два этапа всегда являются обязательными к выполнению, проведение ОФП является необходимым только на этапе первичной диагностики некоторых форм ЛАГ, а четвертый и пятый этапы — при подозрении на врожденный порок сердца (ВПС) или хроническую тромбоэмболию легочных артерий.

Катетеризацию правых камер осуществляли с использованием доступа к внутренней яремной вене. Под УЗИ-контролем (портативный УЗИ-аппарат Sonosite) выполняли пункцию внутренней яремной вены нижним надключичным доступом иглой 18 G. Во внутреннюю яремную вену, правое предсердие, проводили стандартный проводник 0,035". По проводнику устанавливали инродьюсер 5-8 F. Осуществляли калибровку давления на уровне правого предсердия. В легочную артерию проводили катетер Pigtail, к которому присоединяли датчик инвазивного давления. Запись давления осуществляли в системе Mac-Lab Hemodynamics Recording System. Диагноз ЛГ выставляли в том случае, если срДЛА в покое равнялось или превышало 25 мм рт. ст. Для определения давления заклинивания легочной артерии в нижнедолевую ветвь легочной артерии проводили катетер Свана-Ганца. Измерение ДЗЛА производили на максимальном выдохе с задержкой дыхания.

Также при проведении КПОС определяли расчетные показатели СВ, СИ и ЛСС. Для определения СВ использовали непрямой метод Фика. Метод Фика является «золотым стандартом» определения СВ и основан на определении разницы в содержании кислорода в артериальной и венозной крови малого круга кровообращения, а также одновременном определении потребления кислорода в минуту. Сначала определяют, сколько миллилитров кислорода содержит 1 литр крови, для этого рассчитывают разницу между сатурацией артериальной и

смешанной венозной крови. Следующим этапом определяют потребность человека в кислороде по разнице концентрации кислорода во вдыхаемом и выдыхаемом за минуту воздухе. При использовании прямого метода Фика потребность в кислороде определяется спирометром, что дает наиболее точный результат. При отсутствии спирометра потребность в кислороде вычисляется, исходя из параметрических данных больного (непрямой метод Фика). Далее определяют, сколько литров крови должно протечь за минуту через легкие, чтобы успеть поглотить то количество кислорода, которое является минутной потребностью организма. Разделив потребность в кислороде на содержание кислорода в 1 литре крови, получают величину легочного кровотока или СВ выраженную в л/мин.:

$$(СВ = VO_2 / 13,4 \times Hb \times (SaO_2 - SvO_2)). \quad (7)$$

Далее показатель следует соотнести с площадью поверхности тела (ППТ м²), таким образом, получают расчетную величину СИ:

$$СИ = СВ / ППТ [112]. \quad (8)$$

Для расчета ЛСС использовали отношение транспульмонального градиента (разница срДЛА и срДЗЛА) и СВ. При наличии признаков ЛАГ (срДЛА \geq 25 мм рт. ст., ДЗЛА \leq 15 мм рт. ст. и ЛСС $>$ 3 единиц Вуда) первичным больным выполняли острую фармакологическую пробу (ОФП) в соответствии с клиническими рекомендациями для определения резерва легочного кровотока, которая считалась положительной при снижении срДЛА не менее чем на 10 мм рт. ст. с достижением абсолютного уровня срДЛА $<$ 40 мм рт. ст. и отсутствием снижения СВ. В качестве селективного вазодилататора использовали газ NO, который подавали через маску в течение 5 минут со скоростью 20 ppm в минуту или 20 мкг раствора для ингаляций Илопроста через небулайзер в течение 5-15 минут.

2.5 Методы статистического анализа

Статистический анализ полученных данных проводили при помощи лицензионной программы STATISTICA 10, пакета SPSS 23.0 и приложения MS Excel 2016. Для проверки нормальности распределения данных использовали тест Шапиро-Уилка и визуальные графические тесты. Переменные представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm m$). Категориальные переменные представлены в виде частоты признака n (%). Для сравнения переменных между группами применяли Т-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. При выявлении корреляционных связей между переменными применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена. При интерпретации полученных результатов нами была принята (условно) следующая классификация силы корреляции в зависимости от значения коэффициента корреляции:

- до 0,2 — очень слабая;
- до 0,5 — слабая корреляция;
- до 0,7 — средняя корреляция;
- до 0,9 — высокая корреляция;
- 0,9 и более — очень высокая корреляция.

Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Многофакторная модель наличия стеноза ствола ЛКА при иЛАГ была построена с помощью метода бинарной логистической регрессии.

Для расчета пороговых величин, чувствительности и специфичности строили ROC-кривые. При проведении анализа ROC-кривых (receiver operating characteristic — операционная характеристика приёмника), диагностическую значимость теста определяли по площади под характеристической кривой (ППК). Пороговое значение параметра брали при балансе между чувствительностью и специфичностью.

Глава 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Особенности групп пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией в зависимости от наличия или отсутствия типичного ишемического болевого синдрома

В основе деления общей группы пациентов с иЛАГ (36 пациентов) на 1 и 2 группы лежало наличие или отсутствие синдрома сдавления ствола ЛКА; в основе деления группы 2 на подгруппы 2А и 2Б — наличие или отсутствие типичного ишемического болевого синдрома.

Всем пациентам с диагнозом иЛАГ проводили следующее обследование: сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, лабораторные тесты, неинвазивную и инвазивную диагностику. Анализ групп и подгрупп пациентов провели по следующим переменным:

- демографическим — возраст, пол;
- антропометрическим — рост, вес, ИМТ;
- анамнестическим — длительность заболевания, время от начала заболевания до появления болевого синдрома;
- наличие или отсутствию сопутствующих заболеваний — гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий;
- функциональной оценке ЛАГ — Д6МХ, ФК ЛАГ по ВОЗ, степень выраженности одышки по Боргу;
- лабораторным показателям — высокочувствительный Тропонин Т, мозговой натрийуретический пептид;
- неинвазивным методам диагностики — ХМ ЭКГ (средняя ЧСС, количество эпизодов ишемии, суммарная длительность ишемии, величина депрессии сегмента ST), ЭХО-КГ (параметры правых отделов сердца: ВПЖ, площадь правого предсердия, СДЛА, ДПП, TAPSE, FАC, ФВ ПЖ, толщина

стенки правого желудочка; параметры левых отделов сердца: ТМЖП, ТЗСЛЖ, КДР, КДО, ФВ ЛЖ, ФУ; оценка коронарного кровотока: пиковая диастолическая скорость в стволе ЛКА), МСКТ (ширина луковицы аорты, высота синуса аорты справа, высота синуса аорты слева, высота отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца аорты, диаметр и длина ствола ЛКА, угол отхождения ствола ЛКА, диаметр ствола легочной артерии, соотношение ЛА/Ао);

– инвазивным методам диагностики — КПОС (срДЛА, ЛСС, ДЗЛА, СИ, СВ), КАГ (степень стенозирования коронарных артерий).

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, достоверных различий между группами выявлено не было ($p > 0,05$). В группах сравнения преобладали женщины, что объясняется большей распространенностью ИЛАГ среди них и согласуется с данными литературы. Группы были также сопоставимы по антропометрическим показателям ($p > 0,05$).

Из клинических проявлений заболевания нами оценивались наличие типичной ишемической боли в грудной клетке, одышка, слабость, периферические отеки, наличие асцита, кровохарканье, нарушение ритма сердца, головокружение, синкопе (табл. 12).

Таблица 12 — Основные клинические характеристики пациентов 1 и 2 групп

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)
Наличие боли в груди, %	100	50	61
Одышка, %	100	100	100
Слабость, %	100	72	72
Отеки, %	75	61	64
Асцит, %	37,5	11	17
Кровохарканье, %	37,5	11	17
Нарушение ритма сердца, %	100	46	58
Головокружение, %	50	71	67
Синкопе, %	12,5	18	17

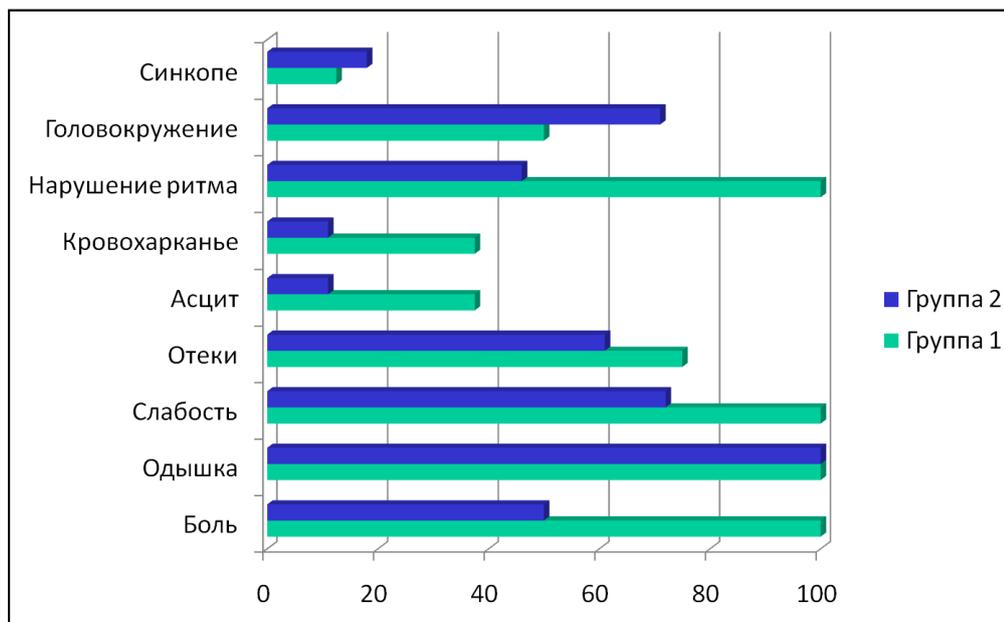


Рисунок 7 — Клинический портрет пациента

Как видно из рисунка 7, одышку отмечали у 100% пациентов. Боль в груди выявлена в 100% случаев у пациентов 1 группы и в 50% случаев — 2 группы. Проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности (периферические отеки, асцит) было больше в 1 группе пациентов, как и эпизодов кровохарканья, жалоб на слабость и нарушения ритма. Среди зарегистрированных нарушений ритма у пациентов выявлены наджелудочковая экстрасистолическая аритмия, желудочковая экстрасистолическая аритмия (до 5 градации по Lown), пароксизмы СВТ, пароксизмы фибрилляции предсердий. У пациентов 1 группы отмечали нарушения ритма более высоких градаций. Однако по жалобам на головокружение и наличие синкопальных состояний в анамнезе преобладали пациенты 2-ой группы.

Критерий Манна Уитни показал наличие достоверного различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 2 по совокупности всех клинических проявлений заболевания.

Для верификации возможных причин типичного ишемического болевого синдрома проводили анализ следующих групп / подгрупп пациентов между собой:

- подгрупп 2А и 2Б;
- группы 1 + подгрупп 2А и 2Б.

По всем изучаемым переменным проводили проверку нормальности распределения данных с использованием теста Шапиро-Уилка и визуальных графических тестов. Использовали параметрические и непараметрические методы. Для сравнения переменных между группами применяли Т-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. При решении важных задач, выводы следует делать на основе не одного, а лучше двух различных критериев. Нами статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$, рассчитанные двумя методами.

Таблица 13 — Сравнение подгрупп 2А и 2Б

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
Средний возраст, лет (диапазон)	49,3 ± 10,0	44,6 ± 12,2	46,9 ± 11,2	0,27
Рост, см (диапазон)	160,5 ± 5,0	165,5 ± 8,8	163 ± 8	0,23
Вес, кг (диапазон)	74,8 ± 18,8	66,7 ± 12,9	70,7 ± 16,3	0,20
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	28,8 ± 6,4	24,3 ± 4,3	26,6 ± 5,8	0,05
Длительность заболевания, лет (диапазон)	5,4 ± 2,7	4,5 ± 2,5	4,9 ± 2,6	0,52
ДБМХ, м (диапазон)	228,4 ± 110,3	346,6 ± 108,4	288 ± 123	0,008
ФК ЛАГ по ВОЗ, n (%)				0,02
I	0 (0)	3 (11)	3 (11)	
II	4 (14)	7 (25)	11 (39)	
III	6 (21)	3 (11)	9 (32)	
IV	4 (14)	1 (4)	5 (18)	
Одышка по Боргу, баллы (диапазон)	6,3 ± 1,6	4,5 ± 1,6	5,4 ± 1,8	0,003

Как видно из таблицы 13, установлено достоверное различие в подгруппах 2А и 2Б между переменными: одышка по Боргу, ДБМХ и ФК ЛАГ.

Таблица 14 — Анализ по биомаркерам между подгруппами пациентов 2А и 2Б

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	Р
Тропонин Т, нг/мл	0,043 ± 0,043	0,015 ± 0,005	0,028 ± 0,033	0,001
BNP, пг/мл	352,7 ± 304,3	137,1 ± 169,1	244,9 ± 271,8	0,003

Как видно из таблицы 14, установлено статистически значимое различие между подгруппами 2А и 2Б по параметрам BNP и Тропонин. Различие установлено как по t-критерию Стьюдента, так и по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Тем самым оба критерия подтверждают друг друга.

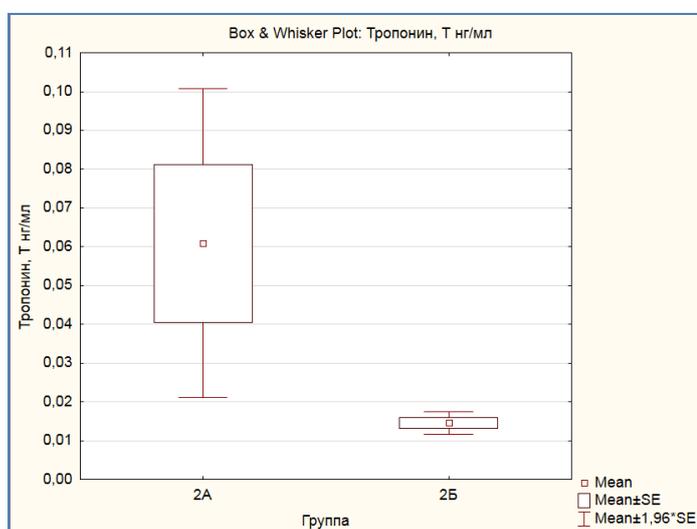


Рисунок 8 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «Тропонин Т» ($p=0,001$)

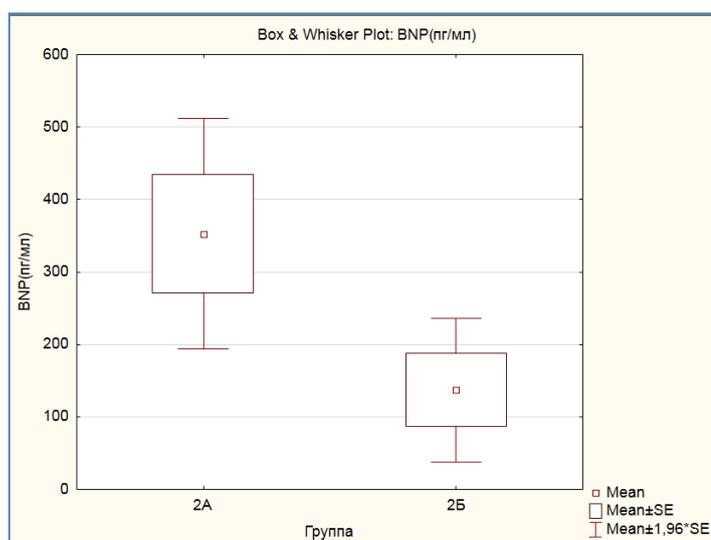
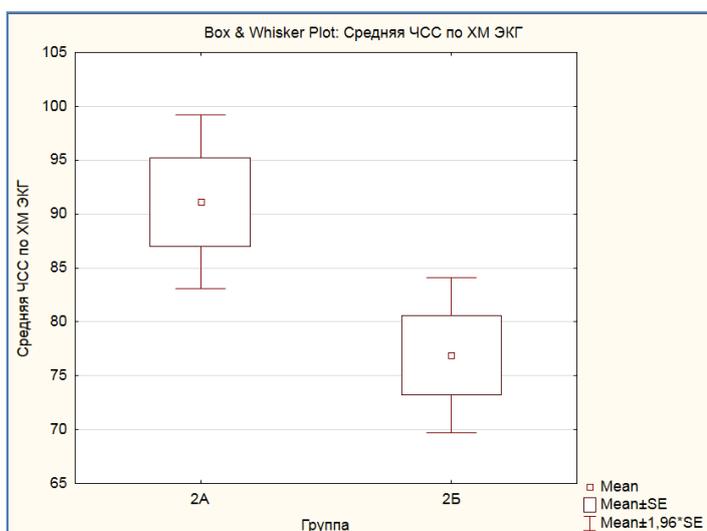
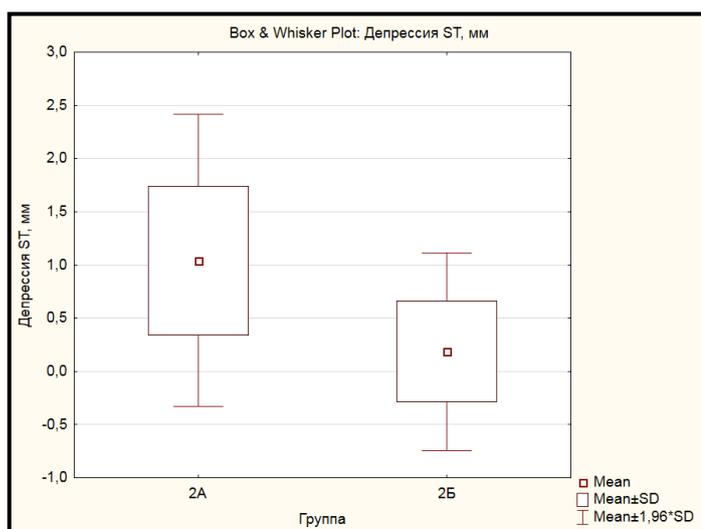


Рисунок 9 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «BNP» ($p<0,005$)

Таблица 15 — Анализ параметров ХМ ЭКГ между подгруппами 2А и 2Б

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
Средняя ЧСС по ХМ ЭКГ	91,1 ± 15,4	77,0 ± 13,8	84,0 ± 16,0	0,02
Суммарная длительность ишемии, мин./сутки	6,9 ± 6,2	0,3 ± 0,7	3,6 ± 5,5	0,0005
Количество эпизодов ишемии, n	2,1 ± 1,7	0,1 ± 0,4	1,1 ± 1,6	0,0003
Величина депрессии сегмента ST, мм	1,04 ± 0,70	0,19 ± 0,47	0,61 ± 0,73	0,0008

Рисунок 10 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами 2А и 2Б по критерию «Средняя ЧСС» ($p < 0,05$)Рисунок 11 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами 2А и 2Б по критерию «Депрессия ST» ($p = 0,0008$)

При сравнении между группами 1+2А и 2Б по критериям ХМ ЭКГ (табл. 15), нами было установлено статистически значимое различие по всем четырем параметрам: средняя ЧСС ($p < 0,05$), суммарная длительность ишемии ($p = 0,0002$), количество эпизодов ишемии ($p = 0,0003$), величина депрессии сегмента ST ($p = 0,0004$).

Таблица 16 — Данные МСКТ 2А и 2Б подгрупп пациентов

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
Ширина луковичи Ао, мм	32,0	32,7	32,4 ± 4,2	0,66
Высота синуса Ао слева, мм	17,9	18,0	17,9 ± 2,8	0,89
Высота синуса Ао справа, мм	17,7	20,1	18,9 ± 3,7	0,09
Высота отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца Ао, мм	11,2	11,4	11,3 ± 3,3	0,54
Диаметр ствола ЛКА, мм	4,2	4,0	4,1 ± 1,1	0,32
Длина ствола ЛКА, мм	10,9	11,3	11,1 ± 4,9	0,82
Угол отхождения ствола ЛКА, градусы	49,4	47,8	48,6 ± 19,7	0,84
Диаметр ствола ЛА, мм	40,2	37,5	38,9 ± 6,9	0,30
Соотношение ЛА/Ао	1,3	1,1	1,2 ± 0,2	0,40

Оба критерия показывают отсутствие статистически значимых различий между подгруппами 2А и 2Б по параметрам, указанным в таблице 16

Таблица 17 — Параметры КПОС 2А и 2Б подгрупп пациентов

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
срДЛА мм рт. ст.	53,6 ± 6,0	51,6 ± 5,9	53 ± 6	0,4
ДЗЛА мм рт. ст.	8,5 ± 2,8	8,2 ± 3,0	8,4 ± 2,9	0,8
ЛСС, дин × сек./см ⁵	1162,4 ± 235,2	914,9 ± 248,7	1040 ± 270	0,02
СИ, л/мин./м ²	1,8 ± 0,3	2,5 ± 0,4	2,1 ± 0,5	0,0006
СВ, л/мин.	3,1 ± 0,3	4,2 ± 0,6	3,6 ± 0,7	0,00004

Для 3-х из пяти параметров установлено достоверное различие ($p < 0,05$) (табл. 17).

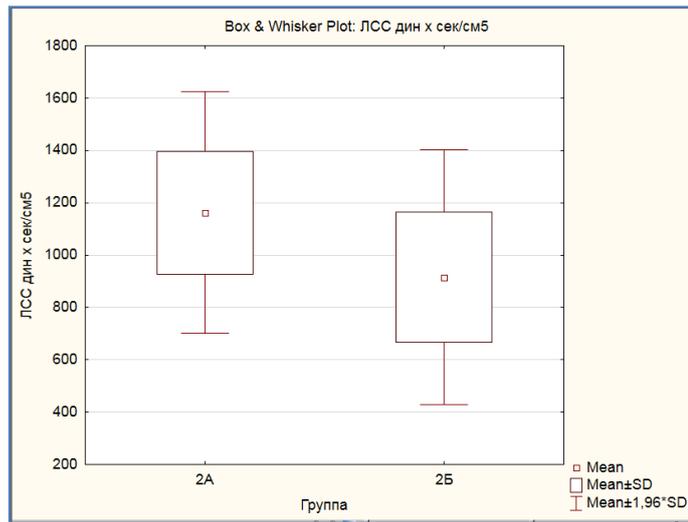


Рисунок 12 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «ЛСС» ($p < 0,05$)

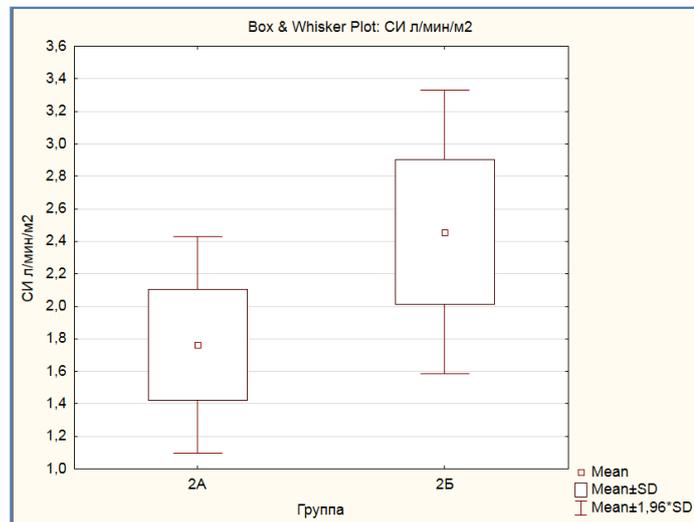


Рисунок 13 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «СИ» ($p < 0,0001$)

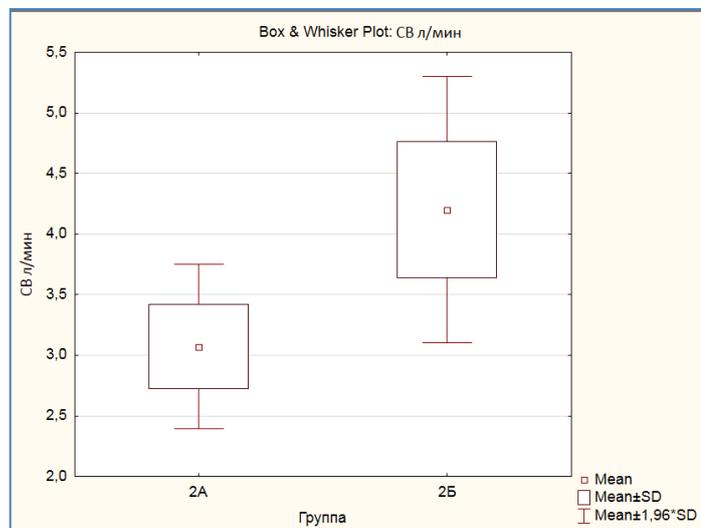


Рисунок 14 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «СВ» ($p < 0,00005$)

Таблица 18 — Параметры ЭХО-КГ (правые отделы сердца) 2А и 2Б подгрупп пациентов

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
ВТПЖ, мм	31 ± 4,3	31,2 ± 4,5	31,4 ± 4,3	0,9
Площадь ПП, см ²	21,4 ± 5,7	17,9 ± 4,1	19,6 ± 5,2	0,07
СДЛА, мм рт.ст.	85,7 ± 16,7	72,6 ± 17,3	79,2 ± 17,9	0,05
ДПП, мм рт.ст.	10,4 ± 2,7	7,6 ± 3,0	9,0 ± 3,2	0,02
TAPSE, мм	14,1 ± 1,4	15,4 ± 1,2	14,7 ± 1,5	0,03
ФАС ПЖ, %	26,0 ± 3,6	27,8 ± 4,1	26,9 ± 3,9	0,4
ФВ ПЖ, %	28,3 ± 6,1	31,8 ± 4,3	30,0 ± 5,5	0,09
Стенка ПЖ, мм	10,1 ± 2,5	5,4 ± 1,1	7,8 ± 3,0	0,00005

Для 3-х из 8-ми параметров (ДПП, TAPSE, стенка ПЖ) установлено статистически значимое различие ($p < 0,05$) (табл. 18).

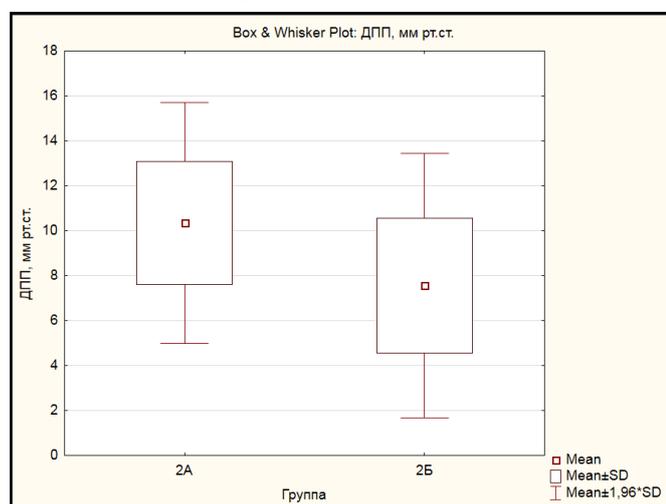


Рисунок 15 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «Стенка ПЖ» ($p < 0,00005$)

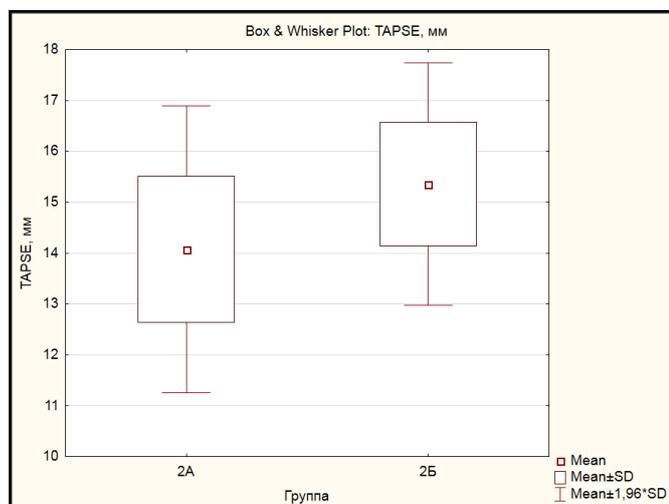


Рисунок 16 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «TAPSE» ($p < 0,05$)

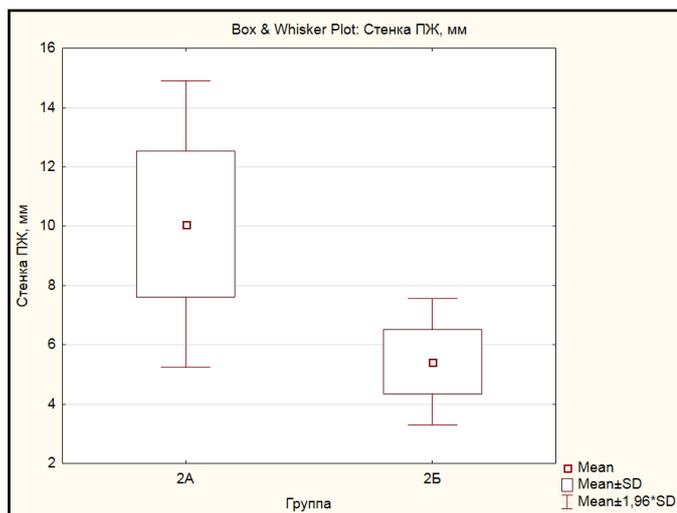


Рисунок 17 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «Стенка ПЖ» ($p < 0,00005$)

Таблица 19 — Для 1 из 7-ми параметров (КДР ЛЖ) установлено статистически значимое различие ($p < 0,05$)

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	P
ТМЖП (диастола), мм	10,1 ± 1,2	9,4 ± 1,3	9,8 ± 1,3	0,1
КДР, мм	37,4 ± 5,4	41,8 ± 5,1	39,6 ± 5,6	0,03
ТЗСЛЖ (диастола), мм	9,5 ± 1,5	8,9 ± 1,6	9,2 ± 1,5	0,3
КДО, мл	62,0 ± 22,2	78,5 ± 22,5	70,3 ± 23,5	0,06
ФВ ЛЖ, %	68,5 ± 6,9	69,5 ± 6,5	69,0 ± 6,4	0,8
ФУ, %	38,1 ± 5,6	38,9 ± 5,4	38,5 ± 5,4	0,7
Скорость в стволе ЛКА, м/с	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,6 ± 0,1	0,17

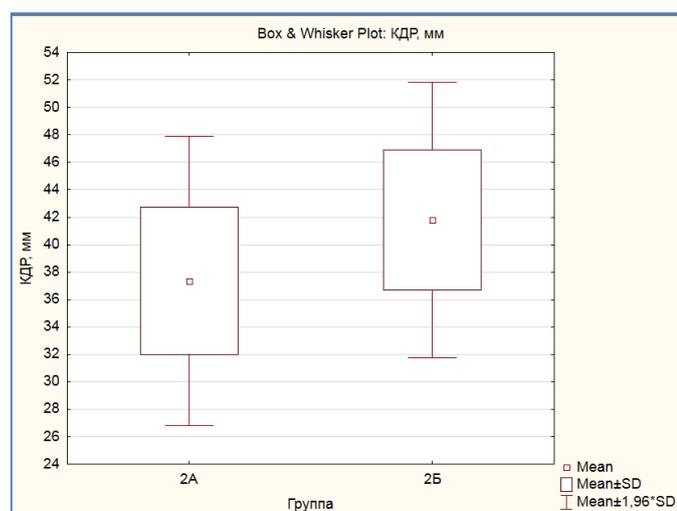


Рисунок 18 — Установлено статистически значимое различие между подгруппами по параметру «КДР» ($p < 0,05$)

ROC-анализ

Нами проведен анализ ROC-кривых. Диагностическую значимость теста определяли по площади под характеристической кривой (ППК). Пороговое значение параметра брали при балансе между чувствительностью и специфичностью (табл. 20).

Таблица 20 — Переменные с высокой диагностической значимостью при дискриминации подгрупп 2А и 2Б

Параметр	ППК	Р	Пороговое значение	Чувствительность и специфичность
СВ л/мин	.957	.000	3.5	87%
Стенка ПЖ, мм	.954	.000	6.5	81%
СИ л/мин/м ²	.885	.000	2	82%
Тропонин Т, нг/мл	.865	.001	0.02	80%
Одышка по Боргу (баллы)	.837	.003	5	75%
BNP, пг/мл	.832	.003	104.5	80%
Д6МХ, м	.806	.008	300	71%
ЛСС дин × сек./см ⁵	.770	.015	1035	71%
ФК ЛАГ	.760	.019	2.5	71%
КДР, мм	.758	.020	39	75%
Средняя ЧСС по ХМ ЭКГ	.755	.022	80	75%
ДПП, мм рт. ст.	.755	.022	9.5	75%
ТАРСЕ, мм	.745	.027	14	62%
СДЛА, мм рт. ст.	.742	.050	76.5	71%
ИМТ, кг/м ²	.714	.054	25.5	65%

Прим.: Р — значимость.

Бинарная логистическая регрессия

Логистическую регрессию вероятности болевого синдрома провели по параметрам, которые выделил ROC-анализ. В модель вошли переменные «СИ», «Стенка ПЖ», «КДР»; достоверность классификации — 100% (табл. 21).

Таблица 21 — Бинарная логистическая регрессия вероятности болевого синдрома по параметрам: СИ, стенка ПЖ, КДР

Параметр	Коэффициент регрессии	Значимость коэффициента регрессии
СИ	-49.8	0.59
Стенка ПЖ	46.7	0.29
КДР	-10.3	0.39
Константа	174.97	0.19

Модель можно представить следующей формулой:

$$\text{logit}(p) = 174.97 - 49.8 \text{ "СИ"} + 46.7 \text{ "Стенка ПЖ"} - 10.3 \text{ "КДР"}, \quad (9)$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

где P — вероятность болевого синдрома.

Далее провели ROC-анализ переменных, которые показали высокую диагностическую значимость при дискриминации группы пациентов с болью и без нее (группа 1+2А и 2Б) (табл. 22).

Также нами проведено определение вероятности болевого синдрома методом бинарной логистической регрессии по параметрам, которые выделил ROC-анализ. Точность классификации — 94%. В модель вошли переменные «СВ» и «Стенка ПЖ» (табл. 23).

Таблица 22 — Переменные с высокой диагностической значимостью при дискриминации группы 1+2А и подгруппы 2Б

Параметр	ППК	P	Пороговое значение	Чувствительность и специфичность
СВ л/мин.	.972	.000	3.5	88%
Стенка ПЖ, мм	.971	.000	6.5	80%
СИ л/мин./м ²	.909	.000	2.05	86%
Тропонин Т, нг/мл	.906	.000	0.02	86%
Одышка по Боргу (баллы)	.872	.000	5.5	77%
ДбМХ, м	.834	.001	282.5	75%
BNP, пг/мл	.834	.001	116.5	80%
ЛСС дин × сек./см ⁵	.828	.001	1086	72%
ТАРСЕ, мм	.810	.002	14.5	73%
ДПП, мм рт. ст.	.805	.002	9.5	77%
ФК ЛАГ	.802	.003	2.5	72%
Средняя ЧСС по ХМ ЭКГ	.791	.004	83.5	72%
Скорость в стволе ЛКА, м/с	.781	.005	0.61	73%
СДЛА, мм рт. ст.	.779	.005	76.5	72%
Площадь ПП, см ²	.776	.006	19.5	72%
КДР, мм	.761	.009	39.5	71%
Соотношение ЛА/Ао	.740	.016	1.195	70%
ФВ ПЖ, %	.722	.026	30.5	65%

Прим.: P — значимость.

Таблица 23 — Бинарная логистическая регрессия вероятности болевого синдрома по параметрам «СВ», «Стенка ПЖ»

Параметр	Коэффициент регрессии	Значимость коэффициента регрессии
СВ	-13.9	0.14
Стенка ПЖ	3.9	0.31
Константа	21.3	0.42

Модель можно представить следующей формулой:

$$\text{logit}(p) = 21.3 - 13.9 \cdot \text{СВ} + 3.9 \cdot \text{Стенка ПЖ}, \quad (10)$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

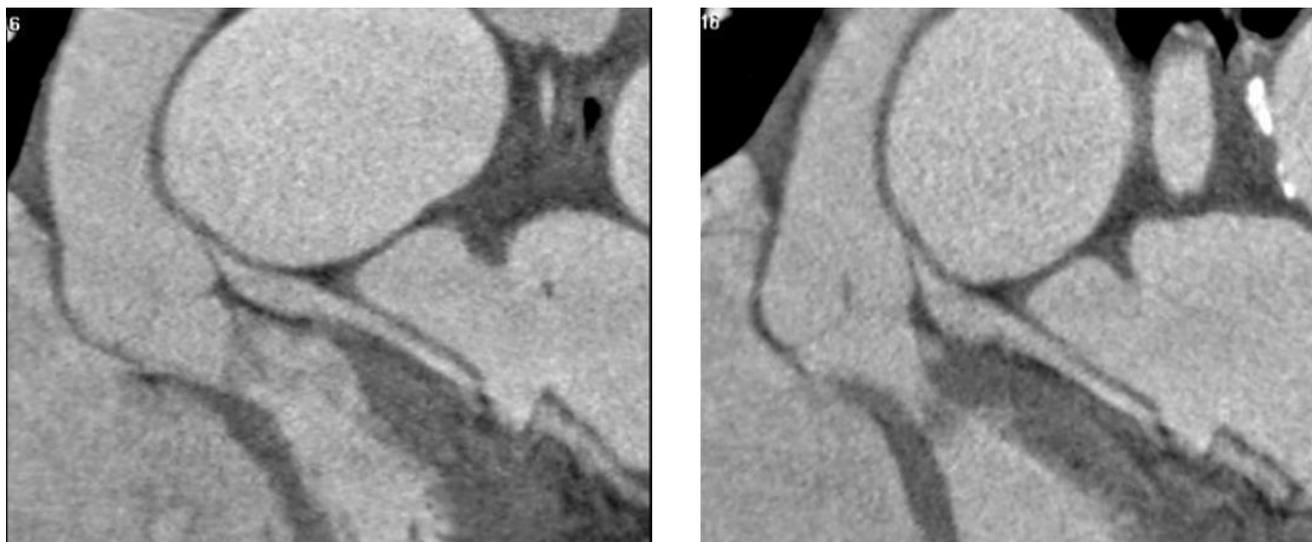
где P — вероятность болевого синдрома.

3.2 Характеристика коронарного русла пациентов разных групп

Коронарный кровоток у пациентов с иЛАГ мы исследовали следующими методами: коронароангиография, МСКТ коронарных артерий с ЭКГ-синхронизацией по стандартной методике с дополнительным определением показателей анатомии ствола ЛКА (угол отхождения ствола ЛКА от аорты, диаметр и длина ствола ЛКА, уровень отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца аорты) и исследование коронарного кровотока в стволе ЛКА методом трансторакальной ЭХО-КГ с опцией оценки коронарного кровотока.

У всех пациентов (N=36) отсутствовало атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Показатель Агатстона (оценка коронарного кальция) менее 100.

У 8 (22,2%) больных выявлена компрессия ствола ЛКА 50% и более. У трех пациентов степень компрессия ствола ЛКА составила 90% и более (рис. 19 А, Б). Прочие коронарные артерии были без значимых особенностей.



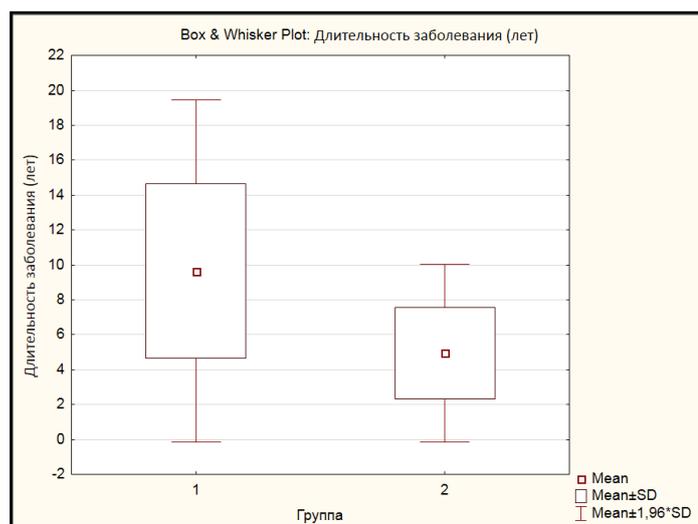
А Б
Рисунок 19— МСКТ. Сдавление ствола ЛКА

Для верификации предикторов развития синдрома сдавления ствола ЛКА провели анализ между собой 1 и 2 групп. По всем изучаемым переменным проводили проверку нормальности распределения данных с использованием теста Шапиро-Уилка и визуальных графических тестов. Использовали параметрические и непараметрические методы. Для сравнения переменных между группами применяли Т-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни. Нами статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, рассчитанные двумя методами.

Анализируемые группы были сопоставимы по возрасту и полу, достоверных различий между ними выявлено не было ($p > 0,05$). В анализируемых группах преобладали женщины (88% — в 1 группе и 96% — во второй группе). Группы были также сопоставимы по антропометрическим показателям ($p > 0,05$; табл. 24). В 1 группе гипертоническая болезнь была у 13% пациентов, во 2 группе — у 32%. Среди зарегистрированных нарушений ритма у пациентов были наджелудочковая экстрасистолическая аритмия, желудочковая экстрасистолическая аритмия (до 5 градации по Lown), пароксизмы СВТ, пароксизмы фибрилляции предсердий. У пациентов 1 группы отмечали нарушения ритма более высоких градаций.

Таблица 24 — Переменные 1 и 2 групп

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
Средний возраст, лет (диапазон)	38,1 ± 13,4	46,9 ± 11,2	45,0 ± 12,1	0,055
Рост, см (диапазон)	165 ± 6	163 ± 8	164 ± 7	0,44
Вес, кг (диапазон)	80,2 ± 25,9	70,7 ± 16,3	72,8 ± 18,9	0,45
ИМТ, кг/м ² (диапазон)	29,2 ± 8,8	26,6 ± 5,8	27,2 ± 6,5	0,32
Длительность заболевания, лет (диапазон)	9,6 ± 5	4,9 ± 2,6	10,8 ± 10,7	0,02
Время от начала заболевания до появления боли, лет (диапазон)	6,4 ± 4,4	2,4 ± 2,0	3,1 ± 1,7	0,001
ДБМХ, м (диапазон)	184 ± 70	288 ± 123	264 ± 120	0,02
ФК ЛАГ по ВОЗ, n (%)				0,03
I	0 (0)	3 (11)	3 (8)	
II	0 (0)	11 (39)	11 (31)	
III	5 (63)	9 (32)	14 (39)	
IV	3 (37)	5 (18)	8 (22)	
Одышка по Боргу, баллы (диапазон)	7,9 ± 1,0	5,4 ± 1,8	6,0 ± 2,0	0,003

Рисунок 20 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Длительность заболевания» ($p < 0,05$)

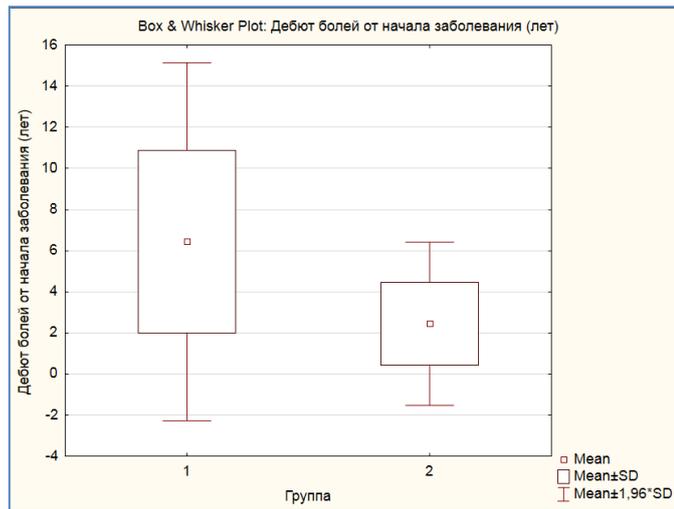


Рисунок 21 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Дебют болей от начала заболевания» ($p=0,001$)

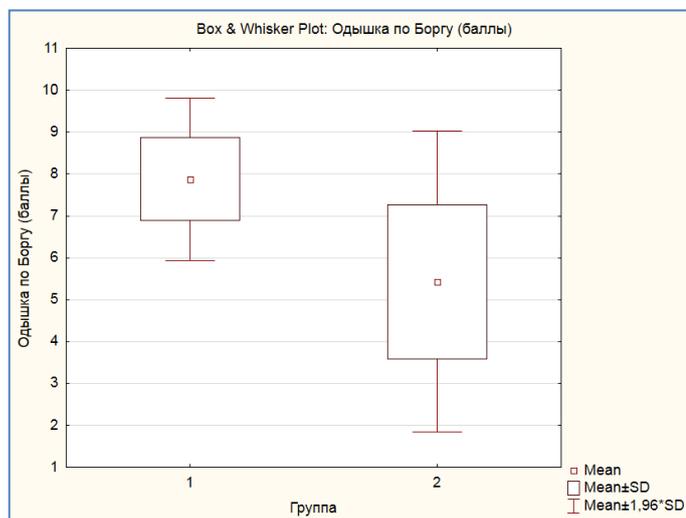


Рисунок 22 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Одышка по Боргу» ($p<0,005$)

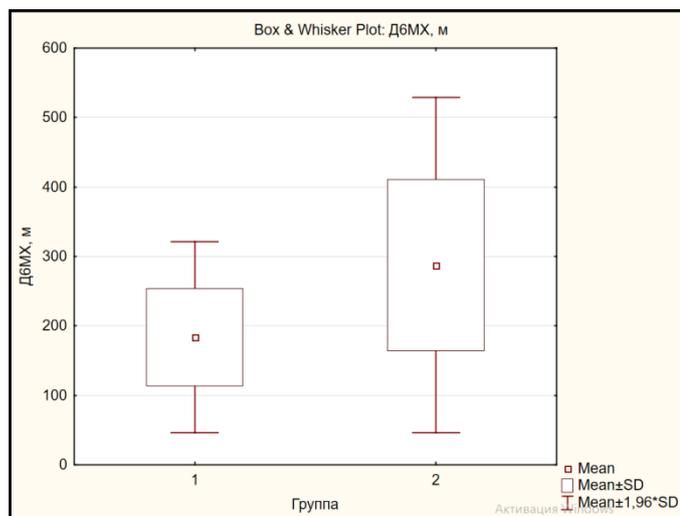


Рисунок 23 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Д6МХ» ($p<0,05$)

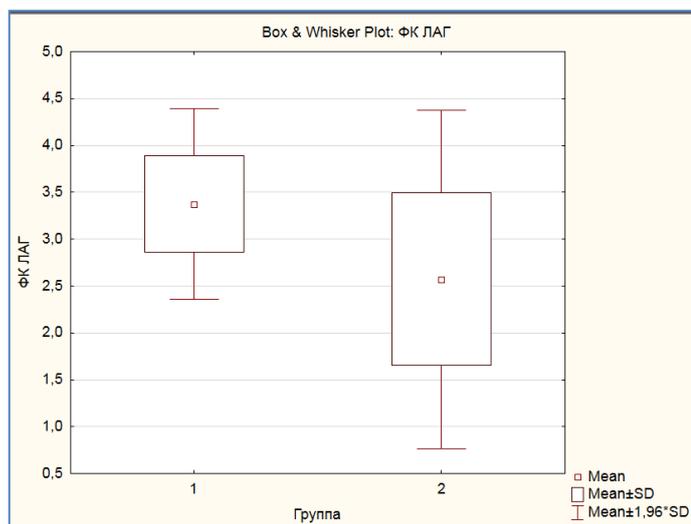


Рисунок 24 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «ФК ЛАГ» ($p < 0,05$)

Таблица 25 — Данные МСКТ в 1 и 2 группах

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
Ширина луковицы Ао, мм	29,0 ± 3,4	32,4 ± 4,2	31,6 ± 4,3	0,03
Высота синуса Ао слева, мм	16,7 ± 2,6	17,9 ± 2,8	17,7 ± 2,8	0,25
Высота синуса Ао справа, мм	19,3 ± 3,2	18,9 ± 3,7	19,0 ± 3,6	0,78
Высота отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца Ао, мм	10,7 ± 2,0	11,3 ± 3,3	11,2 ± 3,1	0,82
Диаметр ствола ЛКА, мм	4,5 ± 1,0	4,1 ± 1,1	4,2 ± 1,1	0,32
Длина ствола ЛКА, мм	11,5 ± 5,7	11,1 ± 4,9	11,2 ± 5,0	0,79
Угол отхождения ствола ЛКА, градусы	25,5 ± 8,7	48,6 ± 19,7	43,5 ± 20,2	0,002
Диаметр ствола ЛА, мм	48,9 ± 8,9	38,9 ± 6,9	41,1 ± 8,4	0,005
Соотношение ЛА/Ао	1,8 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,3 ± 0,3	0,0002

Нами получено достоверное различие между группами 1 и 2 по параметрам «Ширина луковицы Ао», «Угол отхождения ствола ЛКА», «Диаметр ствола ЛА» и «Соотношение ЛА/Ао» (табл. 25).

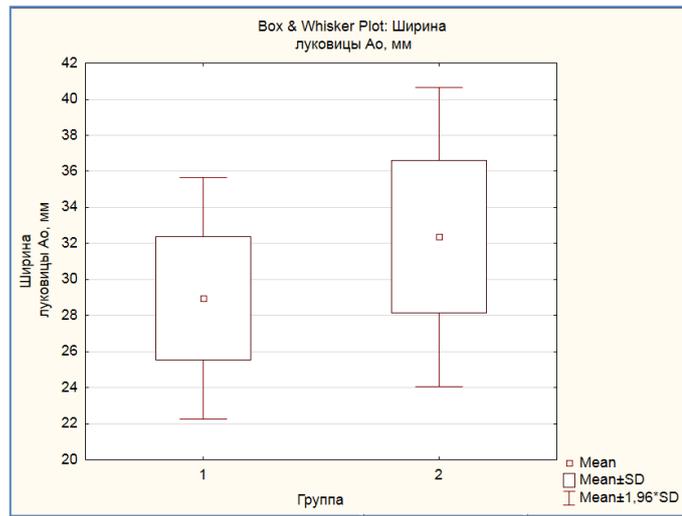


Рисунок 25 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Ширина луковичы Ао» ($p < 0,05$)

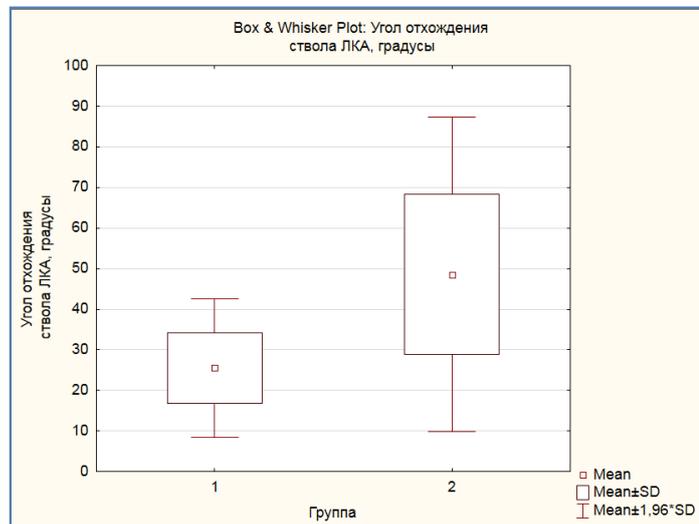


Рисунок 26 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Угол отхождения ствола ЛКА» ($p < 0,005$)

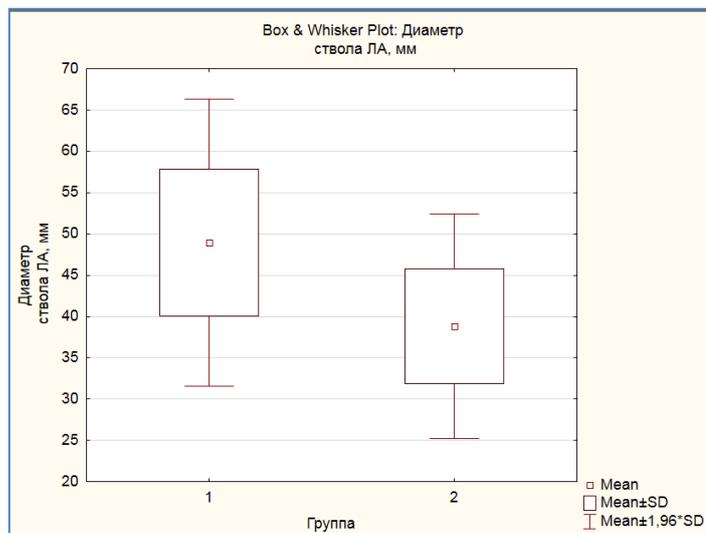


Рисунок 27 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Диаметр ствола ЛА» ($p = 0,005$)

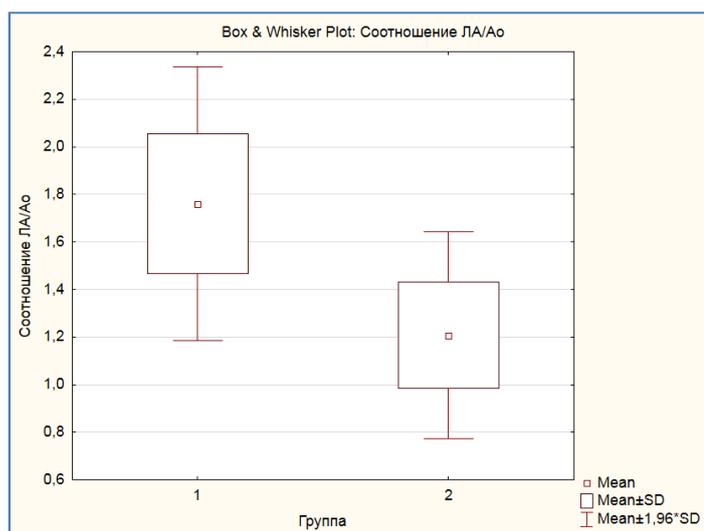


Рисунок 28 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Соотношение ЛА/Ао» ($p < 0,0005$)

Таблица 26 — Биомаркеры в исследуемых 1 и 2 группах

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
Тропонин Т, нг/мл	0,049 ± 0,031	0,028 ± 0,033	0,033 ± 0,033	0,14
BNP, пг/мл	282,4 ± 166,6	244,9 ± 271,8	253,3 ± 250,6	0,16

Нами не получено статистически значимого различия между группами 1 и 2 по параметрам «Тропонин» и «BNP» ($p > 0,05$; табл. 26).

Таблица 27 — Параметры ХМ ЭКГ в исследуемых 1 и 2 группах

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	P
Средняя ЧСС по ХМ ЭКГ	97,8 ± 15,7	84,0 ± 16,0	0,04
Суммарная длительность ишемии, мин./сутки	11,5 ± 10,2	3,6 ± 5,5	0,02
Количество эпизодов ишемии, n	2,8 ± 1,8	1,1 ± 1,6	0,03
Величина депрессии сегмента ST, мм	1,7 ± 0,8	0,6 ± 0,7	0,004

Мы установили статистически значимое различие между группами по параметрам: «Средняя ЧСС» ($p = 0,04$), «Суммарная длительность ишемии» ($p = 0,02$), «Количество эпизодов ишемии» ($p = 0,03$), «Величина депрессии сегмента ST» ($p = 0,004$) (табл. 27).

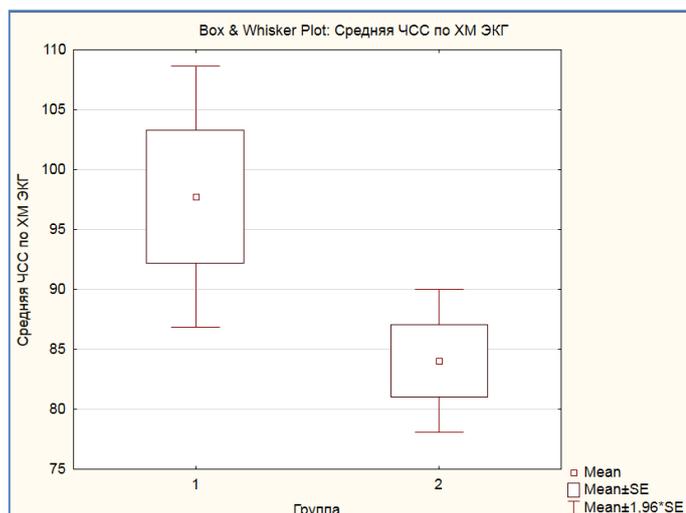


Рисунок 29 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Средняя ЧСС» ($p < 0,05$)

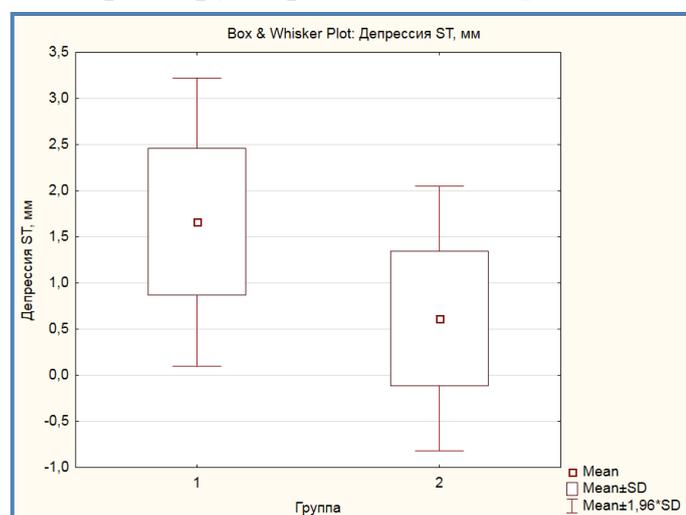


Рисунок 30 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Депрессия ST» ($p < 0,005$)

Таблица 28 — Параметры КПОС в исследуемых 1 и 2 группах

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
срДЛА мм рт. ст.	65 ± 12	53 ± 6	55 ± 9	0,005
ДЗЛА мм рт. ст.	8,5 ± 2,7	8,4 ± 2,9	8,4 ± 2,8	0,9
ЛСС, дин x сек/см ⁵	1490 ± 320	1040 ± 270	1140 ± 335	0,002
СИ, л/мин/м ²	1,6 ± 0,3	2,1 ± 0,5	2,0 ± 0,5	0,01
СВ, л/мин	2,9 ± 0,3	3,6 ± 0,7	3,5 ± 0,7	0,02

Для 4-х из 5-ти параметров (срДЛА, ЛСС, СИ и СВ) установили статистически значимое различие между группами 1 и 2 (табл. 28).

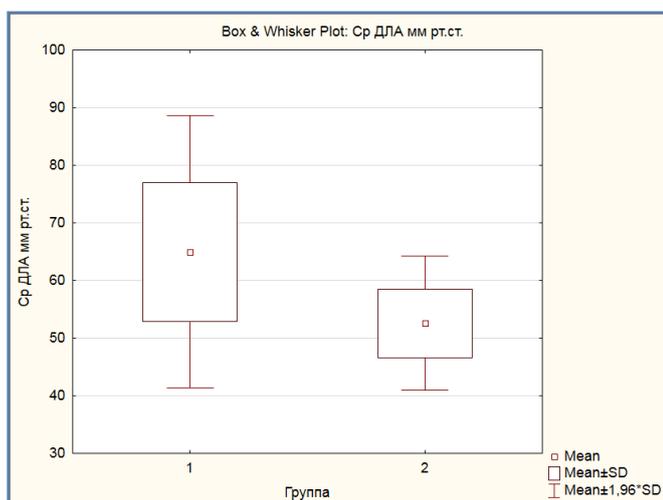


Рисунок 31 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «срДЛА» ($p < 0,005$)

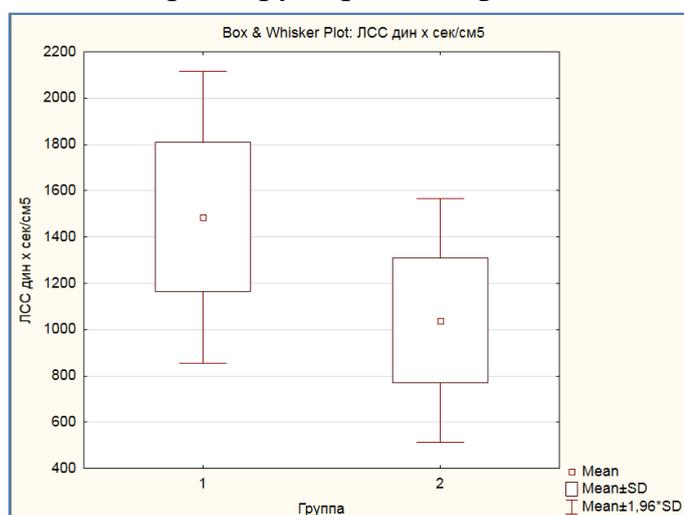


Рисунок 32 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «ЛСС» ($p < 0,005$)

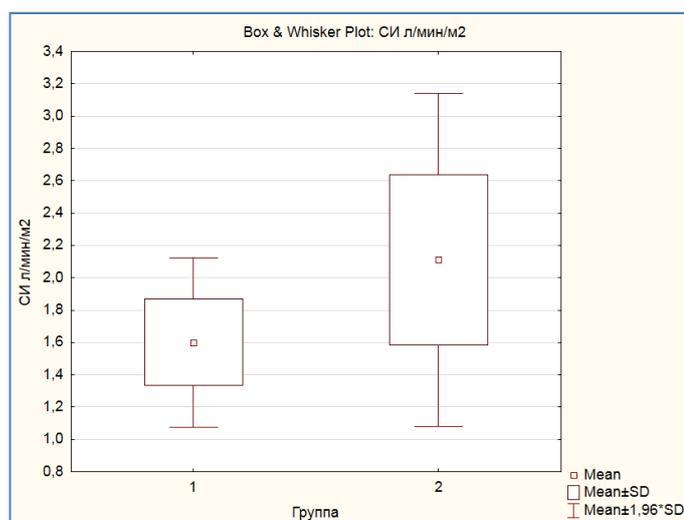


Рисунок 33 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «СИ» ($p < 0,05$)

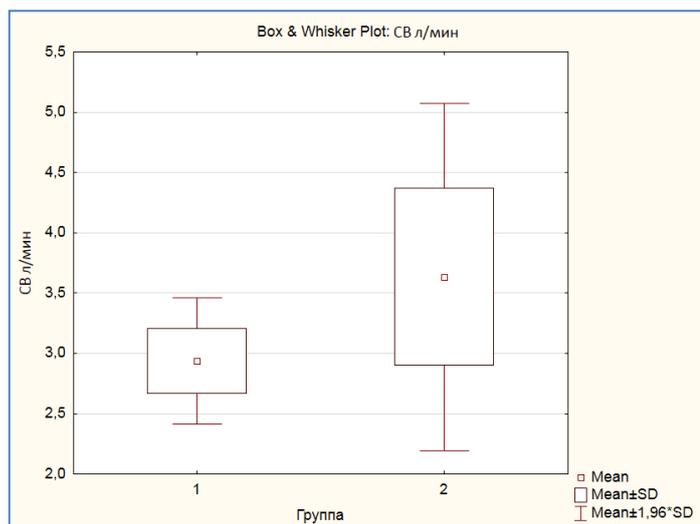


Рисунок 34 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «СВ» ($p < 0,05$)

Три пациента (8% от общей популяции) имели положительный вазореактивный тест, все они с обратимой легочной гипертензией были из 2Б подгруппы.

Таблица 29 — Параметры ЭХО-КГ (правые отделы сердца) в исследуемых группах 1 и 2

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
ВТПЖ, мм	37,5 ± 5,2	31,4 ± 4,3	32,7 ± 5,1	0,02
Площадь ПП, см ²	30,6 ± 10,3	19,6 ± 5,2	22,1 ± 8,0	0,003
СДЛА, мм рт. ст.	95,5 ± 19	79,2 ± 17,9	82,8 ± 19,2	0,03
ДПП, мм рт. ст.	12,9 ± 3,0	9,0 ± 3,2	9,8 ± 3,5	0,01
TAPSE, мм	12,6 ± 1,4	14,7 ± 1,5	14,3 ± 1,7	0,003
ФАС ПЖ, %	23,3 ± 2,5	26,9 ± 3,9	26,1 ± 3,9	0,02
ФВ ПЖ, %	25,6 ± 4,8	30,0 ± 5,5	29,1 ± 5,6	0,07
Стенка ПЖ, мм	11,6 ± 3,2	7,8 ± 3,0	8,6 ± 3,4	0,01

Для 7-ми из 8-ми параметров установили статистически достоверное различие между группами 1 и 2 (табл. 29). Различия установили как по t-критерию Стьюдента, так и по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Тем самым оба критерия подтверждают друг друга.

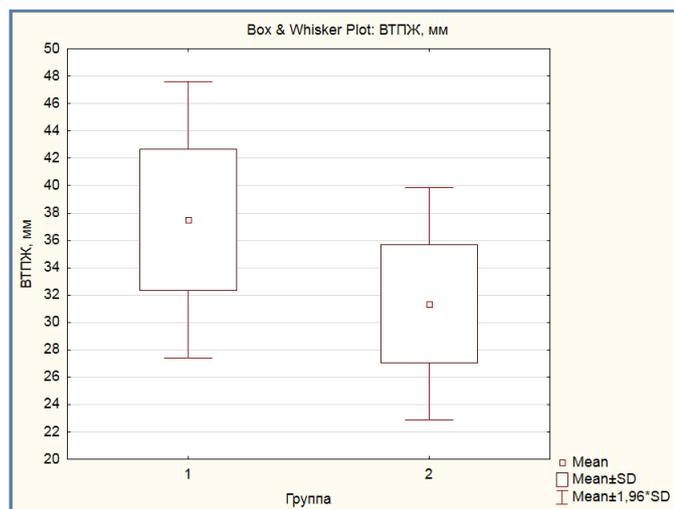


Рисунок 35 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «ВТПЖ» ($p < 0,05$)

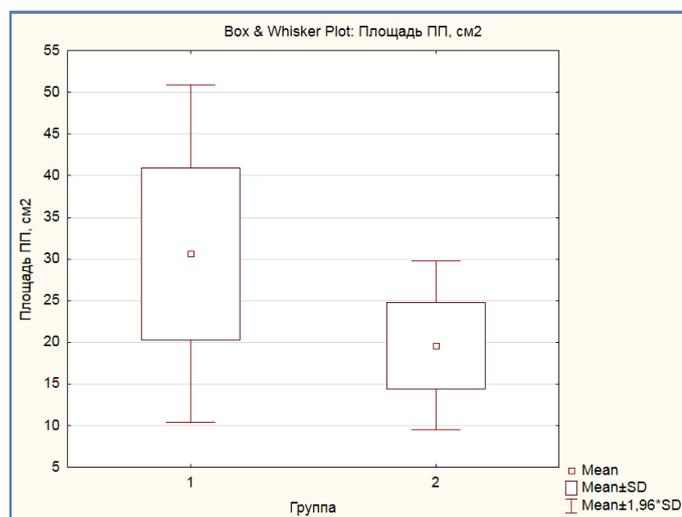


Рисунок 36 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Площадь ПП» ($p < 0,0005$)

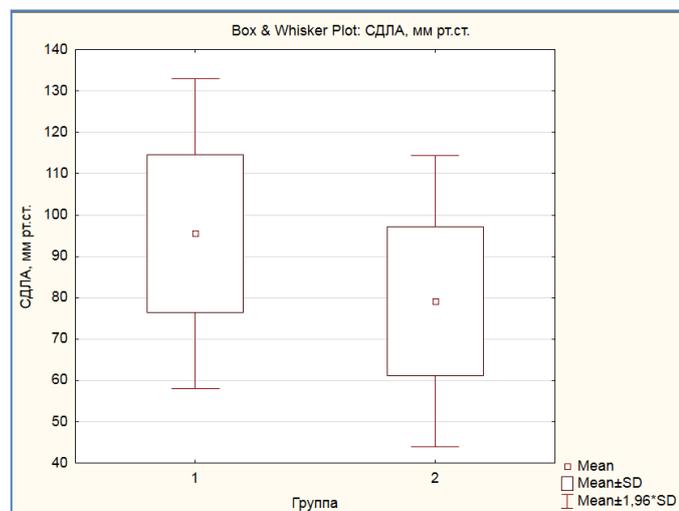


Рисунок 37 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «СДЛА» ($p < 0,05$)

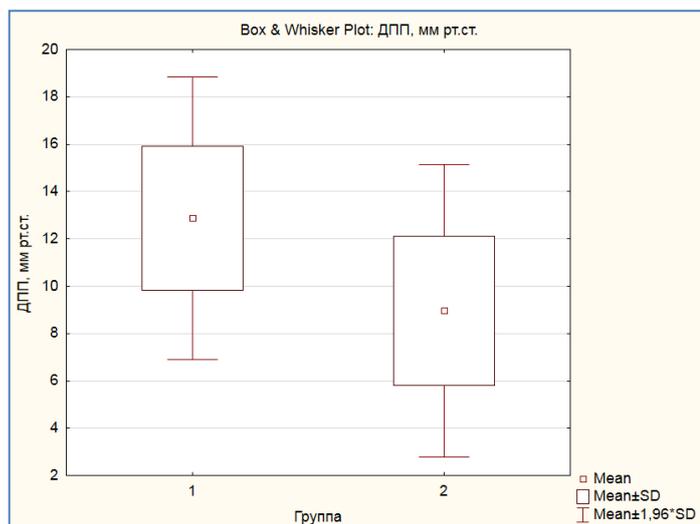


Рисунок 38 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «ДПП» ($p < 0,05$)

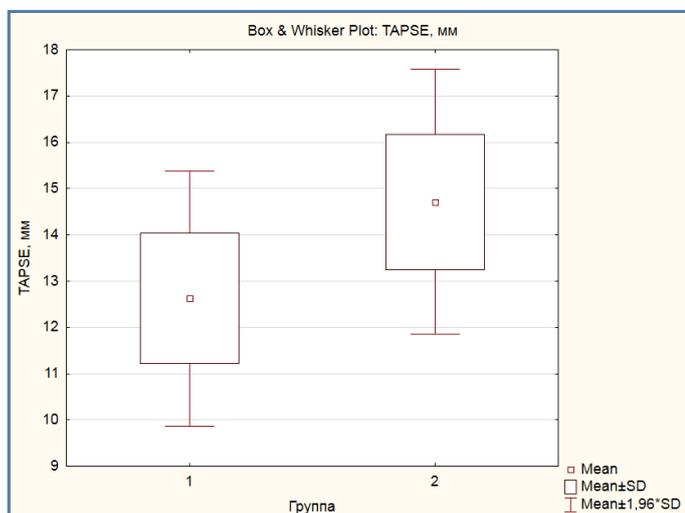


Рисунок 39 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «TAPSE» ($p < 0,005$)

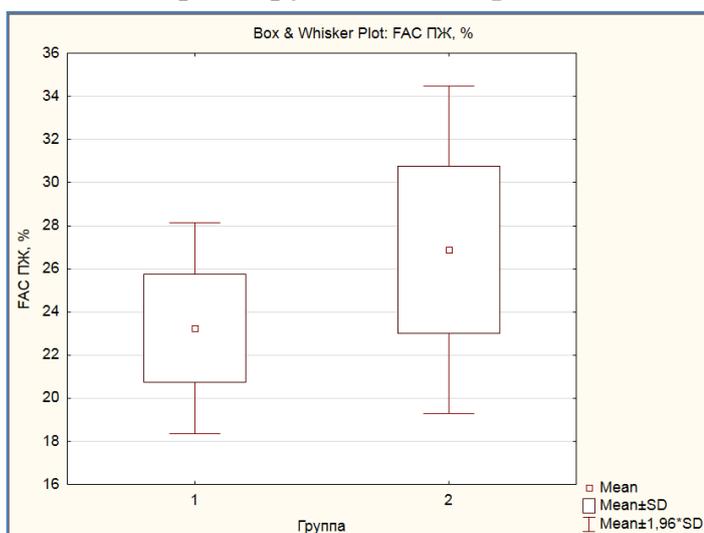


Рисунок 40 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «FAC ПЖ» ($p < 0,05$)

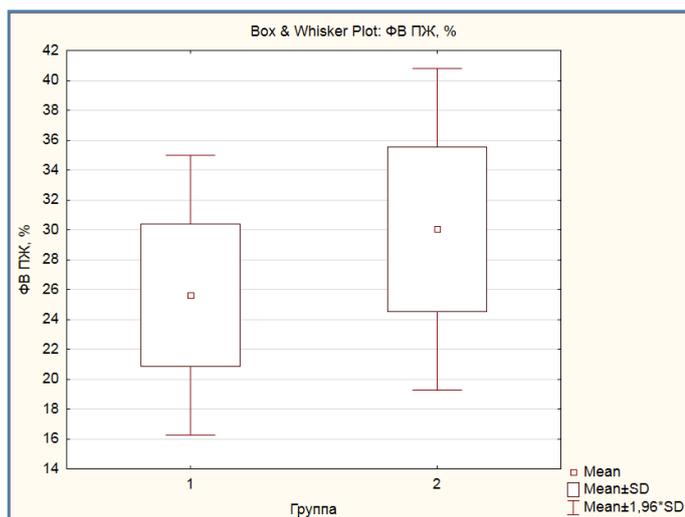


Рисунок 41 — Не установлено статистически значимого различия между группами по параметру «ФВ ПЖ» ($p=0,07$)

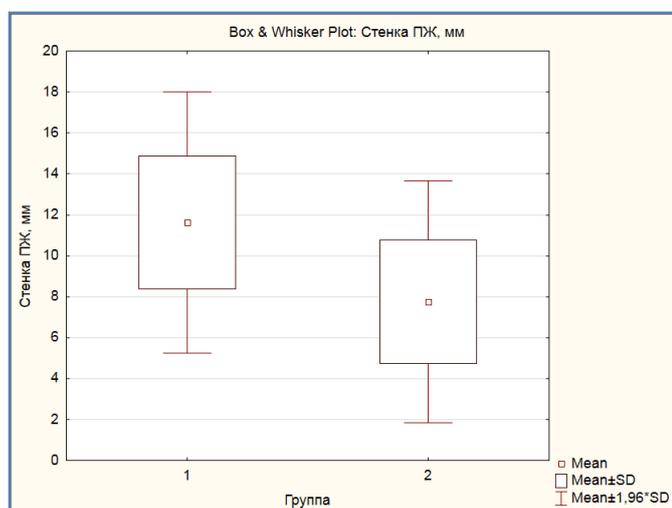


Рисунок 42 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Стенка ПЖ» ($p<0,05$)

Таблица 30 — Для 1 из 7-ми параметров (Скорость в стволе ЛКА) установлено статистически значимое различие ($p=0,00002$)

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
ТМЖП (диастола), мм	9,8 ± 1,0	9,8 ± 1,3	9,8 ± 1,2	1,0
КДР, мм	36,4 ± 7,2	39,6 ± 5,6	38,9 ± 6,0	0,2
ТЗСЛЖ (диастола), мм	8,9 ± 1,1	9,2 ± 1,5	9,1 ± 1,4	0,6
КДО, мл	69,6 ± 30,6	70,3 ± 23,5	70,1 ± 24,8	0,95
ФВ ЛЖ, %	71,6 ± 6,1	69,0 ± 6,4	69,6 ± 6,4	0,2
ФУ, %	40,4 ± 4,9	38,5 ± 5,4	38,9 ± 5,3	0,4
Скорость в стволе ЛКА, м/с	1,4 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,4	0,00002

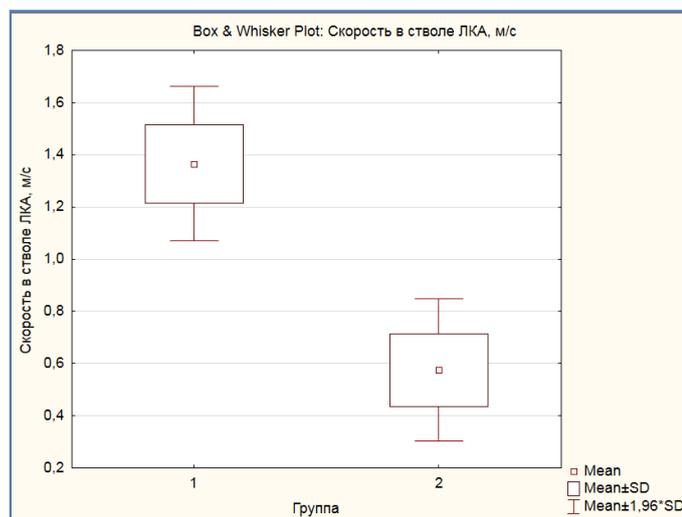


Рисунок 43 — Установлено статистически значимое различие между группами по параметру «Скорость в стволе ЛКА» ($p=0,00002$)

3.3 Прогнозирование наличия синдрома сдавления ствола левой коронарной артерии у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией

С целью прогнозирования наличия синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ нами проведен ROC-анализ, диагностическую значимость теста определяли по площади под характеристической кривой (ППК). Пороговое значение параметра брали при балансе между чувствительностью и специфичностью.

Проводили анализ переменных 1 и 2 групп пациентов.

ROC-анализ указывает на высокую степень дискриминации значений параметра «Скорость в стволе ЛКА» у пациентов со стенозом ствола ЛКА по сравнению с группой без стеноза ствола ЛКА; значение ППК равно 1. Пороговое значение «Скорость в стволе ЛКА» равно 1 м/с при соответствующем балансе между чувствительностью и специфичностью на уровне 100% (табл. 31).

Таблица 31 — Переменные с высокой диагностической значимостью при дискриминации 1 и 2 групп

Параметр	ППК	P	Пороговое значение	Чувствительность и специфичность
Скорость в стволе ЛКА, м/с	1.000	.000	1	100%
Соотношение ЛА/Ао	.935	.000	1.355	84%
Дебют болей от начала заболевания, лет	.897	.001	3	78%
Угол отхождения ствола ЛКА, градусы	.862	.002	33	75%
ЛСС, дин х сек/см ⁵	.862	.002	1209	75%
Площадь ПП, см ²	.853	.003	23.5	76%
ТАРСЕ, мм	.846	.003	13.5	80%
срДЛА, мм рт.ст.	.830	.005	57.5	75%
Диаметр ствола ЛА, мм	.806	.005	42.9	75%
Стенка ПЖ, мм	.797	.011	9.5	71%
ДПП, мм рт.ст.	.795	.012	11.5	66%
СИ, л/мин/м ²	.790	.013	1.75	70%
ВТПЖ, мм	.786	.015	34	70%
СВ, л/мин	.783	.016	3	72%
ДбМХ, м	.781	.017	237.5	72%
Длительность заболевания, лет	.777	.018	7	80%
ФАС ПЖ, %	.768	.022	24	70%
СДЛА, мм рт.ст.	.757	.029	84.5	64%
Средняя ЧСС по ХМ ЭКГ	.737	.044	93	72%

Прим.: ППК — площадь под характеристической кривой; P — значимость.

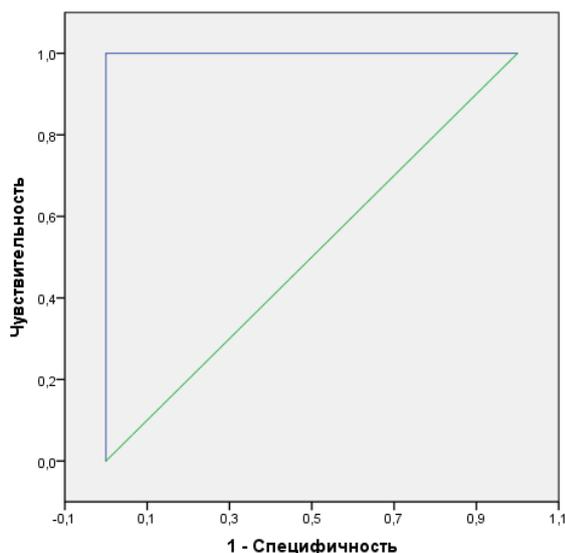


Рисунок 44 — ROC — кривая для параметра «Скорость в стволе ЛКА»

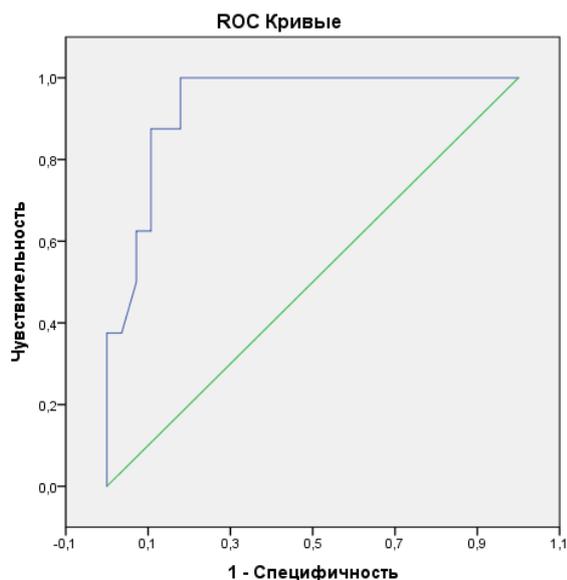


Рисунок 45 — ROC — кривая для параметра «Соотношение ЛА/Ао»

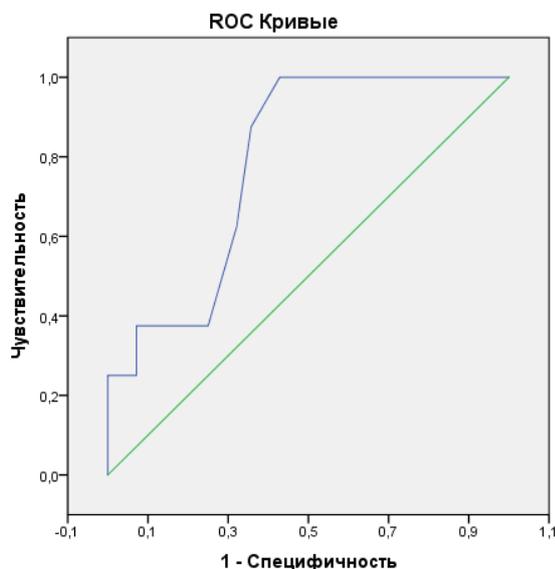


Рисунок 46 — ROC — кривая для параметра «ВТПЖ»

Бинарную логистическую регрессию использовали, чтобы найти наиболее подходящую предсказательную модель для описания взаимосвязи между стенозом ствола ЛКА и интересующими характеристиками. Модель позволяет оценить вероятность наличия стеноза на основе наблюдаемых характеристик. Модель, построенная на единственном параметре «Скорость в стволе ЛКА» (табл. 32), имела 100%-ую точность классификации, но коэффициент регрессии не статистически значим.

Таблица 32 — Бинарная логистическая регрессия вероятности синдрома сдавления ствола ЛКА по параметру «Скорость в стволе ЛКА»

Параметр	Коэффициент регрессии	Значимость коэффициента регрессии
Скорость в стволе ЛКА, мс	-140.63	0.29
Константа	152.47	0.39

Модель можно представить следующей формулой:

$$\text{logit}(p) = 152.47 - 140.63 \text{ "Скорость в стволе ЛКА"}, \quad (11)$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

где P — вероятность обнаружения стеноза.

Нами была построена еще одна предсказательная модель. Логистическая регрессия определяет два значимых параметра для построения модели: «Соотношение ЛА/Ао» и «ВТПЖ» (табл. 33). Модель, построенная при использовании этих параметров, имела точность классификации 94%.

Таблица 33 — Бинарная логистическая регрессия вероятности синдрома сдавления ствола ЛКА по параметрам: соотношение ЛА/Ао и ВТПЖ

Параметр	Коэффициент регрессии	Значимость коэффициента регрессии
Соотношение ЛА/Ао	-9.26	0.016
ВТПЖ, мм	-0.58	0.104
Константа	35.03	0.039

Модель можно представить следующей формулой:

$$\text{logit}(p) = 35.03 - 9.26 \text{ "Соотношение ЛА/Ао"} - 0.58 \text{ "ВТПЖ"}, \quad (12)$$

$$P = \frac{1}{1 + e^{-\text{logit}(p)}}$$

где P — вероятность обнаружения стеноза.

3.4 Хроническое миокардиальное повреждение при идиопатической легочной артериальной гипертензии

В данной научной работе мы определяли уровень высокочувствительного тропонина Т (сТп) всем пациентам с иЛАГ. Для исключения острого миокардиального повреждения проводили исследование сТп повторно с интервалом в 6-12 часов при его исходном повышении (повышенная концентрация сТп — это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили). Диагностически значимым считали повышение сТп $\geq 30\%$ от исходного, что являлось критерием исключения.

Таблица 34 — Значение высокочувствительного Тропонина Т во всех исследовательских группах

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=36)
Тропонин Т, нг/мл	0,049 ± 0,031	0,028 ± 0,033	0,043 ± 0,043	0,015 ± 0,005	0,033 ± 0,033

У пациентов с иЛАГ имеется субпороговое повышение высокочувствительного тропонина Т, что подтверждает возможность наличия у этой когорты пациентов хронического повреждения миокарда (табл. 34).

Мы проводили анализ по критерию сТп следующих групп / подгрупп пациентов между собой:

- группа 1 и группа 2 (табл. 35);
- подгруппа 2А и подгруппа 2Б (табл. 36);
- группа 1 + подгруппа 2А и подгруппа 2Б (табл. 37).

Таблица 35 — Сравнение между группами 1 и 2 по показателю сТп

Характеристика	1 группа (N=8)	2 группа (N=28)	Все (N=36)	P
Тропонин Т, нг/мл	0,049 ± 0,031	0,028 ± 0,033	0,033 ± 0,033	0,14

Таблица 36 — Сравнение между подгруппами 2А и 2Б по показателю сТп

Характеристика	2А подгруппа (N=14)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=28)	Р
Тропонин Т, нг/мл	0,043 ± 0,043	0,015 ± 0,005	0,028 ± 0,033	0,001

Таблица 37 — Сравнение между группами 1 + 2А и подгруппой 2Б по показателю сТп

Характеристика	1 + 2А подгруппа (N=22)	2Б подгруппа (N=14)	Все (N=36)	Р
Тропонин Т, нг/мл	0,045 ± 0,038	0,015 ± 0,005	0,033 ± 0,033	0,00005

Наиболее статистически значимое различие установили по критерию сТп между группами 1 + 2А (все пациенты с болью) и подгруппой 2Б (все пациенты без боли); ($p=0,00005$).

Нами проведен корреляционный анализ показателя «Тропонин» от других исследуемых переменных. При выявлении корреляционных связей между переменными применяли ранговый коэффициент корреляции Спирмена.

При интерпретации полученных результатов нами была принята (условно) следующая классификация силы корреляции, в зависимости от значения коэффициента корреляции: до 0,2 — очень слабая; до 0,5 — слабая корреляция; до 0,7 — средняя корреляция; до 0,9 — высокая корреляция; 0,9 и более — очень высокая корреляция.

Значимые корреляционные связи представлены в таблице 38.

Таблица 38 — Корреляционный анализ по показателю Тропонин Т

Характеристика	Тропонин, Т нг/мл
Длительность заболевания	$r - 0,6$
Выраженность одышки (по Боргу)	$r - 0,6$
Повышение срДЛА	$r - 0,6$
Повышение ЛСС	$r - 0,7$
Снижение СВ	$r - 0,6$
Снижение СИ	$r - 0,7$
Суммарная длительность ишемии	$r - 0,6$
Количество эпизодов ишемии	$r - 0,6$
Величина депрессии сегмента ST	$r - 0,7$
Выраженность гипертрофии ПЖ	$r - 0,7$

Прим.: r — коэффициент корреляции по Спирмену.

Таким образом, выявлены клиничко-анатомических особенности коронарного кровотока у пациентов с иЛАГ, предикторы развития синдрома сдавления ствола ЛКА и причины ишемического болевого синдрома.

Глава 4.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Термин «легочная гипертензия» объединяет группу заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, что в итоге приводит к правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [7; 17].

ЛГ относится к числу редких заболеваний, тем не менее, эта патология привлекает внимание медицинского сообщества, так как приводит к инвалидизации и смерти больных в очень короткие сроки после появления первых симптомов. Успех лечения ЛГ зависит от ее своевременной диагностики. Необходимо как можно скорее не только установить сам факт повышенного давления в системе легочной артерии, но и определить форму ЛГ и возможные ее осложнения для проведения необходимого лечения.

Среди всех форм ЛГ особый интерес для изучения представляет иЛАГ, характеризующаяся быстрым прогрессированием и неблагоприятным прогнозом.

Среди жалоб пациентов с иЛАГ, отдельно стоит выделить боль ангинозного характера, что может маскировать ИБС и даже острый инфаркт миокарда. У некоторых пациентов отмечаются приступы стенокардии [1; 55]. Анализ жалоб 53% пациентов с иЛАГ с болью в грудной клетке продемонстрировал, что у 12% пациентов отмечались типичные приступы стенокардии [12]. В случае наличия стенокардии у пациента с легочной гипертензией, синдром сдавления ствола ЛКА следует рассматривать в дифференциальном диагнозе.

Наряду со стенокардией, компрессия ствола ЛКА может стать причиной осложнений тяжелой ишемии миокарда, таких как инфаркт миокарда [23], аритмия и, в конечном итоге, внезапная смерть [34; 47; 65]. Среди всех смертей пациентов с ЛАГ на долю внезапной смерти приходится > 25% [109], некоторые из этих событий могут быть связаны с компрессией ствола ЛКА, что является потенциально корригируемым осложнением [74].

Актуальность темы исследования подчеркивает недостаточная освещенность в литературе данных о распространенности синдрома сдавления ствола ЛКА, предикторах его развития, причинах болевого синдрома у пациентов с иЛАГ. Отсутствуют диагностические подходы при синдроме сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ.

Целью нашего исследования явилось изучение клинико-анатомических особенностей коронарного кровотока у пациентов с иЛАГ.

В задачи исследования вошли поиск причин формирования типичного ишемического болевого синдрома у пациентов с иЛАГ; комплексный анализ клинико-инструментальных данных у пациентов с иЛАГ в зависимости от наличия или отсутствия синдрома сдавления ствола ЛКА; построение прогностической модели развития синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ, используя данные неинвазивных методов исследования; выявление факта наличия хронического миокардиального повреждения у пациентов с иЛАГ и предикторов его развития.

В группу анализа вошли пациенты с верифицированным диагнозом «идиопатическая легочная артериальная гипертензия» (N=36).

Всем пациентам проводили: сбор анамнеза, физикальное обследование, лабораторные тесты, неинвазивную и инвазивную диагностику. Среди неинвазивных методов обследования пациентов мы делали акцент на ЭХО-КГ (подробный анализ правых отделов сердца и скорости коронарного кровотока в стволе ЛКА), ХМ ЭКГ (выявление признаков ишемии миокарда) и МСКТ (подробный анализ анатомии ствола ЛКА).

Общая группа пациентов с иЛАГ (N=36) на основании наличия или отсутствия синдрома сдавления ствола ЛКА была разделена на две:

- группа 1 — пациенты со стенозом ствола ЛКА (N=8);
- группа 2 — пациенты без стеноза ствола ЛКА (N=28).

Далее 2 группа была разделена на подгруппы 2А и 2Б. В основе деления — наличие или отсутствие типичного ишемического болевого синдрома:

- подгруппа 2А — наличие болевого синдрома (N=14);

– подгруппа 2Б — отсутствие болевого синдрома (N=14).

С целью решения **первой поставленной задачи** мы проводили анализ следующих групп / подгрупп пациентов между собой:

- подгруппа 2А и подгруппа 2Б;
- группа 1 + подгруппа 2А и подгруппа 2Б.

По всем изучаемым переменным проводили проверку нормальности распределения данных с использованием теста Шапиро-Уилка и визуальных графических тестов. Использовали параметрические и непараметрические методы (Т-критерий Стьюдента и U-критерий Манна-Уитни). Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$, рассчитанные двумя методами.

Помимо известных симптомов иЛАГ, таких как одышка, снижение толерантности к физической нагрузке, цианоз, сердцебиение, обмороки и периферические отеки, боль в груди, иногда неотличимая от классической стенокардии, встречается у 7–29% пациентов [48]. Хотя перечисленные симптомы обычно объясняют усилением метаболических потребностей перегруженного и гипертрофированного ПЖ, недавние исследования и клинические наблюдения показали, что внешнее сдавление ствола ЛКА расширенным стволом ЛА может вызвать стенокардию у пациентов с иЛАГ. Сообщения об этой причинной связи между расширенной ЛА и сдавлением ствола ЛКА в последнее время стали появляться чаще [48]. При сдавлении ствола ЛКА ангинозные приступы отмечаются у 41% пациентов с ЛАГ [89].

В возникновении грудной боли могут играть следующие факторы [12]:

- уменьшение сердечного выброса и снижение давления в коронарных артериях, особенно при физической нагрузке, когда минутный объем сердца увеличивается неадекватно нагрузке;
- выраженная гипертрофия правого желудочка с развитием относительной коронарной недостаточности за счет низкого минутного объема и повышенных потребностей миокарда в кислороде, а также относительно слабого развития коронарных коллатералей;
- перерастяжение легочной артерии в связи с выраженной ЛГ.

Мы брали в анализ типичный ишемический болевой синдром (типичную стенокардию) в соответствии с клинической классификацией болей в груди (Diamond A. G., 1983).

Во время развития транзиторной ишемии миокарда развивается следующая последовательность событий: нарушение перфузии миокарда, нарушение сократимости участков миокарда, изменение потенциала действия клеток сердечной мышцы, боль. Проявления ишемии могут быть выявлены с помощью разных методов — ЭКГ, эхокардиографии, компьютерной томографии, сцинтиграфии миокарда. Не у всех больных можно увидеть все нарушения. Вследствие этого чувствительность методов функциональной диагностики никогда не достигает 100%.

Методы диагностики транзиторной ишемии делятся на две группы:

- 1) провокационные пробы;
- 2) наблюдение спонтанно возникшей ишемии.

Спровоцировать появление ишемии миокарда можно с помощью нагрузки (велозергометрия или тредмил-тест), с помощью учащающей стимуляции сердца (чрезпищеводное ЭФИ — ишемический тест), введения фармпрепаратов и некоторых других воздействий (холодовые, психоэмоциональные пробы).

Достоинством провокационных проб является возможность применения разных методик регистрации ишемии — от ЭКГ и ЭХО-КГ до компьютерной томографии и сцинтиграфии миокарда.

Одним из недостатков провокационных методик является потенциальная опасность для пациента.

Наиболее часто используются нагрузочные пробы. Однако доля больных, у которых нагрузочные пробы противопоказаны, доходит до 20–35%.

Наблюдение спонтанно возникшей ишемии чаще всего осуществляется с помощью холтеровского мониторирования — записи ЭКГ в условиях повседневной жизнедеятельности с помощью носимых регистраторов [60]. Преимуществами ХМ ЭКГ являются отсутствие противопоказаний и осложнений.

В нашем исследовании мы верифицировали ишемию миокарда у пациентов с иЛАГ на выявление признаков транзиторной ишемии миокарда с помощью ХМ ЭКГ.

В анализ были взяты данные о средней ЧСС за период ХМ ЭКГ, суммарном количестве, суммарной продолжительности и выраженности эпизодов ишемии миокарда. Выраженность ишемии миокарда определяли по максимальному уровню депрессии сегмента ST. При выявлении специфических для ишемии миокарда изменений ЭКГ, анализировали их сочетание с клинической картиной.

При сравнении между подгруппами 2А и 2Б по критериям ХМ ЭКГ нами было установлено статистически значимое различие по всем четырем параметрам: «Средняя ЧСС» ($p < 0,05$), «Суммарная длительность ишемии» ($p = 0,0005$), «Количество эпизодов ишемии» ($p = 0,0003$), «Величина депрессии сегмента ST» ($p = 0,0008$).

При сравнении между группами 1+2А и 2Б по критериям ХМ ЭКГ нами также установлено статистически значимое различие по всем четырем параметрам: «Средняя ЧСС» ($p < 0,05$), «Суммарная длительность ишемии» ($p = 0,0002$), «Количество эпизодов ишемии» ($p = 0,0003$), «Величина депрессии сегмента ST» ($p = 0,0004$). Это свидетельствует о том, что у пациентов с иЛАГ имеется типичная ишемическая боль, зачастую в отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий.

Факт наличия хронической ишемии миокарда подтверждается субпороговым повышением высокочувствительного тропонина Т. Между подгруппами 2А и 2Б достоверность данного показателя на уровне $p = 0,001$, тогда как между группой 1 + 2А и 2Б — на уровне $p = 0,00005$.

При анализе параметров ЭХО-КГ между группами 1 + 2А и 2Б нами получено статистически значимое различие по следующим параметрам: «ДПП» (ПЗ — 9,5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 77%; $p = 0,002$); TAPSE (ПЗ — 14,5 мм, чувствительность и специфичность — 73%; $p = 0,002$); «Толщина стенки ПЖ» (ПЗ — 6,5 мм, чувствительность и специфичность — 80%; $p < 0,00005$); «КДР ЛЖ» (ПЗ — 39,5 мм, чувствительность и специфичность —

71%; $p=0,009$); «СДЛА» (ПЗ — 76,5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 72%; $p=0,005$); «Площадь ПП» (ПЗ — 19,5 см², чувствительность и специфичность — 72%; $p=0,006$); «ФВ ПЖ» (ПЗ — 30,5%, чувствительность и специфичность — 65%; $p=0,026$).

При анализе параметров ЭХО-КГ между подгруппами 2А и 2Б нами получено статистически значимое различие по параметрам: «ДПП» (ПЗ — 9,5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,02$); TAPSE (ПЗ — 14 мм, чувствительность и специфичность — 62%» $p=0,03$); «Толщина стенки ПЖ» (ПЗ — 6,5мм, чувствительность и специфичность — 81%; $p=0,00005$); «КДР ЛЖ» (ПЗ — 39 мм, чувствительность и специфичность — 75%; $p<0,05$).

Следует отметить, что у пациентов с ЛГ страдает не только ПЖ. Нарушение геометрии и функции ЛЖ, которое наблюдается у пациентов с ЛГ, обусловлено межжелудочковым взаимодействием. Известно, что желудочки сердца способны влиять на размеры, форму и податливость друг друга за счет прямого механического воздействия [102]. Повышение давления в ПЖ приводит к дилатации его полости и выбуханию МЖП в сторону ЛЖ. В результате ЛЖ приобретает D-образную форму, уменьшается его податливость и нарушается диастолическое наполнение [67; 69].

Следует также отметить, что у 2-х пациентов из 1 группы и у 2-х пациентов из группы 2А определяли свободную жидкость в полости перикарда объемом до 100 мл, что является плохим прогностическим признаком у пациентов с ЛГ. Согласно данным литературы, в исследовании Raymond R.J. и соавт. выпот в полости перикарда был обнаружен у 54% пациентов с иЛАГ, причем большое количество выпота было ассоциировано с гемодинамическими и ЭХО-КГ признаками правожелудочковой сердечной недостаточности, снижением толерантности к физической нагрузке и плохим прогнозом [42].

При анализе параметров гемодинамики между группами 1+ 2А и 2Б нами получено статистически значимое различие по параметрам: «ЛСС» (ПЗ — 1086 дин × сек./см⁵, чувствительность и специфичность — 72%; $p=0,001$); «СИ» (ПЗ —

2,05 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 86%; $p < 0,0005$) и «СВ» (ПЗ — 3,5 л/мин., чувствительность и специфичность — 88%; $p < 0,00005$).

При анализе параметров гемодинамики между подгруппами 2А и 2Б нами получено статистически значимое различие по параметрам: «ЛСС» (ПЗ — 1035 дин × сек./см⁵, чувствительность и специфичность — 71%; $p = 0,02$); «СИ» (ПЗ — 2 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 82%; $p = 0,0006$); «СВ» (ПЗ — 3,5 л/мин., чувствительность и специфичность — 87%; $p = 0,00004$).

Проведен ROC-анализ переменных, которые показали высокую диагностическую значимость при дискриминации подгрупп пациентов 2А и 2Б. Далее определили вероятность болевого синдрома методом бинарной логистической регрессии по параметрам, которые выделил ROC-анализ.

В модель вошли переменные: «СИ», «Стенка ПЖ», «КДР» с достоверностью классификации 100%.

Затем провели ROC-анализ переменных, которые показали высокую диагностическую значимость при дискриминации группы пациентов с болью и без нее (группа 1+2А и 2Б) и определили вероятность болевого синдрома методом бинарной логистической регрессии по параметрам, которые выделил ROC-анализ. Точность классификации составила 94%. В модель вошли переменные «СВ» и «Стенка ПЖ».

Нами были установлены следующие причины развития типичного ишемического болевого синдрома у больных ИЛАГ, помимо сдавления ствола ЛКА стволом ЛА:

- выраженная гипертрофия правого желудочка (ПЗ — 6.5 мм, чувствительность и специфичность — 80%) с развитием относительной коронарной недостаточности и уменьшение КДР ЛЖ (ПЗ — 39 мм, чувствительность и специфичность — 75%);

- уменьшение сердечного выброса (ПЗ — 3.5 л/мин., чувствительность и специфичность — 88%) и сердечного индекса (ПЗ — 2.05 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 86%), когда происходит снижение коронарной перфузии.

С целью решения **второй поставленной задачи** проводили анализ между собой групп 1 и 2 (пациенты со стенозом ствола ЛКА и без него).

В большинстве случаев ЛАГ не сопровождается наличием ишемической болезни сердца, в связи с чем редко проводится коронарная ангиография (КАГ). Таким образом, установка окончательного диагноза и правильное лечение часто запаздывают у таких пациентов [20].

Следует рассмотреть синдром сдавления ствола ЛКА в дифференциальном диагнозе стенокардии или систолической дисфункции ЛЖ у пациентов с тяжелой ЛГ [20]. При наличии существенной дилатации ствола ЛА необходимо провести дополнительную оценку, чтобы исключить синдром сдавления ствола ЛКА [78], особенно у пациентов со стенокардией, поскольку вероятность сдавления ствола ЛКА у пациентов с ЛАГ напрямую коррелирует как с диаметром ЛА, так и с соотношением диаметра ЛА к диаметру аорты [47]. Факторами риска возможного сдавления ствола ЛКА при ЛАГ являются молодой возраст, значительное расширение ствола ЛА (более 40 мм) и соотношение ствол ЛА / диаметр аорты более 1,2 (норма — 1,0) [79]. КТ-ангиография является полезным инструментом для неинвазивного скрининга [72], однако КАГ [78] считается «золотым стандартом» для окончательной диагностики синдрома сдавления ствола ЛКА [85].

Для оценки тяжести, степени сдавления ЛКА, а также исключения атеросклеротического поражения коронарных сосудов некоторые авторы используют внутрисосудистое ультразвуковое исследование [64; 80; 85], в ГБУЗ СО «СОКБ №1» такая возможность до 2018 года отсутствовала.

По данным разных авторов, сдавление ствола ЛКА при ЛГ наблюдается от 5% до 44% случаев (19% в случае иЛАГ), и это сдавление примерно в 41% случаев в клинически проявляется болью в грудной клетке [20; 50; 89].

По данным нашего исследования, распространенность синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ составила 22% в популяции всех пациентов и 36% — у пациентов с иЛАГ, имеющих симптомы стенокардии.

В исследованной нами популяции пациентов с иЛАГ отсутствовало атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Сдавление ствола ЛКА расширенным стволом ЛА было выявлено у 8 пациентов и подтверждено двумя методами — МСКТ и КАГ. Сдавление ствола ЛКА считали значимым при сужении его диаметра на 50% и более. При анализе данных КАГ у пациентов 1 группы, обращало на себя внимание слабое развитие коронарных коллатералей.

В настоящей диссертационной работе не были затронуты вопросы лечения синдрома сдавления ствола ЛКА при иЛАГ. Однако хотелось подчеркнуть, что среди 8 пациентов со стенозом ствола ЛКА в трех случаях нами проведено стентирование ствола ЛКА при сужении его просвета на 90% и более. В остальных случаях была консервативная тактика ведения и динамическое наблюдение пациентов.

Критерий Манна Уитни показал наличие достоверного различия ($p < 0,05$) между 1 и 2 группами по совокупности всех клинических проявлений заболевания.

Согласно Европейским рекомендациям 2015 г., уровень BNP/NT-proBNP наряду с другими показателями используется у пациентов с ЛАГ для определения риска летальности [18]. Уровень BNP/NT-proBNP $<50/<300$ нг/мл соответствует низкому риску, $50-300/300-1400$ нг/мл — промежуточному, $>300/>1400$ нг/мл — высокому. Согласно данным Nagaya N. и соавт., величина BNP 150 пг/мл разделяет больных иЛАГ с благоприятным и неблагоприятным прогнозом [86]. Хотелось бы отметить, что в нашем исследовании определяемый BNP, как показатель нейрогуморального статуса пациента с иЛАГ, достоверно не отличался в исследуемых группах ($p = 0,16$).

Считаем важным отметить, что мы не получили достоверного различия между исследуемыми группами по возрасту ($p=0,055$), который считается одним из факторов риска развития сдавления ствола ЛКА при ЛАГ [79].

При сравнении между собой 1 и 2 групп пациентов по исследуемым переменным, нами были получены следующие предикторы развития стеноза ствола ЛКА при иЛАГ:

– клинико-anamнестические — длительность заболевания (ПЗ — 7 лет, чувствительность и специфичность — 80%; $p=0,018$), время появления боли от начала заболевания (ПЗ — 3 года, чувствительность и специфичность — 78%; $p=0,001$), Д6МХ (ПЗ — 237.5 м., чувствительность и специфичность — 72%; $p=0,017$);

– наличие тахисистолии (ПЗ ЧСС — 93 удара в минуту, чувствительность и специфичность — 72%; $p<0,05$);

– анатомические — острый угол отхождения ствола ЛКА (ПЗ — 33%, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,002$), увеличенный диаметр ствола ЛА (ПЗ — 42.9 мм, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,005$), повышение соотношения ЛА/Ао (ПЗ — 1.355, чувствительность и специфичность — 84%; $p=0,0002$);

– эхокардиографические — увеличение ВТПЖ (ПЗ — 34 мм, чувствительность и специфичность — 70%; $p=0,015$), увеличение площади ПП (ПЗ — 23.5 см², чувствительность и специфичность — 76%; $p=0,003$), повышение СДЛА (ПЗ — 84.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 64%; $p<0,05$), увеличение ДПП (ПЗ — 11.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 66%; $p<0,05$), снижение TAPSE (ПЗ — 13.5 мм, чувствительность и специфичность — 80%; $p=0,003$), снижение FАС ПЖ (ПЗ — 24%, чувствительность и специфичность — 70%; $p<0,05$), утолщение стенки ПЖ (ПЗ — 9.5 мм, чувствительность и специфичность — 71%; $p<0,05$), повышение пиковой диастолической скорости в стволе ЛКА (ПЗ — 1 м/с, чувствительность и специфичность — 100%; $p=0,00002$);

– гемодинамические — повышение срДЛА (ПЗ — 57.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,005$), повышение ЛСС (ПЗ — 1209 дин × сек/см⁵, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,002$), снижение СИ (ПЗ — 1.75 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 70%; $p<0,05$), снижение СВ (ПЗ — 3 л/мин., чувствительность и специфичность — 72%; $p<0,05$).

С целью решения **третьей поставленной задачи** проводили анализ переменных 1 и 2 групп пациентов (пациенты со стенозом ствола ЛКА и без него).

ROC-анализ указывает на высокую степень дискриминации значений параметра «Скорость в стволе ЛКА» у пациентов со стенозом ствола ЛКА, по сравнению с группой без стеноза ствола ЛКА, когда значение ППК равно 1. Пороговое значение для «Скорость в стволе ЛКА» равно 1 м/с при соответствующем балансе между чувствительностью и специфичностью на уровне 100%. Модель, построенная методом бинарной логистической регрессии на единственном параметре «Скорость в стволе ЛКА», имела 100%-ую точность классификации, однако коэффициент регрессии не статистически значим.

Нами была построена еще одна предсказательная модель по параметрам, которые выделила бинарная логистическая регрессия («Соотношение ЛА/Ао» и «ВТПЖ»). Модель имела точность классификации 94%.

Таким образом, с высокой точностью можно спрогнозировать наличие или отсутствие стеноза ствола ЛКА при иЛАГ, используя методы неинвазивной диагностики (ЭХО-КГ с функцией оценки коронарного кровотока и МСКТ), что приобретает особую ценность у тяжелых больных с наличием противопоказаний к инвазивной процедуре. Полученные нами данные совпадают с мнением, что трансторакальная эхокардиография является высокоспецифичным методом диагностики стенозов магистральных коронарных артерий, однако может быть рекомендована только для выявления стенозирования ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей артерии [3; 4].

С целью решения **четвертой поставленной задачи** нами проводился анализ высокочувствительного тропонина Т, как маркера хронического миокардиального повреждения.

Всем пациентам с иЛАГ мы определяли динамику сТп и до определенного момента не могли объяснить, почему у пациентов высокого ФК ЛАГ имелось

субпороговое повышение сТn, несмотря на пребывание их в стабильном ФК. Наш анализ подтвердил наличие хронического повреждения миокарда при иЛАГ.

Сердечный тропонин I (сТnI) и T (сТnT) являются компонентами сократительного аппарата миокардиальных клеток и синтезируются исключительно в сердце [61; 98]. Обнаружение биомаркеров сТnI и сТnT является предпочтительным для оценки острого и хронического повреждения миокарда, и высокочувствительные методы оценки сТn рекомендуются в рутинной клинической практике [61; 63; 98]. Согласно некоторым данным, частота повышения значения сТnT при отсутствии ишемической болезни сердца может быть выше, чем предполагалось ранее [43; 87]. Повреждение миокарда определяется при уровне сТn в крови выше 99-го перцентиля верхнего референтного значения [61; 63; 98]. Согласно выявленному динамическому росту и/или снижению показателей сТn выше 99-го перцентиля верхнего референтного значения, повреждение может быть острым или хроническим (при установлении постоянно повышенных уровней сТn) [52].

Несмотря на то, что повышенные значения сТn свидетельствуют о повреждении клеток миокарда, они не отражают патофизиологические механизмы, лежащие в их основе, и могут возникать после механического растяжения или стрессовых ситуаций [30; 81; 111; 113]. Известно множество причин высвобождения структурных белков из миокарда, включая нормальные процессы регенерации клеток миокарда, апоптоз, клеточное высвобождение продуктов деградации сТn, увеличение клеточной проницаемости стенки кардиомиоцита [59; 113]. Ишемическое или неишемическое повреждение миокарда ассоциировано с повышением сТn. Причины такого повреждения миокарда подробно рассмотрены (табл. 39) в Четвертом пересмотре определения инфаркта миокарда (2018 г.) [52].

Таблица 39 — Причины увеличения тропонина вследствие повреждения миокарда

I.	Повреждение миокарда, связанное с острой ишемией		Атеросклеротическая бляшка с тромбозом
II.	Повреждение миокарда, связанное с острой ишемией миокарда из-за дисбаланса между потребностью/утилизацией кислорода	Снижение перфузии миокарда	Спазм коронарных артерий, микрососудистая дисфункция Коронарная эмболия Диссекция коронарной артерии Устойчивая брадиаритмия Гипотония или шок Нарушение дыхания Тяжелая анемия
		Увеличение потребности миокарда в кислороде	Устойчивая тахикардия Тяжелая гипертония с гипертрофией левого желудочка или без него
III	Другие причины повреждения миокарда	Кардиальные	Сердечная недостаточность Миокардит Кардиомиопатия (любой тип) Синдром Такоцубо Коронарная реваскуляризация Другие кардиальные манипуляции, отличные от реваскуляризации Удаление катетера Электрическая дефибриляция Ушиб сердца
		Системные	Сепсис, инфекционные заболевания Хронические заболевания почек Ишемический и геморрагический инсульт Легочная эмболия, легочная гипертензия Инфильтративные заболевания (амилоидоз, саркоидоз) Химиотерапия Крайне тяжелые и инокурабельные пациенты Интенсивная физическая нагрузка

Согласно таблице 39, обращает на себя внимание раздел «Другие причины повреждения миокарда», в частности — системные, где выделена особая роль легочной гипертензии как вероятной причины хронического повреждения миокарда.

При анализе литературных данных, в настоящее время нами не обнаружено упоминание о хроническом миокардиальном повреждении при иЛАГ.

В данной научной работе мы определяли уровень высокочувствительного тропонина Т (сТн) всем пациентам с иЛАГ. Для исключения острого миокардиального повреждения проводили исследование сТн повторно с интервалом в 6-12 часов при его исходном повышении (повышенная концентрация сТн — это уровень, превышающий таковой для 99-ой перцентили). Диагностически значимым считали повышение сТн $\geq 30\%$ от исходного, что являлось критерием исключения.

Далее проводили анализ по критерию сТн следующих групп / подгрупп пациентов между собой:

- группа 1 и группа 2;
- подгруппа 2А и подгруппа 2Б;
- группа 1 + подгруппа 2А и подгруппа 2Б.

Наиболее статистически значимое различие установили по критерию сТн между группами 1 + 2А (все пациенты с болью) и подгруппой 2Б (все пациенты без боли) ($p=0,00005$).

По результатам проведенного корреляционного анализа показателя «Тропонин» от других исследуемых переменных нами выявлены значимые корреляционные связи: длительность заболевания (КК — 0.6), выраженность одышки (по Боргу) (КК — 0.6), повышение срДЛА (КК — 0.6), повышение ЛСС (КК — 0.7), снижение СВ (КК — 0.6) и СИ (КК — 0.7), наличие подтвержденной ишемии миокарда по ХМ ЭКГ (КК — 0.6) и выраженность гипертрофии ПЖ (КК — 0.7)).

На сегодняшний день нет единого взгляда на проблему лечения пациентов с ЛАГ с синдромом сдавления ствола ЛКА. Перед началом терапии важно подтвердить ишемию миокарда в результате компрессии ствола ЛКА [95], что будет играть ключевую роль в выборе тактики лечения.

Повышение сТн у наших пациентов натолкнуло на мысль о возможности использования сТн в качестве индикатора ухудшения пациентов с иЛАГ.

В заключение стоит отметить, что в ходе проведения исследования нами были решены все поставленные задачи.

Глава 5.**КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ****Клинический пример 1**

Пациентка М., 38 лет. В 2009 г. при комплексном обследовании в ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург, установлен диагноз «Идиопатическая ЛАГ», III ФК по ВОЗ.

Данные КПОС (2009 г.): сердечный выброс 4,8 л/мин., срДЛА — 92 мм рт. ст., ДЗЛА — 5 мм рт. ст., ЛСС — 1442 дин × сек./см⁵, СИ — 2,8 л/мин./м².

Данных за ВПС не было получено.

Данные острой фармакологической пробы отрицательные.

Тест с Д6МХ 280 м.

Ранее проводимая терапия ЛАГ включала в себя лишь Варфарин и диуретики.

Участие в международном клиническом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ SERAPHIN NCT00660179) неселективного АРЭ позволило назначить ЛАГ-специфическую терапию в виде монотерапии мацитентаном с 2009 г.

Несмотря на положительную динамику проводимой ЛАГ-специфической терапии (2013 г.), по данным КПОС, когда наблюдалось улучшение по ряду показателей (снижение срДЛА до 72 мм рт. ст., ЛСС — 998 дин × сек./см⁵, а также положительную динамику в тесте с Д6МХ (310 м)) и общее улучшение состояния пациента, по данным ЭХО-КГ, дилатация ствола ЛА прогрессировала. Почти за 4 года наблюдения (2009–2013 гг.) диаметр увеличился с 38 до 42 мм.

Завершение участия пациентки в исследовании SERAPHIN и старт Орфанной программы в Свердловской области в 2013 г. радикально поменяли вектор ЛАГ-специфической терапии: был отменен Мацитентан, последовательно назначена трехкомпонентная терапия в виде Бозентана, Силденафила и ингаляционного Илопроста. В момент назначения тройной терапии пациент

находился в III ФК по ВОЗ; признаков сдавления ЛКА не наблюдалось. Клиники стенокардии не было.

В дальнейшем Илопрост был отменен по причине плохой переносимости (выраженный кашель и гиперемия лица).

На фоне двухкомпонентной терапии (Бозентан + Силденафил), по данным КПОС, в 2015 г. было зафиксировано клиническое ухудшение состояния пациента по ряду гемодинамических и функциональных показателей: увеличение срДЛА — 98 мм рт. ст. и ЛСС 1642 дин × сек./см⁵, уменьшение дистанции в тесте Д6МХ 290 м и СВ до 4,2 л/мин. Субъективно у пациента наблюдался III ФК ЛАГ по ВОЗ. Помимо ухудшения основных показателей обращало на себя внимание и увеличение диаметра ствола ЛА, который, по данным ЭХО-КГ, составил 53 мм, и появление признаков ишемии миокарда клинически и по данным ХМ ЭКГ.

С 2015 года у пациентки наблюдалась клиника ишемии миокарда в виде ангинозных приступов на высоте физической нагрузки, заставляющих останавливаться, периодически — загрудинная боль в момент положения лежа на спине.

При поступлении в отделение кардиологии СОКБ № 1 в мае 2015 г. имелись жалобы на выраженную нехватку воздуха при незначительной физической нагрузке, слабость, быструю утомляемость, учащенное сердцебиение, боль в грудной клетке на высоте физических нагрузок, головокружение.

При осмотре: тахипноэ (ЧДД — 22 в минуту), артериальная гипотензия (АД — 90/55 мм рт. ст.), тахикардия (ЧСС — 110 ударов в минуту), акроцианоз и набухание шейных вен, аускультативно — акцент 2 тона над легочной артерией, шум Грехема-Стилла.

На момент поступления в стационар — III ФК (ВОЗ), дистанция Т6МХ 290 м.

По данным ЭХО-КГ: полость левого желудочка резко уменьшена в размерах, значительное расширение правых отделов сердца. Расширение ствола ЛА до 59 мм. (рис. 47 А, Б). Правый желудочек — ВТПЖ 46 мм, толщина стенки ПЖ — 17 мм, фракция выброса ПЖ — 32%. Площадь правого предсердия — 47

см². Трикуспидальный клапан — регургитация 3 ст., скорость ТК регургитации — 4,8 м/с. Систолическое давление в ПЖ — 108 мм рт. ст., среднее давление в ЛА — 98 мм рт. ст., ЛА V 1,4 м/с ЛА регургитация 2 ст. Перикард — свободная жидкость за ПЖ 5 мм. Парадоксальное движение МЖП. Пиковая диастолическая скорость кровотока в стволе ЛКА — 1,64 м/с.

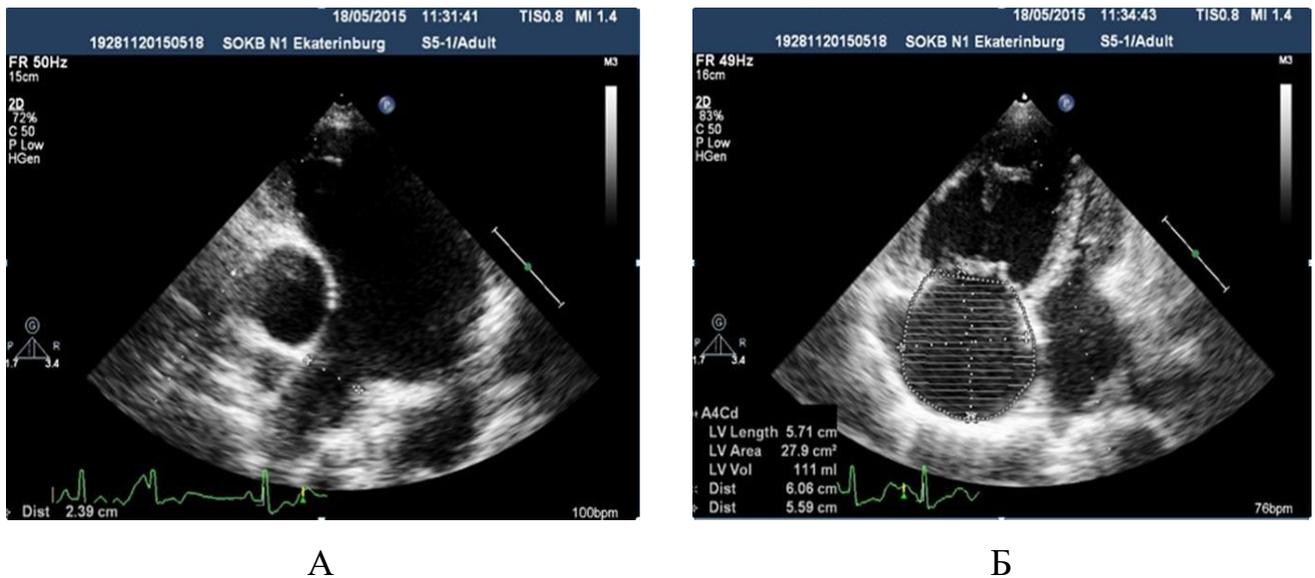


Рисунок 47 — ЭХО-КГ исследование: аневризма ствола ЛА (А) и дилатация правых отделов сердца (Б)

По данным ХМ ЭКГ — признаки ишемии миокарда. Высокочувствительный тропонин Т — 0,112 нг/мл (при исследовании показателя через 8 часов — без динамики $\geq 30\%$ от исходного показателя), BNP — 266 пг/мл. При проведении коронарной ангиографии было выявлено гемодинамически значимое внешнее сужение ствола ЛКА по типу «Pencil-tip shaped stenosis», что было подтверждено данными МСКТ (рис. 48 А, Б).

При МСКТ получены данные в отношении анатомии ствола ЛКА и размеров ЛА и аорты: ширина луковицы Ао — 27 мм, высота синуса Ао слева — 12 мм, высота синуса Ао справа — 20,4 мм, высота отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца — 10,5 мм, диаметр ствола ЛКА — 4,2 мм, длина ствола ЛКА — 15 мм, угол отхождения ствола ЛКА — 33 градуса, диаметр ствола ЛА — 5,98 см, соотношение ЛА/Ао — 2,2.

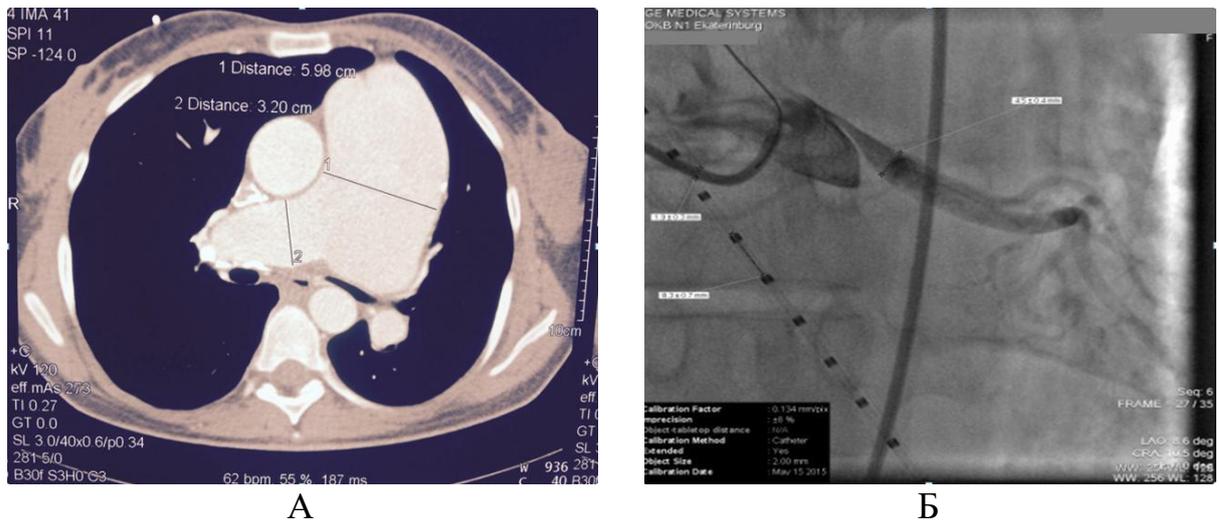


Рисунок 48 — Аневризма ствола ЛА (А) по данным МСКТ и компрессия ствола ЛКА расширенным стволом ЛА по данным коронарной ангиографии (Б)

Атеросклеротических или стенотических поражений бассейнов других коронарных артерий не выявлено.

В результате комплексного обследования в 2015 году диагноз был уточнен: «Идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия», III ФК по ВОЗ. ХСН II А, III ФК (ВОЗ). Стеноз ствола левой коронарной артерии (90%), вызванный сдавлением расширенным стволом легочной артерии.

С целью хирургической коррекции стеноза ствола ЛКА 15.05.2015 г. было проведено успешное стентирование ствола ЛКА стентом, выделяющим Эверолимус размером 4,0 мм (рис. 49 А). На контрольной ангиографии (рис. 49 Б) стеноз ствола ЛКА устранен.



Рисунок 49 — Коронарная ангиография: установка стента в ствол ЛКА (А); контрольная ангиография после успешного стентирования ствола ЛКА (Б)

После стентирования ствола ЛКА на рисунке 49 Б видно, что компрессия ствола ЛКА устранена, коронарный кровоток восстановлен, отмечался регресс клиники стенокардии.

По данным ХМ ЭКГ (май 2015 г.): синусовый ритм — 47-107 в минуту, 559 ОНЖЭ, 3 ОЖЭ. Максимальная пауза — 1460 мсек. Эпизодов депрессии ST не выявлено (табл. 40). Высокочувствительный тропонин Т — 0,072 нг/мл, BNP — 262 пг/мл.

После успешного ЧКВ была скорректированная ЛАГ-специфическая терапия.

С учетом плохой переносимости (тошнота, рвота, гипотензия) и снижающейся эффективностью («ускользание» эффекта) Силденафил был отменен. Пациентка переведена с комбинации Силденафил + Бозентан на комбинированную двойную терапию Бозентан 125 мг / 2 раза в сутки + Риоцигуат с титрацией дозы до 2 мг 3 раза в сутки. Систолическое артериальное давление на момент перевода с Силденафила на Риоцигуат составляло 100 мм рт. ст. На фоне лечения Бозентан + Риоцигуат наблюдалось улучшение целого ряда показателей, включая улучшение дистанции Т6МХ и ФК по ВОЗ.

При контрольном обследовании в декабре 2015 г.: Д6МХ — 420 метров (II ФК ЛАГ), при контрольной КАГ — без сужения ствола ЛКА.

КПОС: срДЛА — 96 мм рт. ст. СИ — 2,5 л/мин./м², ЛСС — 1632 дин × с/см⁵.

При последующих наблюдениях (2016, 2017 гг.) отмечалась положительная динамика в виде отсутствия рецидива болевого синдрома в грудной клетке; при контрольной КАГ — без сужения ствола ЛКА (рис. 50).

КПОС: срДЛА — 74 мм рт. ст. и ЛСС — 1048 дин × сек./см⁵, Д6МХ — 435 м, СВ 4,2 л/мин., II ФК (ВОЗ).

Также обращает внимание тот факт, что с назначением новой двойной комбинированной терапии Риоцигуат + Бозентан диаметр ствола ЛА — без тенденции к увеличению, а основные гемодинамические параметры сопоставимы и мало чем отличаются за период наблюдения.

Таблица 40 — Динамика изменения гемодинамических и функциональных показателей во время лечения и наблюдения за пациентом

	2009	2013	05.2015		2016-2017*
			до стентирования ЛКА	после стентирования ЛКА	
ЛАГ-специфическая терапия и причины ее смены	Мацитентан	Силденафил Бозентан Илопрост	Силденафил Бозентан	Риоцигуат Бозентан	
		Завершение участия в исследовании SERAPHIN и старт Орфанной программы в Свердловской области Выраженный кашель на илопрост.		«Ускользание» эффекта и диспепсическое проявление на силденафил. Синдром сдавления ствола ЛКА	
СВ, л/мин.	4,8	5,8	4,2	4,4	4,2
срДЛА, мм рт. ст.	92	72	98	96	74
ДЗЛА, мм рт. ст.	5	6	7	7	8
ЛСС, дин × сек./см ⁵	1442	998	1642	1632	1048
СИ, л/мин./м ²	2,8	3,5	2,5	2,5	2,4
ФК ВОЗ	III	III	III	II	II
Диаметр ЛА, мм	38	42	59	59	57
ТбМХ, м	280	310	290	420	435
Депрессия ST, ХМ ЭКГ	-	-	+	-	-

Прим.: * — изучаемые параметры через 7 месяцев (декабрь 2015 г.) после стентирования, а также во время диспансерно-динамического наблюдения в 2016 и 2017 г. были сопоставимы и мало чем отличались.

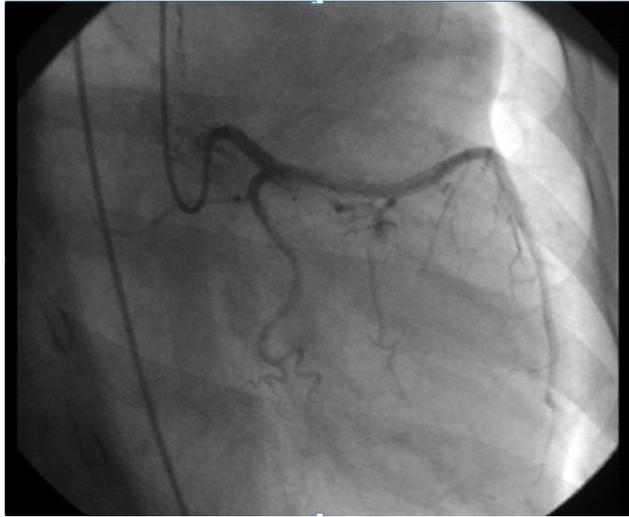


Рисунок 50 — Контрольная коронарная ангиография, декабрь 2015 г.
Данных за компрессию ствола ЛКА, наличие рестеноза в стенке нет

Клинический пример 2

Пациентка Т., 34 года. Манифестация заболевания с 2004 г. в виде появления слабости и одышки при ускоренной ходьбе.

Впервые обратилась в СОКБ № 1 в 2004 г. с жалобами на слабость, одышку, усиливающуюся при умеренной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, тест с ДБМХ 355 м.

Установлен диагноз — «Легочная гипертензия неуточненного генеза».

С августа 2013 г. ухудшение состояния в виде прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности, в связи с чем направлена в ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России (г. Новосибирск).

По данным КПОС (2013 г.): сердечный выброс — 4,4 л/мин., срДЛА — 55 мм рт. ст., ДЗЛА — 8 мм рт. ст., ЛСС — 1442 дин × сек./см⁵, СИ 2,8 л/мин./м². Данные острой фармакологической пробы отрицательные. Тест с ДБМХ — 190 м.

По данным ЭХО-КГ, МСКТ, аортографии, данных за ВПС не получено.

Впервые выявлена хроническая тромбоэмболия А3 сегмента левого легкого (тромбоз in situ). Степень ЛГ была несопоставима с объемом пораженной ветви

ЛА. За время нахождения в стационаре наблюдались эпизоды легочного кровотечения.

На основании проведенного обследования впервые верифицирован диагноз: «Идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия», ФК III (по ВОЗ). Относительная недостаточность трикуспидального клапана II степени. Тромбоз *in situ* А3 сегмента левого легкого.

С ноября 2013 г. назначена ЛАГ-специфическая терапия в виде Бозентана, Силденафила, Илопроста. На фоне терапии отмечался регресс клиники в виде уменьшения одышки, увеличения ДбМХ (+120 м).

С марта 2015 г. наблюдалось ухудшение состояния в виде возникновения боли в грудной клетке по типу стенокардических. Жалобы пациентки включали одышку в покое, слабость, нарушение ритма в виде учащенного сердцебиения (по ХМ ЭКГ — короткие «пробежки» желудочковой тахикардии).

Госпитализирована в СОКБ № 1 в апреле 2015 г.

По данным ХМ ЭКГ, выявлена косонисходящая депрессия сегмента ST более 2 мм.

По данным МСКТ (апрель 2015 г.) выявлены признаки стеноза ствола ЛКА.

В апреле 2015 г. проведено КПОС: сердечный выброс — 4,0 л/мин., срДЛА — 45 мм рт. ст., ДЗЛА — 9 мм рт. ст., ЛСС — 1224 дин × сек./см⁵, СИ — 2,6 л/мин./м². Тест с ДбМХ — 310 м.

Сдавление ствола ЛКА аневризматически расширенным стволом легочной артерии (стеноз менее 50%) было подтверждено выполненной КАГ (апрель 2015 г.).

Продолжена консервативная терапия, в том числе ЛАГ-специфическая (Силденафил 60 мг в сутки, Бозентан 250 мг в сутки и Илопрост 6 ингаляций в сутки (5 мкг/ингаляция)).

27 июня 2016 г. по причине прогрессирования клиники стенокардии, а также клиники правожелудочковой сердечной недостаточности пациентка

госпитализирована в кардиологическое отделение СОКБ № 1 для дообследования и определения дальнейшей тактики лечения.

По данным ЭКГ (07.2016 г.): ритм синусовый с тенденцией к тахикардии — 108 уд/мин., тропонин Т — 0,07 нг/мл, BNP — 181,6 пг/мл, гемоглобин — 154 г/л, эритроциты — $5,3 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $7,5 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 185×10^9 /л, креатинин — 103 мкмоль/л, мочевины — 4,3 ммоль/л, сахар — 4,7 ммоль/л.

По ЭХО-КГ от 01.08.2016 г.: диаметр аорты (Ао) — синус Ао 32 мм, восходящий отдел — 35 мм, дуга Ао — 24 мм, нисходящий отдел — 18 мм; диаметр фиброзного кольца — 20 мм. Размер левого предсердия — 33 мм × 63 мм, регургитация на МК 0-1 ст.

Левый желудочек резко уменьшен в размерах в результате его сдавления правым. Толщина МЖП в диастолу — 13 мм, КДР — 39 мм, ТЗСЛЖ в диастолу — 9 мм, КДО — 65 мл, толщина МЖП в систолу — 16 мм, КСР — 20 мм, ТЗСЛЖ в систолу — 12 мм, КСО — 47 мл, ФВ ЛЖ — 75%.

ВТПЖ — 34 мм, толщина стенки ПЖ — 11 мм, фракция выброса ПЖ — 30%. Площадь правого предсердия — 22,9 см². Трикуспидальный клапан — регургитация 2 ст., скорость ТК регургитации — 5,2 м/с. Систолическое давление в ПЖ — 103 мм рт. ст., ЛА V — 1,8 м/с, диаметр правой ЛА — 33 мм, диаметр левой ЛА — 33 мм, диаметр ствола ЛА — 57 мм, ЛА регургитация 2-3 ст., срДЛА — 68 мм рт. ст. Перикард — свободная жидкость за ПЖ 8 мм. Пиковая диастолическая скорость кровотока в стволе ЛКА — 1,55 м/с.

Данные МСКТ (05.08.2016 г.): гемодинамически значимый стеноз ствола ЛКА расширенным стволом ЛА (рис. 51, 52). При МСКТ получены данные в отношении анатомии ствола ЛКА и размеров ЛА и аорты: ширина луковичи Ао — 30 мм, высота синуса Ао слева — 19 мм, высота синуса Ао справа — 21,4 мм, высота отхождения ствола ЛКА от фиброзного кольца — 9,1 мм, диаметр ствола ЛКА — 4,7 мм, длина ствола ЛКА — 14,9 мм, угол отхождения ствола ЛКА — 10 градусов, диаметр ствола ЛА — 57 мм, соотношение ЛА/Ао — 1,9.

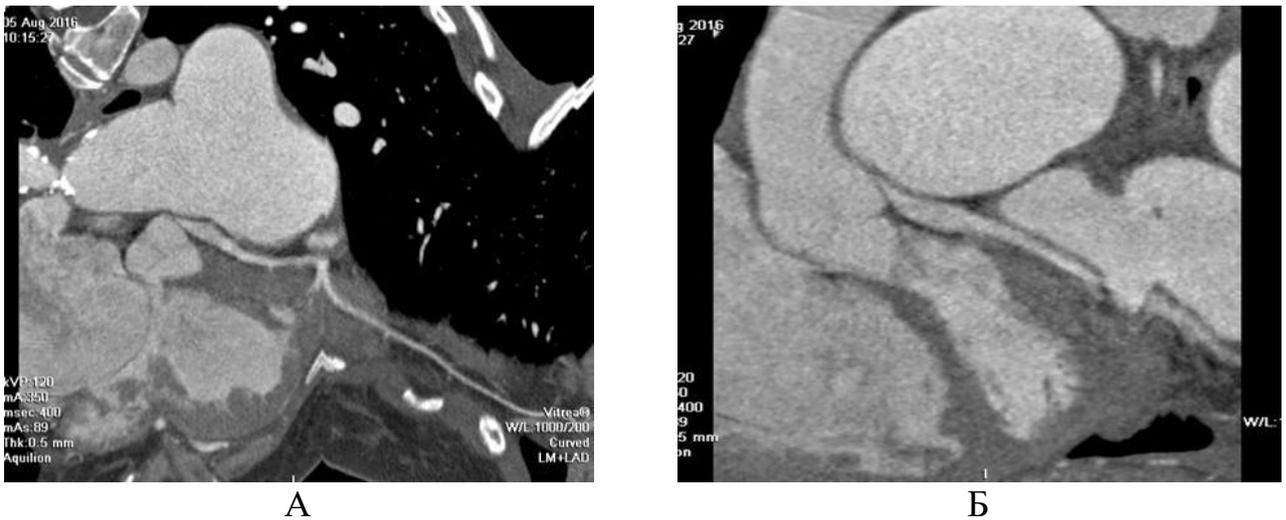


Рисунок 51 — МСКТ коронарная ангиография (05.08.2016 г.): аневризма ствола ЛА (А) и компрессия ствола ЛКА расширенным стволом ЛА (Б)



Рисунок 52 — МСКТ (05.08.2016 г.).
Аневризма ствола и ветвей ЛА

По данным КПОС: сердечный выброс — 3,0 л/мин., срДЛА — 68 мм рт. ст., ДЗЛА — 10 мм рт. ст., ЛСС — 1871 дин × сек./см⁵, СИ — 1,9 л/мин./м². Тест с Д6МХ 290 м.

Выполнена КАГ (01.08.2016 г.): субтотальный стеноз (сдавление) ствола ЛКА стволом ЛА (90%) (рис. 53).

В результате дообследования выставлен диагноз: Идиопатическая лёгочная артериальная гипертензия, ФК III по ВОЗ. Аневризма ствола легочной артерии. Субтотальный стеноз ствола ЛКА. Относительная недостаточность

трикуспидального клапана II степени. Тромбоз *in situ* A3 сегмента левого легкого. ХСН II А, III ФК по ВОЗ.

Принято решение о проведении стентирования ствола ЛКА.



Рисунок 53 — Коронарная ангиография (01.08.2016 г.). Компрессия ствола ЛКА

ЧКВ выполнено 08.08.2016 г. в объеме баллонной ангиопластики с последующим стентированием ствола ЛКА (рис. 54). Использовался стент, выделяющий эверолимус со следующими характеристиками: 4,0 мм × 15 мм, который был раздут до 22 атм. (4,7 мм).



Рисунок 54 — Коронарная ангиография (08.08.2016 г.).

Ангиопластика со стентированием (А); этапы стентирования ствола ЛКА (Б)

После успешно проведенной ангиопластики со стентированием (рис. 55) просвет артерии и кровотоки восстановлены, достигнут оптимальный ангиографический результат.



Рисунок 55 — Коронарная ангиография (08.08.2016 г.).

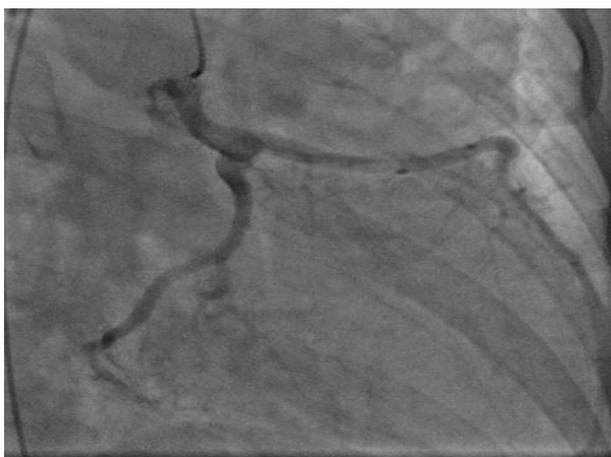
Стент в стволе ЛКА, кровотоки восстановлены

Пациентка получала Силденафил с 2013 г. в дозировке 60 мг в сутки, однако к 2013 г. мы столкнулись с явлением «ускользания эффекта» и неадекватным терапевтическим ответом, в связи с чем, были вынуждены увеличить максимальную суточную дозировку вдвое, доведя ее до 120 мг в сутки. Тем не менее, к 2015 г. по той же причине было принято решение заменить Силденафил на стимулятор рГЦ — Риоцигуат со ступенчатой титрацией дозы препарата до индивидуально переносимой 2 мг / 3 раза в сутки под контролем систолического артериального давления.

На фоне проводимой терапии отмечен полный регресс ангинозных приступов, улучшение теста с ДБМХ до 320 м., увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение слабости и одышки. Пациентка получала специфическую терапию в виде Риоцигуата, Бозентана и Илопроста.

При плановой госпитализации 15.02.2017 г. в кардиологическое отделение СОКБ № 1, по данным КАГ (16.02.2017 г.): стент в стволе ЛКА, проходим, без признаков рестеноза (рис. 56).

По данным КПОС: сердечный выброс — 4,0 л/мин., срДЛА — 52 мм рт. ст., ДЗЛА — 9 мм рт. ст., ЛСС — 1632 дин × сек./см⁵, СИ — 2,6 л/мин./м². Тест с Д6МХ 415 м.



А



Б

Рисунок 56 — Коронарная ангиография (контроль) (16.02.2017 г.).

Через 6 месяцев после успешного стентирования ствола ЛКА (А, Б)

Плановая госпитализация 06.2018 г. для проведения КАГ и КПОС.

По данным КАГ: стент в стволе ЛКА проходим, без признаков рестеноза.

По данным КПОС: сердечный выброс — 4,4 л/мин., срДЛА — 46 мм рт. ст., ДЗЛА — 9 мм рт. ст., ЛСС — 1462 дин × сек./см⁵, СИ 2,8 л/мин./м². Тест с Д6МХ 425 м.

В таблице 41 представлены основные изучаемые параметры КПОС в динамике за весь период наблюдения пациентки в Центре ЛГ (г. Екатеринбург).

Таблица 41 — Основные изучаемые параметры в динамике

Признак	2004 г.	2013 г.	2015 г.	07.2016 г.		08.2016 г.		2017 г.	2018 г.	
				до стентирования ЛКА	после стентирования ЛКА					
	симпт. тер.	Силденафил		Риоцигуат						
		Илопрост + Бозентан								
ДБМХ, м	355	190	310	290	320	415	425			
ФК по ВОЗ	II	III	II	III	II	II	II			
Депрессия ST, ХМ ЭКГ	-	-	+	+	-	-	-			
срДЛА, мм рт. ст.	-	55	45	68	56	52	46			
ЛСС, дин х сек./см ⁵	-	1442	1224	1871	1882	1632	1462			
СВ, л/мин.	-	4,4	4,0	3,0	3,7	4,0	4,4			
СИ, л/мин./м ²	-	2,8	2,6	1,9	2,4	2,6	2,8			
Диаметр ЛА, мм	-	45	52	57	57	55	53			

При анализе динамики биомаркеров (тропонин Т и мозговой натрийуретический пептид) за период наблюдения имеется тенденция к нормализации показателей после выполненного стентирования ствола ЛКА и коррекции ЛАГ-специфической терапии. С момента назначения трехкомпонентной специфической терапии уровень BNP с тенденцией к спаду, однако после «ускользания» эффекта от препарата Силденафил наблюдается прирост BNP до момента выполнения ЧКВ и смены терапии. Назначение препарата Риоцигуат и период его титрации обуславливает незначительный подъем BNP и, достигнув необходимой эффективной концентрации, уже в 2016 г. мы наблюдаем уверенный спад уровня пептида, что может указывать на улучшение сократительной способности миокарда (рис. 57).

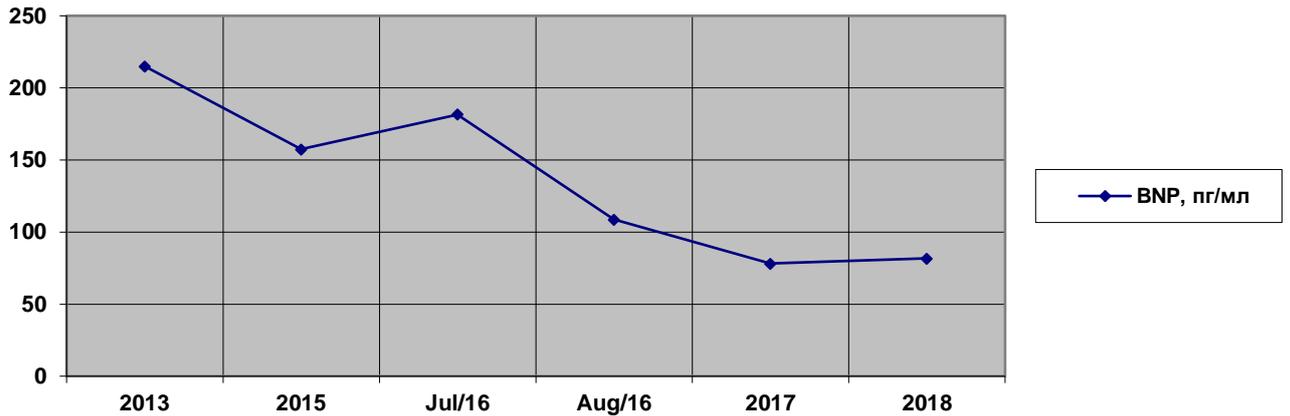


Рисунок 57 — Динамика мозгового натрийуретического пептида (BNP)

Мы определяли высокочувствительный тропонин Т дважды с интервалом 6-12 часов, чтобы исключить динамику изменения показателя, характерную для острого миокардиального повреждения. Наш анализ подтвердил наличие хронического повреждения миокарда при ЛГ.

Динамика тропонина Т отличается от характера изменений BNP. Назначенная ЛАГ-специфическая терапия, как видно из рисунка 58, не повлияла на его уровень, лишь выполненное ЧКВ радикально изменило вектор динамики данного маркера и после операции мы видим резкий спад его уровня (рис. 58).

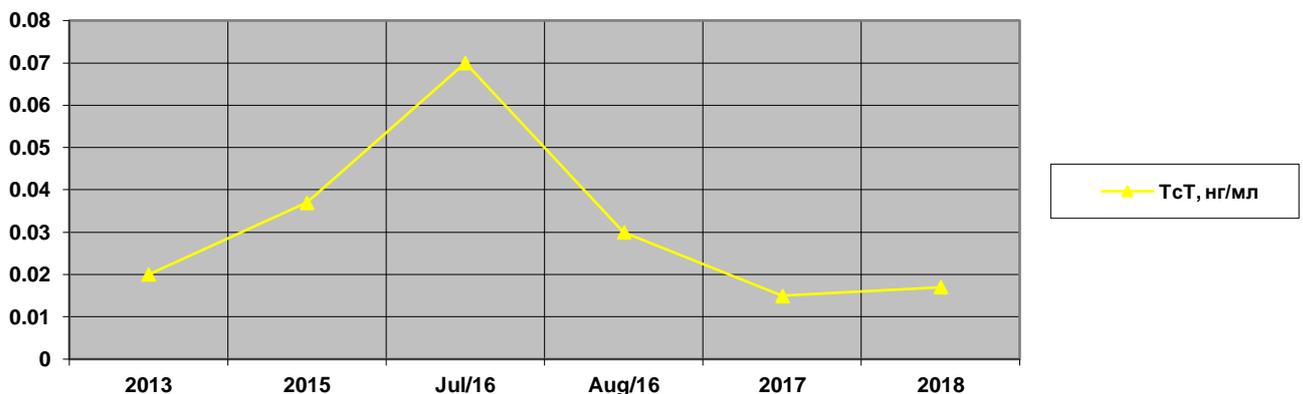


Рисунок 58 — Динамика Тропонина Т

ВЫВОДЫ

1. В ходе диссертационного исследования нами были выявлены следующие причины развития типичного ишемического болевого синдрома у больных иЛАГ:

– увеличение диаметра легочной артерии (ПЗ — 42.9 мм, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,005$), что приводит к компрессии ствола левой коронарной артерии (в 22% среди общей популяции пациентов с иЛАГ и в 36% — среди пациентов с иЛАГ с типичным ишемическим болевым синдромом);

– выраженная гипертрофия правого желудочка (ПЗ — 6.5 мм, чувствительность и специфичность — 80%; $p=0,00005$) с развитием относительной коронарной недостаточности и уменьшение КДР ЛЖ (ПЗ — 39 мм, чувствительность и специфичность — 75%; $p<0,05$);

– уменьшение сердечного выброса (ПЗ — 3.5 л/мин., чувствительность и специфичность — 88%; $p<0,00005$) и сердечного индекса (ПЗ — 2.05 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 86%; $p<0,0001$).

2. Достоверными предикторами наличия синдрома сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ являются:

– клиничко-anamнестические — длительность заболевания (ПЗ — 7 лет, чувствительность и специфичность — 80%; $p=0,018$), время появления боли от начала заболевания (ПЗ — 3 года, чувствительность и специфичность — 78%; $p=0,001$), ДбМХ (ПЗ — 237.5 м., чувствительность и специфичность — 72%; $p=0,017$);

– наличие тахисистолии (ПЗ ЧСС — 93 удара в минуту, чувствительность и специфичность — 72%; $p<0,05$);

– анатомические — острый угол отхождения ствола ЛКА (ПЗ — 33%, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,002$), увеличенный диаметр ствола ЛА (ПЗ — 42.9 мм, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,005$), повышение соотношения ЛА/Ао (ПЗ — 1.355, чувствительность и специфичность — 84%; $p=0,0002$);

– эхокардиографические — увеличение ВТПЖ (ПЗ — 34 мм, чувствительность и специфичность — 70%; $p=0,015$), увеличение площади ПП (ПЗ — 23.5 см², чувствительность и специфичность — 76%; $p=0,003$), повышение СДЛА (ПЗ — 84.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 64%; $p<0,05$), увеличение ДПП (ПЗ — 11.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 66%; $p<0,05$), снижение TAPSE (ПЗ — 13.5 мм, чувствительность и специфичность — 80%; $p=0,003$), снижение FАС ПЖ (ПЗ — 24%, чувствительность и специфичность — 70%; $p<0,05$), утолщение стенки ПЖ (ПЗ — 9.5мм, чувствительность и специфичность — 71%; $p<0,05$), повышение пиковой диастолической скорости в стволе ЛКА (ПЗ — 1 м/с, чувствительность и специфичность — 100%; $p=0,00002$);

– гемодинамические — повышение срДЛА (ПЗ — 57.5 мм рт. ст., чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,005$), повышение ЛСС (ПЗ — 1209 дин × сек./см⁵, чувствительность и специфичность — 75%; $p=0,002$), снижение СИ (ПЗ — 1.75 л/мин./м², чувствительность и специфичность — 70%; $p<0,05$), снижение СВ (ПЗ — 3 л/мин., чувствительность и специфичность — 72%; $p<0,05$).

3. Прогностическая модель позволяет выявить синдром сдавления ствола ЛКА у пациентов с иЛАГ на основании эхокардиографических параметров (пиковая диастолическая скорость в стволе ЛКА и ВТПЖ) и параметра МСКТ (соотношение ЛА/Ао).

4. У пациентов с иЛАГ имеются признаки хронической ишемической болезни сердца, обусловленные хроническим миокардиальным повреждением, которое коррелирует с длительностью заболевания (r — 0.6), выраженностью одышки (по Боргу) (r — 0.6), повышением срДЛА (r — 0.6), повышением ЛСС (r — 0.7), снижением СВ (r — 0.6) и СИ (r — 0.7), наличием подтвержденной ишемии миокарда по ХМ ЭКГ (r — 0.6) и выраженностью гипертрофии ПЖ (r — 0.7)).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При появлении у пациента с иЛАГ типичного ишемического болевого синдрома, диагностический поиск должен быть направлен на уточнение наличия синдрома сдавления ствола ЛКА.

2. Неинвазивные методы измерения диаметра ствола легочной артерии, диаметра аорты, пиковой диастолической скорости кровотока в стволе ЛКА и ВТПЖ у пациентов с иЛАГ могут быть полезны для определения вероятности наличия компрессии ствола ЛКА, а также для выбора пациентов для дальнейшего дообследования в объеме коронарной ангиографии.

3. ЭХО-КГ и КТ-оценка состояния ствола ЛКА должна входить в протокол обследования больных с иЛАГ, имеющих увеличенную ЛА.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
Ао	– аорта
АРЭ	– антагонисты рецепторов эндотелина
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АТ ВТПЖ	– систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организации здравоохранения
ВПС	– врожденный порок сердца
ВТПЖ	– выходной тракт правого желудочка
ДГД	– диастолический градиент давления
ДДЛА	– диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии
ДЗЛК	– давление заклинивания легочных капилляров
ДЛА	– давление в легочной артерии
ДПП	– давление в правом предсердии
Д6МХ	– дистанция 6-минутной ходьбы
иЛАГ	– идиопатическая легочная артериальная гипертензия
ИМТ	– индекс массы тела
ИЭ	– индекс эксцентricности
КАГ	– коронароангиография
КДО	– конечно-диастолический объем
КДР	– конечно-диастолический размер
КИ	– кальциевый индекс
КСО	– конечно-систолический объем
КСР	– конечно-систолический размер
КТ	– компьютерная томография

КП	– контрастный препарат
КПОС	– катетеризация правых отделов сердца
ЛА	– легочная артерия
ЛАГ	– легочная артериальная гипертензия
ЛГ	– легочная гипертензия
ЛЖ	– левый желудочек
ЛКА	– левая коронарная артерия
ЛНПГ	– левая ножка пучка Гиса
ЛП	– левое предсердие
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление
мГДсТК	– максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане
МЖП	– межжелудочковая перегородка
МК	– митральный клапан
МКК	– малый круг кровообращения
МРТ	– магниторезонансная томография
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
НПВ	– нижняя полая вена
ОА	– огибающая артерия
ОЖЭ	– одиночная желудочковая экстрасистола
ОНЖЭ	– одиночная наджелудочковая экстрасистола
ОФП	– острая фармакологическая проба
ПЖ	– правый желудочек
ПЗ	– пороговое значение
ПКА	– правая коронарная артерия
ПНА	– передняя нисходящая артерия
ПП	– правое предсердие
ППК	– площадь под характеристической кривой
ППТ	– площадь поверхности тела
рГЦ	– растворимая гуанилатциклаза

РКИ	– рандомизированное контролируемое исследование
РФ	– Российская Федерация
РФП	– радиофармпрепарат
СВ	– сердечный выброс
СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
СЗСТ	– системные заболевания соединительной ткани
СИ	– сердечный индекс
срГДсТК	– средний систолический градиент на трикуспидальном клапане
срДЗЛА	– среднее давление заклинивания легочной артерии
срДЛА	– среднее давление в легочной артерии
ТЗСЛЖ	– толщина задней стенки левого желудочка
ТК	– трикуспидальный клапан
ТМЖП	– толщина межжелудочковой перегородки
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ФВ	– фракция выброса
ФК	– функциональный класс
ФУ	– фракция укорочения
ХМ ЭКГ	– суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ	– хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЦДК	– цветное доплеровское картирование
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЭКГ	– электрокардиограмма
ЭОС	– электрическая ось сердца
ЭХО-КГ	– эхокардиография
АНА	– Американская Ассоциация Эхокардиографистов
ASE	– Европейская Ассоциация Эхокардиографистов

ATS	– Американское торакальное общество
BNP	– мозговой натрийуретический пептид (brain natriuretic peptide)
cTn	– высокочувствительный Тропонин Т
endГДдЛК	– конечный диастолический градиент на клапане легочной артерии
ERS	– Европейское респираторное общество
ESC	– Европейское общество кардиологов
FAC	– фракционное изменение площади (fractional area change)
NO	– оксид азота (nitric oxide)
NT-proBNP	– N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида
NYHA	– Нью-Йоркская ассоциация сердца
PaCO ₂	– парциальное давление углекислого газа
PaO ₂	– парциальное давление кислорода
ROC	– операционная характеристика приёмника (receiver operating characteristic)
TAPSE	– систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion)
VCO ₂	– потребление углекислого газа
VO ₂	– потребление кислорода
V _{pd}	– пиковая диастолическая скорость коронарного кровотока
V _{ps}	– пиковая систолическая скорость коронарного кровотока
V/Q	– вентиляционно-перфузионный

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беленков, Ю.Н. Первичная легочная гипертензия / Ю. Н. Беленков, И. Е. Чазова. – Москва : Нолидж, 1999. – 141 с.
2. Беленков, Ю. Н. Функциональная диагностика сердечно-сосудистых заболеваний / Ю. Н. Беленков, С. К. Терновой. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 976 С.
3. Бощенко, А. А. Диагностика стенозов ствола левой коронарной артерии и передней нисходящей коронарной артерии с помощью трансторакальной эхокардиографии / А. А. Бощенко, А. В. Врублевский, Р. С. Карпов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2016. – № 2. – С.20-29.
4. Бощенко А. А. Трансторакальное ультразвуковое исследование магистральных коронарных артерий: методические аспекты, возможности, ограничения / А. А. Бощенко, А. В. Врублевский, Р. С. Карпов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 6. – С.60-74.
5. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. – URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (доступ по состоянию на 18.04.2019 г.).
6. Доступность медицинской помощи и лекарственного обеспечения больных с редкими заболеваниями в Российской Федерации: реалии и пути решения проблем. Результаты медико-экономического исследования за период 2013-2015 гг. – 2016 г. – 146 с.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии / И. Е. Чазова, С. Н. Авдеев, Н. А. Царева [и др.] // Терапевтический архив. – 2014. – Вып. 9. – С. 4-23.
8. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра / И. Е. Чазова, О. А. Архипова, З. С. Валиева [и др.] // Терапевтический архив, 2014. – Вып. 9. – С. 56-64.

9. Легочная гипертензия. Клинические рекомендации : [Электронный ресурс] / Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, 2016. – URL: <http://cr.rosminzdrav.ru/#!/recomend/136> (дата обращения 18.02.2019 г.).
10. Легочная гипертензия: руководство для врачей / С. Н. Авдеев [и др.]. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 8-56.
11. Мартынюк, Т. В. Идиопатическая легочная гипертензия: клинико-патолофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии : автореф. дисс. ... доктора медицинских наук : 14.01.05, 03.01.04 / Т. В. Мартынюк. – Москва, 2013. – 46 с.
12. Мартынюк, Т. В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение / Т. В. Мартынюк. – Москва : МИА, 2018. – 148 с.
13. Ройтберг, Г. Е. Внутренние болезни. Сердечнососудистая система / Г. Е. Ройтберг, А. В. Струтынский. – Москва. – «Бином», 2007. – 856 с.
14. Чазова, И. Е. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра / И. Е. Чазова, О. А. Архипова, Т. В. Мартынюк // Терапевтический архив. – 2019. – Вып. 91. – № 1. – С. 10–31. – DOI: 10.26442/00403660.2019.01.000024.
15. Чазова, И. Е. Легочная гипертензия / И. Е. Чазова, Т. В. Мартынюк. – Москва : Практика, 2015. – 928 с.
16. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии / С. Н. Наконечников, К. А. Зыков, Т. В. Мартынюк [и др.] // Системные гипертензии. – 2010, № 3. – С.61-67.
17. 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) / N. Galie, M. Humbert, J. L. Vachiery et al. // Eur Respir J. – 2015. – Vol. 46. – № 4. – P. 903-75.
18. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galie, M. Humbert, J. L. Vachiery et al. // Eur Heart J. – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 67-119.

19. A case of acute coronary syndrome caused by extrinsic compression of the left main coronary artery due to pulmonary hypertension / T. Kawase, H. Ueda, N. Watanabe et al. // *Journal of Cardiology Cases*. – 2010. – Vol. 2. – № 3. – P. e154—e158.
20. A Case of Extrinsic Compression of the Left Main Coronary Artery Secondary to Pulmonary Artery Dilatation / Y.-J. Choi, U. Kim, J.-S. Lee et al. // *J Korean Med Sci*. – 2013. – Vol. 28. – № 10. – P. 1543-1548.
21. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association / W. G. Austen, J. E. Edwards, R. L. Frye et al. // *Circulation*. – 1975. – Vol. 51. – P. 5–40.
22. Accuracy of doppler echocardiography in measuring right-heart pressure in patients with pulmonary hypertension / C. Falletta, C. Cascio, F. Tuzzolino et al. // *Eur J Heart Fail*. – 2010. – Vol. 9. – P. S33.
23. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension / M. Vaseghi, J. Lee et al. // *J Invasive Cardiol*. – 2007. – Vol. 19. – № 12. – P. 375-377.
24. An alternative echocardiographic method to estimate mean pulmonary artery pressure: diagnostic and clinical implications / J. F. Aduen, R. Castello, M. M. Lozano et al. // *J Am Soc Echocardiogr*. – 2009. – Vol. 22. – P. 814-9.
25. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension / A. J. Peacock, N. F. Murphy, J. J. V McMurray et al. // *European Respiratory Journal*. – 2007. – Vol. 30. – P. 104–109.
26. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry / R. L. Benza, D. P. Miller, R. J. Barst et al. // *Chest*. – 2012. – Vol. 142. – № 2. – P. 448-456.
27. Angina associated with left main coronary artery compression in pulmonary hypertension / V. A. de Jesus Perez, F. Haddad, R. H. Vagelos et al. // *J Heart Lung Transplant*. – 2009. – Vol. 28. – P. 527–30.

28. Assessment of right atrial pressure with 2-dimensional and Doppler echocardiography: a simultaneous catheterization and echocardiographic study / S. R. Ommen, R. A. Nishimura, D. G. Hurrell et al. // *Mayo Clin Proc.* – 2000. – Vol. 75. – P. 24-9.
29. Bashore, T. M. Adult congenital heart disease: right ventricular outflow tract lesions / T. M. Bashore / *Circulation.* – 2007. – Vol. 115. – P. 1933-1947.
30. Cardiac biomarker responses to dobutamine stress echocardiography in healthy volunteers and patients with coronary artery disease / M. Siriwardena, V. Campbell, M. Richards et al. // *Clin Chem.* – 2012. – Vol. 58. – № 10. – P. 1492–4.
31. Cardiac Dual-source Computed Tomography for the Detection of Left Main Compression Syndrome in Patients with Pulmonary Hypertension / E. Demerouti, A. Manginas, E. Petrou et al. // *The Open Cardiovascular Medicine Journal.* – 2016. – Vol. 10. – P. 130-137.
32. CAD-RADS™: Coronary Artery Disease - Reporting and Data System: An Expert Consensus Document of the Society of Cardiovascular Computed Tomography (SCCT), the American College of Radiology (ACR) and the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). Endorsed by the American College of Cardiology / R. C. Cury, S. Abbara, S. Achenbach et al. // *J Am Coll Radiol.* – 2016. – Vol. 13. – Doi: 10.1016/j.jacr.2016.04.024.
33. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland / Y. Ling, M. Johnson, D. Kiely et al. // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2012. – Vol. 186. – P. 790-796.
34. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension / E. Demerouti, A. Manginas, G. Athanassopoulos et al. // *Respir Care.* – 2013. – Vol. 58. – P. 1246–54.
35. Complications of proximal pulmonary artery aneurysms in patients with severe pulmonary arterial hypertension / V. Hernández, M. Ruiz-Cano P. Escribano et al. // *Revista española de cardiología.* – 2010. – Vol. 63. – P. 612–620.

36. Compression of the left main pulmonary artery in a patient with the Eisenmenger syndrome / C. L. Dubois, S. Dymarkowski et al. // *Eur Heart J* – 2007. – Vol. 28. – № 16. – P. 1945.
37. Corday, E. Coronary artery compression: an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension / E. Corday, H. Gold, L. Kaplan // *Trans Am Coll Cardiol.* – 1957. – Vol. 7. – P. 93-103.
38. CT diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism / E. Castañer, X. Gallardo, E. Ballesteros et al. // *Radiographics.* – 2009. – Vol. 29. – № 1. – P. 31-53.
39. CT evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / M. J. Willeminck, H. W. van Es, L. Koobs et al. // *Clinical radiology.* – 2011. – Vol. 67. – № 3. – P. 277-285.
40. Delay in recognition of pulmonary arterial hypertension: factors identified from the REVEAL Registry / L. Brown, H. Chen, S. Halpern et al. // *Chest.* – 2011. – Vol. 140. – № 1. – P. 19–26.
41. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension / R. J. Barst, M. McGoon, A. Torbicki et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 40S-7S. – Doi: 10.1016/j. jacc.2004.02.032.
42. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension / R. J. Raymond, A. L. Hinderliter, P. W. Willis et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1214-9.
43. Elevated cardiac troponin T in skeletal myopathies / J. Schmid, L. Liesinger, R. Birner-Gruenberger et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2018. – Vol. 71. – P. 1540–9.
44. Endovascular therapy for left main compression syndrome. Case report and literature review / A. Caldera, I. Cruz-Gonzalez H. G. Bezerra et al. // *Chest.* – 2009. – Vol. 135. – № 6. – P. 1648-1650.
45. Evaluation of size and dynamics of the inferior vena cava as an index of right-sided cardiac function / F L. Moreno, A. D. Hagan, J. R. Holmen et al. // *Am J Cardiol.* – 1984. – Vol. 53. – P. 579-85.

46. Escribano-Subias P et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry / P. Escribano-Subias, I. Blanco., M. López-Meseguer et al. // *European Respiratory Journal*. – 2012. – Vol. 40. – P. 596–603.

47. Extrinsic compression of the left main coronary artery by a dilated pulmonary artery: clinical, angiographic, and hemodynamic determinants / L. Kajita, E. Martinez, J. Ambrose et al. // *Catheter Cardiovasc Interv.* – 2001. – Vol. 52. – P. 49–54.

48. Extrinsic compression of left main coronary artery by aneurysmal pulmonary artery in severe pulmonary hypertension: its correlates, clinical impact, and management strategies / O. Y. Akball, C. Kaymaz, I. H. Tanboga et al. // *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. – 2018. – Vol. 19. – № 11. – P. 1302–1308. – Doi: 10.1093/ehjci/jex303.

49. Extrinsic compression of left main coronary artery from aneurysmal dilation of pulmonary trunk in an adolescent. involution after surgery occlusion of sinus venosus atrial septal defect and pulmonary trunk plasty for reduction / F. Amaral, L. Alves, J. A. Granzotti et al. // *Arquivos brasileiros de cardiologia*. – 2007. – Vol. 88. – № 2. – P. e39-e41.

50. Extrinsic compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in patients with long-standing pulmonary hypertension / S. M. Kawut, F. E. Silvestry, V. A. Ferrari et al. // *The american journal of cardiology*. – 1999. – Vol. 83. – № 6. – P. 984-6.

51. Extrinsic compression of left main coronary artery by the pulmonary trunk secondary to pulmonary hypertension documented using 64-slice multidetector computed tomography coronary angiography / M. Safi, V. Eslami, A. Shabestari et al. // *Clin Cardiol*. – 2009. – Vol. 32. – № 8. – P. 426-428.

52. Fourth universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J. S. Alpert, A. Jaffe et al. // *European Heart Journal*. – 2018. – Doi:10.1093/eurheartj/ehy462.

53. Frommelt, P. C. Congenital coronary artery anomalies / P. C. Frommelt, M. A. Frommelt // *Pediatr. Clin. North Am.* – 2004. – Vol. 51. – № 5. – P. 1273–1288.

54. Galie, N. The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension / N. Galie, G. Simonneau // *J Am Coll Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – № 25. – P. D1–3.
55. Godfrey, A. A 55-year-old woman with pulmonary hypertension, worsening dyspnea, and chest pain / A. Godfrey, H. Cajigas // *Chest.* – 2014. – Vol. 145. – № 3. – P. 642 – 645.
56. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A report from the American Society of Echocardiography Endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography / L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo et al. // *J Am Soc Echocardiogr.* – 2010. – Vol. 23. – № 7. – P. 685-713.
57. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, D. Montani, D. S. Celermajer et al. // *Eur Respir J.* – 2019. Vol. 53. – № 1. – Doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
58. Hatle, L. Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound / L. Hatle, B. A. Angelsen, A. Tromsdal // *Br Heart J.* – 1981. – Vol. 45. – P. 157-65.
59. How is cardiac troponin released from injured myocardium? / J. Mair, B. Lindahl, O. Hammarsten et al. // *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* – 2018. – Doi:10.1177/2048872617748553.
60. Holter, N. J. New Method for Heart Studies: Continuous electrocardiography of active subjects over long periods is now practical / N. J. Holter // *Science.* – 1961. – Vol. 134. – P. 1214-1220.
61. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care? / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis et al. // *Eur Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – № 18. – P. 2252–7.
62. Humbert, M. Pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: pathophysiology / M. Humbert // *European Respiratory Review.* – 2010. – Vol. 19. – № 115. – P. 59–63.

63. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays / F. S. Apple, A. S. Jaffe, P. Collinson et al. // *Clinical Biochemistry*. – 2014. – Vol. 48. – № 4-5. – P. 201–3.
64. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension / D. Bonderman, D. Fleischmann, M. Prokop et al. // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – № 2. – P. 265.
65. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography / J. Dodd, A. Maree, I. Palacios et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. e7–8.
66. Imaging in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / R. D. Renapurkar, S. Shrikanthan, G. A. Heresi et al. // *J Thorac Imaging*. – 2017. – Vol. 32. – № 2. – P. 71-88.
67. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension / C. Gan, J. W. Lankhaar, J. T. Marcus et al. // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. – 2006. – Vol. 290. – P. H1528–H1533.
68. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* / I. Taran, T. Martynyuk, I. Chazova et al. / *Lung*. – 2018. – Vol. 196. – P. 745–753. – Doi: 10.1007/s00408-018-0160-4.
69. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling / J. T. Marcus, C. T. Gan, J. J. Zwanenburg et al. // *J Am Coll Cardiol*. – 2008. – Vol. 51. – P. 750–7.
70. Left main coronary artery and aortic root compression associated with atrial septal defect and pulmonary hypertension / A. Paç, D. Ç. Ayvaz, M. Ulaş et al. // *International Journal of Cardiology*. – 2007. – Vol. 118. – № 2. – P. e41–43.
71. Left main coronary artery compression by an enlarged pulmonary artery / W. Karrowni, G. Sigurdsson, A. Phillip et al. // *J Am CollCardiolIntv*. – 2013. – Vol. 6. – № 1. – P. e3–4.

72. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization / M. Lee, J. Oyama, R. Bhatia et al. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 76. – P. 543–550.

73. Left main coronary artery compression in chronic thromboembolic pulmonary hypertension / D. Ngaage, A. Lapeyre, Ch. G A McGregor et al. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2005. – Vol. 27. – № 3. – 512 P.

74. Left main coronary artery compression in patients with pulmonary arterial hypertension and angina / N. Galiè, F. Saia, M. Palazzini et al. // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2017. – Vol. 69. – № 23. – P. 2808-17.

75. Left main coronary artery compression in pulmonary arterial hypertension / K. Albadri, J. M Jensen, E. H Christiansen et al. // *Pulmonary circulation*. – 2015. – Vol. 5. – № 4. – P. 734-736. – Doi: 10.1086/683690.

76. Left main compression syndrome by idiopathic pulmonary artery aneurysm caused by medial necrosis Erdheim-Gsell combined with bicuspid pulmonary valve / D. Jodocy, G. Friedrich, J. Bonatti et al. // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2009. – Vol. 138. – № 1. – P. 234-236.

77. Left main coronary trunk compression by dilated main pulmonary artery in atrial septal defect. Report of three cases / K. Fujiwara, Y. Naito, S. Higashiue et al // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1992. – 104. – № 2. – 449-452.

78. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery / M. Tespili, A. Saino, D. Personeni et al. // *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. – 2009. – Vol. 10. – № 2. – 183-187.

79. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension / S. Mesquita, C. Castro N. M. Ikari et al. // *The American journal of medicine*, – 2004. – Vol. 116. – P. 369–374.

80. Lindsey, J. B. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention / J. B. Lindsey, E. S. Brilakis, S. Banerjee // *Cardiovasc Revasc Med*. – 2008. – Vol. 9. – № 1. – P. 47-51.

81. Myocardial ischemia induced by rapid atrial pacing causes troponin T release detectable by a highly sensitive assay: Insights from a coronary sinus sampling study / A. T. Turer, T. A. Addo, J. L. Martin et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2011. – Vol. 57. – P. 2398–405.

82. Percutaneous coronary intervention for left main compression syndrome due to severe idiopathic pulmonary arterial hypertension: one year follow-up using intravascular imaging / M. Ogiso, Naoki Serizawa, K. Kamishima et al. // *Intern Med.* – 2015. – Vol. 54. – 7. – P. 801-804.

83. Percutaneous coronary intervention of the left main coronary artery in a patient with extrinsic compression caused by massive pulmonary artery enlargement / F. K. Salhab, A. H. Al Kindi, St. G. Ellis et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 144. – № 6. – 1517-1518.

84. Percutaneous intervention of left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm / M. Vaseghi, M. Lee, J. Currier et al. // *Catheterization and Cardiovascular Interventions.* – 2010. – Vol. 76 – № 3. – P. 352–356.

85. Pina, Y. Left main coronary artery extrinsic compression syndrome: a combined intravascular ultrasound and pressure wire / Y. Pina, J. Exaire, J. S. Zarate // *J Invasive Cardiol.* – 2006. – Vol. 18. – № 3. – P. 102–104.

86. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension / N. Nagaya, T. Nishikimi, M. Uematsu et al. // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 865–870.

87. Prevalence and significance of troponin elevations in patients without acute coronary disease / K. R. Vestergaard, C. B. Jespersen, A. Arnadottir et al. // *Int J Cardiol.* – 2016. – Vol. 222. – P. 819–25.

88. Prevalence of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the United States / N. Y. Kirson, H. G. Birnbaum, J. Ivanova // *Current Medical Research and Opinion.* – 2011. – 27. – № 9. – P. 1763–1768.

89. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study / S. Rich, D. Dantzker, S. Ayres et al. // *Ann Intern Med.* – 1987. – Vol. 107. – P. 216–223.

90. Prognostic impact of right ventricular involvement as assessed by tricuspid annular motion in patients with acute myocardial infarction / B. A. Samad, M. Alam, K. Jensen-Urstad // *Am J Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 778-781.
91. Pulmonary artery aneurysms in pulmonary arterial hypertension. Does It depend on time, course or severity? / J. N. Berenguer, J. M. Montero Cabezas, S. A. Charterina et al. // *European Heart Journal.* – 2017. – Vol. 38. – Doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.P3527.
92. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance / R. Badagliacca, R. Poscia, B. Pezzuto et al. // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 121. – № 2. – P. 76–82.
93. Pulmonary arterial hypertension / D. Montani, S. Günther, P. Dorfmüller et al. // *Orphanet Journal of Rare Diseases.* – 2013. – Vol. 8. – № 1. – 97 P.
94. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the reveal registry / D. B. Badesch, G. E. Raskob, C. G. Elliott et al. // *Chest.* – 2009. – Vol. 137. № 2. – P. 376—387.
95. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry / M. Humbert; O. Sitbon; A. Chaouat et al. // *American journal of respiratory and critical care medicine.* – 2006. – Vol. 173. – P. 1023–1030.
96. Pulmonary function differences in patients with chronic right heart failure secondary to pulmonary arterial hypertension and chronic left heart failure / W. H. Liu, Q. Luo, Z. H. Liu et al. // *Med Sci Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 960–66.
97. Real-World Switching to Riociguat: Management and Practicalities in Patients with PAH and CTEPH / H. Gall, J.-L. Vachiery, N. Tanabe et al. // *Lung.* – 2018. – Vol. 196. – № 1. – P. 305–312.
98. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus et al. // *European Heart Journal.* – 2010. – Vol. 31. – P. 2197–204.
99. Registry and Survival Study in Chinese Patients With Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension / Z. Jing, X. Xu, Z. Han et al. // *Chest.* – 2007. – Vol. 132. – P. 373–379.

100. Right ventricular ischemia in patients with primary pulmonary hypertension / A. Gomez, D. Bialostozky, A. Zajarias et al. // *J Am Coll Cardiol.* – 2001. – Vol. 38. – P. 1137–42.
101. Rubin, L. J. Primary pulmonary hypertension / L. J. Rubin // *N Engl J Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 111-117.
102. Santamore, W. P. Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function / W. P. Santamore, L. J. Dell'Italia // *Prog Cardiovasc Dis.* – 1998. – Vol. 40. – P. 289–308.
103. SCCT guidelines on radiation dose and dose-optimization strategies in cardiovascular CT / S. S. Halliburton, S. Abbara, M. Y. Chen et al. // *J Cardiovasc Comput Tomogr.* – 2011. – Vol. 5. – № 4. – P. 198-224.
104. Sex differences in the diagnosis, treatment, and outcome of patients with pulmonary arterial hypertension enrolled in the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management / S. Shapiro, G. L. Traiger, M. Turner et al. // *Chest.* – 2012. – Vol. 141. – № 2. – P. 363—373.
105. Skoularigis, J. Submitral left ventricular aneurysm compressing the left main coronary artery / J. Skoularigis, P. Sareli // *Cathet Cardiovasc Diagn.* – 1997. – Vol. 40. – P. 173–5.
106. Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery / S. G. Varela, P. Orbe, J. A. Villa et al. // *Rev Esp Cardiol.* – 2004. – Vol. 57. – № 7. – P. 695-698.
107. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension / S. Rich, V. McLaughlin, W. O'Neill et al. // *Chest.* – 2001. – Vol. 120. – № 4. – P. 1412-1415.
108. Survival in patients with idiopathic, familial and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era / M. Humbert, O. Sitbon, A. Chaouat et al. // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – P. 156-163.
109. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry / G. E. D'Alonzo, R. J. Barst, S. M. Ayres et al. // *Ann Intern Med.* – 1991. – Vol. 115. – P. 343-349.

110. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation / T. Thenappan, S. J Shah, S. Rich et al. // *Eur Respir J.* – 2010. – Vol. 35. – P. 1079–1087.

111. Troponin release and reversible left ventricular dysfunction following transient pressure overload / B. R. Weil, G. Suzuki, R. F. Young et al. // *J Am CardiolColl.* – 2018. – Vol. 71. – P. 2906–16.

112. Two rare conditions in an Eisenmenger patient: Left main coronary artery compression and Ortner's syndrome due to pulmonary artery dilatation / K. Andjelkovic, D. Kalimanovska-Ostic, M. Djukic et al. // *Heart & lung: the journal of critical care.* – 2013. – Vol. 42. – № 5. – P. 382e386.

113. White, H. D. Pathobiology of troponin elevations: Do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis? / H. D. White. // *J Am Coll Cardiol.*– 2011. – Vol. 57. – P. 2406–8.

114. Yock, P. G. Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation / P. G. Yock, R. L. Popp. // *Circulation.* – 1984. – Vol. 70. – P. 657-62.