

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА И УРОВЕНЬ МОЗГОВОГО НАТРИЙУРЕТИЧЕСКОГО ПЕПТИДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ОДНОМОМЕНТНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.А. Клименко¹, Н.А. Шостак¹, Н.А. Демидова^{1*}, И.В. Новиков¹,
С.М. Сороколетов^{1,2}, С.В. Мадоян³

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

² Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова. 117049, Москва, Ленинский проспект, 8

³ Городская клиническая больница №13. 115280, Москва, ул. Велозаводская, 1/1

Цель. Изучить показатели ремоделирования правых отделов сердца, концентраций N-концевого мозгового натрийуретического пептида (Nt-proBNP) у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЛГ).

Материал и методы. В исследование включены 79 пациентов, перенесших тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА). Основную группу составили пациенты (n=43) с повышением систолического давления в легочной артерии (СДЛА) >30 мм рт.ст.: 30 (37,9%) человек имели I степень легочной гипертензии (ЛГ), а 13 (16,5%) – II–III степень ЛГ. Группу сравнения составили 36 пациентов, перенесших ТЭЛА, но у которых СДЛА не превышало 30 мм рт.ст. 20 человек составили группу контроля. Всем пациентам проведен тест 6-мин ходьбы (ТШХ), доплерэхокардиография (дЭхоКГ). Тканевая миокардиальная дЭхоКГ (ТМдЭхоКГ) выполнена у 38 пациентов. У 71 пациента определен уровень Nt-proBNP.

Результаты. Одышка беспокоила 90,7% больных с различной степенью ЛГ и 80,5% пациентов, у которых СДЛА было в норме. Больные без ЛГ, как и пациенты с ЛГ I ст., практически с одинаковой частотой жаловались на сердцебиение, слабость, утомляемость и головокружение. У больных группы сравнения и с ЛГ I ст. дистанция в ТШХ практически не отличалась и резко уменьшалась у пациентов с ЛГ II–III ст. По данным дЭхоКГ увеличение размеров правого предсердия (ПП) и/или правого желудочка (ПЖ) наблюдалось у 76,7% больных с ЛГ I ст. и 100% больных с ЛГ II–III ст. Признаки нарушения диастолической функции ПЖ (Е/А<1 или Е/А>2) выявлены у 19,4% пациентов группы сравнения, 16,7% пациентов с ЛГ I ст. и у 61,5% больных с ЛГ II–III ст. По данным ТМдЭхоКГ Em/Am<1 наблюдалась у 8 (72,7%) больных группы сравнения и у 13 (76,4%) больных основной группы. У больных с ЛГ I ст. концентрация Nt-proBNP составила 17,3 [2,3; 33,9] фмоль/мл, у пациентов с ЛГ II–III ст. – 142,1 [62,1; 171,8] фмоль/мл. Концентрация Nt-proBNP в группе сравнения составила 6,5 [3,1; 18,3] фмоль/мл, и была выше, чем в группе контроля (3,5 [1,8; 7,5] фмоль/мл).

Заключение. У большинства больных, перенесших ТЭЛА, в том числе с нормальным СДЛА, обнаружены различные показатели ремоделирования сердца, а также диастолическая дисфункция ПЖ. Повышение уровня Nt-proBNP адекватно отражает тяжесть дисфункции ПЖ только у больных ХТЛГ II–III степени, при этом у пациентов без ХТЛГ и больных с ЛГ I ст. этот маркер имеет низкое диагностическое значение.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, правый желудочек, диастолическая дисфункция, тканевая миокардиальная доплерэхокардиография, N-концевой мозговой натрийуретический пептид.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(3):258–264

Remodeling of the right heart and the level of brain natriuretic peptide in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a comparative cross-sectional observational study

A.A. Klimenko¹, N.A. Shostak¹, N.A. Demidova^{1*}, I.V. Novikov¹, S.M. Sorokoletov^{1,2}, S.V. Madoyan³

¹ Pirogov Russian National Research Medical University. Ostrovitjanova ul. 1, Moscow, 117997 Russia

² N.I. Pirogov City Clinical Hospital № 1. Leninsky prospekt 8, Moscow, 117049 Russia

³ City Clinical Hospital № 13. Velozavodskaya ul. 1/1, Moscow, 115280 Russia

Aim. To study the right heart remodeling and level of N-terminal brain natriuretic peptide (Nt-proBNP) in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Material and methods. Patients (n=79) after pulmonary embolism were included into the study. The main group consisted of patients (n=43) with an increase in systolic pulmonary artery pressure (SPAP) >30 mm Hg: 30 (37.9%) patients had pulmonary hypertension (PH) degree I, and 13 (16.5%) – PH degree II–III. Group of comparison consisted of 36 patients expired pulmonary embolism and having SPAP <30 mm Hg. The control group consisted of 20 people. 6-minute walk test (6-MWT) and Doppler echocardiography were performed in all patients. Besides myocardial tissue Doppler echocardiography and assessment of Nt-proBNP level were performed in 38 and 71 patients, respectively.

Results. Dyspnea occurred in 90.7% of patients with various degrees of PH and 80.5% of patients with normal SPAP. Patients without PH and with PH I complained of palpitations, weakness, fatigue, and dizziness with similar frequency. Patients with PH I were comparable with ones of comparison group in 6-MWT distance that dramatically decreased in patients with PH II–III. Enlargement of the right atrium (RA) and/or right ventricular (RV) was observed in 76.7% of patients with PH I and 100% of patients with PH II–III. RV diastolic function abnormalities (E/A<1 and E/A>2) were detected in 19.4%, 16.7% and 61.5% of patients of comparison group, PH I and PH II–III patients, respectively. According to myocardial tissue Doppler echocardiography Em/Am<1 was observed in 8 (72.7%) patients of the comparison group and in 13 (76.4%) patients with PH. Nt-proBNP level was 17.3 [2.3, 33.9] fmol/ml in PH I patients and 142.1 [62.1, 171.8] fmol/ml in PH II–III patients. Nt-proBNP level was 6.5 [3.1, 18.3] fmol/mL in patients of the comparison group, and it was higher than this in patients of the control group (3.5 [1.8, 7.5] fmol/ml).

Conclusion. Various indicators of heart remodeling and RV diastolic dysfunction were found in the majority of patients after pulmonary embolism, including those with normal SPAP. Elevation of Nt-proBNP level adequately reflects the severity of RV dysfunction in CTEPH patients only in PH II–III. This marker has low diagnostic value in patients without CTEPH and PH I patients.

Key words: pulmonary hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, right ventricle, diastolic dysfunction, myocardial tissue Doppler echocardiography, N-terminal brain natriuretic peptide.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(3):258–264

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ntverdova@yandex.ru

Сведения об авторах:

Клименко Алеся Александровна – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета РНИМУ

Шостак Надежда Александровна – д.м.н., профессор, заведующая той же кафедрой

Демидова Наталья Александровна – ассистент той же кафедры

Новиков Иван Владимирович – аспирант той же кафедры

Сороколетов Сергей Михайлович – д.м.н., профессор,

заместитель главного врача по медицинской части ГКБ №1

Мадоян Самсон Валерьевич – врач-кардиолог ГКБ №13

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЛГ) является отдаленным осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при котором неразрешившиеся эмболические массы фиброзируются и приводят к механической обструкции легочных артерий [1]. ХТЛГ развивается у 3 пациентов из 100, перенесших ТЭЛА (около 20 случаев на 1 млн. населения) [2]. Клинические проявления ХТЛГ неспецифичны и появляются в среднем через 2 года после перенесенной ТЭЛА, сопровождающейся симптомами [3]. Больные предъявляют жалобы на прогрессирующую одышку при физической нагрузке, слабость, сердцебиение, обмороки, кровохарканье и боли в грудной клетке [4, 5]. У многих пациентов с ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, и больные поступают в клинику уже с признаками декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН), которая является основной причиной смерти [2, 6]. В связи с этим возрастает интерес к ранней диагностике легочной гипертензии (ЛГ) и оценке функции правого желудочка (ПЖ) после перенесенной ТЭЛА. Различная степень тяжести нарушения функции ПЖ определяет разнообразные клинические проявления ЛГ и имеет важное прогностическое значение [6]. Показателями дисфункции ПЖ при ЛГ являются: увеличение размеров правых камер сердца, нарушение движения межжелудочковой перегородки (МЖП), увеличение толщины стенки ПЖ и расширение ствола легочной артерии (ЛА). Однако повышению давления в ЛА и систолической дисфункции ПЖ предшествует нарушение его диастолической функции [7–11]. Ранние нарушения диастолической функции ПЖ можно наиболее точно выявить с помощью тканевой миокардиальной доплерэхокардиографии (ТМдЭхоКГ) [12]. Значительное снижение скорости движения кольца трикуспидального клапана (ТК) в систолу и раннюю диастолу было показано в исследовании Rydman R. и соавт. у больных с ТЭЛА. При повторном обследовании через 3 мес пациенты не имели симптомов ЛГ, при этом систолическая функция у больных с нормальным давлением в ПЖ возвращалась к норме, а диастолическая оставалась нарушенной [13]. Роль ТМдЭхоКГ в оценке функции ПЖ у пациентов с нормальным или незначительно повышенным СДЛА мало изучена и представляет практический интерес.

Многообещающим маркером дисфункции ПЖ при ЛГ является мозговой натрийуретический пептид и его предшественник — N-концевой мозговой натрийуретический пептид (Nt-proBNP), синтезирующийся миоэндокринными клетками желудочков в ответ на перегрузку сердца объемом или давлением [14]. У больных с прекапиллярной ЛГ уровень этого пептида значительно коррелирует с показателями, отражающими тяжесть ремоделирования ПЖ [15, 16]. В исследовании Dentali F. и соавт. была показана возможность приме-

нения Nt-proBNP как доклинического маркера ХТЛГ [17]. В литературе неоднократно подчеркивается большая прогностическая ценность определения Nt-proBNP при ХТЛГ. Однако большинство исследований включали пациентов с умеренной и высокой ЛГ [18, 19], что требует дальнейшего изучения этого маркера для своевременной диагностики дисфункции ПЖ, особенно у пациентов, не имеющих симптомов ЛГ.

Цель исследования: изучить показатели ремоделирования правых отделов сердца, концентраций Nt-proBNP у пациентов с ХТЛГ.

Материал и методы

В исследование включались пациенты с верифицированной ТЭЛА не ранее 3 мес после эпизода эмболии ЛА, а также больные с подтвержденной ХТЛГ. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом РНИМУ имени Н.И. Пирогова. Диагноз ХТЛГ основывался на данных анамнеза, клинического обследования, ЭКГ, дЭхоКГ, перфузионной сцинтиграфии легких и/или компьютерной томографии высокого разрешения с внутривенным болюсным контрастированием.

Критериями исключения являлись: возраст старше 70 лет и моложе 18 лет, хронические бронхолегочные заболевания, врожденные и приобретенные пороки сердца, первичная легочная гипертензия, инфаркт миокарда в анамнезе, мерцательная аритмия, тяжелая артериальная гипертензия, декомпенсированный сахарный диабет, хроническая болезнь почек III–V ст., анемия с уровнем гемоглобина ≤ 100 г/л, декомпенсированные заболевания щитовидной железы.

Степень ЛГ оценивалась по систолическому давлению в легочной артерии (СДЛА), вычисленному с помощью дЭхоКГ. I степень ЛГ регистрировалась при уровне СДЛА 30–50 мм рт.ст., II степень — 51–80 мм рт.ст., III — >80 мм рт.ст. [20].

В исследование вошли 79 пациентов, перенесших ТЭЛА, среди которых было 48 женщин и 31 мужчина. Основную группу больных составили пациенты с повышением СДЛА >30 мм рт.ст. по данным дЭхоКГ ($n=43$). Из них у 30 (37,9%) человек повышение СДЛА соответствовало I степени ЛГ, у 13 (16,5%) — II–III степени ЛГ. Группу сравнения составили 36 (45,6%) пациентов, перенесших ТЭЛА, но у которых СДЛА при ЭхоКГ не превышало 30 мм рт.ст. Группа контроля набиралась среди пациентов терапевтического отделения, не имеющих заболеваний, связанных с патологией сердца, ТЭЛА в анамнезе, а также критериев исключения из исследования, указанных выше. Контрольную группу составили 20 человек (12 женщин, 8 мужчин).

Для определения тяжести ЛГ применялась функциональная классификация (ВОЗ, 2003 г.). Оценка пе-

реносимости физической нагрузки проводилась с помощью теста 6-мин ходьбы (ТШХ) по аналогии с определением параметров физической активности, разработанными для пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [21].

ДЭхоКГ проводилась всем пациентам основной группы, групп сравнения и контроля, перенесшим ТЭЛА, и 20 практически здоровым лицам, не имеющим заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Исследование проводилось по стандартной методике (В-режим, М-режим, импульсно-волновая, непрерывно-волновая и цветовая ДЭхоКГ) на ультразвуковом аппарате «Vivid 7» («GE Medical Systems», США) с оценкой линейных и объемных характеристик камер сердца, индексированных к площади поверхности тела. Определение объема ПЖ проводилось по методу Levine R. и Gibson T. Для количественной оценки дилатации ПЖ использовалось отношение конечно-диастолической площади (КДП) ПЖ к КДП левого желудочка (ЛЖ). У здоровых людей этот показатель составляет $0,48 \pm 0,12$ [22]. С целью оценки воздействия повышенного давления/объема ПЖ за счет смещения МЖП в сторону ЛЖ определялся индекс эксцентричности (отношение размера ЛЖ по короткой оси в парастеральной позиции вдоль МЖП к размеру ЛЖ по короткой оси перпендикулярно МЖП). В норме этот показатель равен 1 [23]. СДЛА определялось с помощью измерения систолического градиента давления между ПЖ и правым предсердием (ПП) с учетом градиента давления в ПП. С целью определения диастолической функции желудочков определялись максимальные скорости раннего (Е) и позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления (IVRT), время замедления раннего диастолического наполнения (DT), время выброса (ЕТ). Для оценки систоло-диастолической функции желудочков применялся доплеровский индекс Теи, вычисляющийся по формуле: $IVRT + IVCT / ET$. Если индекс Теи составлял менее 0,4 — функция желудочка считалась нормальной, при увеличении индекса Теи до 0,5 — незначительно нарушенной, 0,5–0,9 — умеренно сниженной, более 1,0 — значительно сниженной [20].

ТМдЭхоКГ проведена у 38 обследованных пациентов, из них у 17 пациентов основной группы, 11 — группы сравнения и у 10 пациентов группы контроля с использованием пакета программ для записи и обработки изображений в режиме цветовой ТМдЭхоКГ («Echopac», GE). С помощью импульсно-волнового режима ТМдЭхоКГ в 4-х камерной позиции определяли максимальные скорости движения латеральной части кольца ТК в период систолы (Sm), ранней и поздней диастолы (Em и Am), IVRT, IVCT, ET. Исследование проводилось одновременно с записью ЭКГ. При уменьшении соотношения Em/Am менее 1 диастолическая функция

желудочков считалась нарушенной. Аналогично доплеровскому индексу Теи по данным ТМдЭхоКГ рассчитывался миокардиальный индекс Теи.

Определение уровня Nt-proBNP выполнено у 71 пациента (35 больных ХТЛГ, 26 человек группы сравнения и 10 человек группы контроля). Образцы крови для анализа концентрации Nt-proBNP были взяты из периферической вены через 30 мин после прекращения физической нагрузки. Уровень Nt-proBNP в плазме крови определяли на многоканальном планшетном фотометре Multiskan MS (Labsystems) методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов компании Biomedica (Slovakia).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica v.8.0 («StatSoft» Inc.). Количественные параметры представлены в виде: Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 — 25%-процентиль, Q3 — 75%-процентиль. При сравнении количественных признаков и качественных порядковых признаков использовался метод ранговой корреляции по Спирмену с вычислением коэффициента корреляции Спирмена R. Для проверки гипотез о совпадении частот значений бинарных признаков использовался точный односторонний критерий Фишера. Для проверки гипотез об однородной генеральной совокупности для двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Степень достоверности указывается в тексте р. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 56 [42; 60] лет. При анализе жалоб пациентов, перенесших ТЭЛА ($n=79$), обращало на себя внимание, что одышка беспокоила 68 пациентов: 39 (90,7%) больных с различной степенью ЛГ и 29 (80,5%) пациентов, у которых СДЛА было в норме. Интересно также, что больные без ЛГ, как и пациенты с ЛГ I ст., практически с одинаковой частотой жаловались на сердцебиение (33,3% и 50%), слабость и утомляемость (38,8% и 36,7%) и головокружение (22,2% и 20%, соответственно) (табл. 1).

Высокая частота встречаемости жалоб на одышку, сердцебиение и головокружение у больных, перенесших ТЭЛА с нормальным СДЛА, возможно, связаны с нарушением функции ПЖ и латентной ЛГ. Пациенты с ЛГ достоверно чаще, чем пациенты без ЛГ, предъявляли жалобы на сухой кашель, кровохарканье и боль в грудной клетке ($p < 0,05$). Выявляемые при осмотре отеки, цианоз, гепатомегалия, расширение яремных вен наблюдались у пациентов с умеренной и высокой ЛГ. Акцент и раздвоение II тона над ЛА достоверно чаще выслушивались у больных уже с I ст. ЛГ ($p < 0,001$).

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных в зависимости от систолического давления в легочной артерии

Жалобы пациентов	Степень ЛГ		
	Группа сравнения (n=36)	ЛГ I ст. (n=30)	ЛГ II и III ст. (n=13)
Одышка, n (%)	29 (80,5)	26 (86,7)	13 (100)
Сердцебиение, n (%)	12 (33,3)	15 (50)	7 (53,8)
Слабость, утомляемость, n (%)	14 (38,8)	11 (36,7)	11 (84,6)**†
Головокружение, n (%)	8 (22,2)	6 (20)	5 (38,4)
Кровохарканье, n (%)	0	0	2 (15,4)**†
Сухой кашель, n (%)	1 (2,8)	5 (16,7)*	6 (46,2)**†
Боль в грудной клетке, n (%)	3 (8,3)	10 (33,3)*	4 (30,8)*
Значимость различий (критерий Фишера): *p<0,05 по сравнению с группой сравнения; †p<0,05 по сравнению с ЛГ I ст.			

Таблица 2. Оценка пройденной дистанции в ТШХ в зависимости от степени ЛГ

	Группа сравнения (n=32)	ЛГ I ст. (n=27)	ЛГ II–III ст. (n=13)
Дистанция в ТШХ, м	412 [380; 490]	420 [363; 540]	271 [240; 450]**†
Значимость различий (критерий Манна-Уитни): **p<0,001 по сравнению с группой сравнения; †p<0,05 по сравнению с ЛГ I ст. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]			

При оценке переносимости физической нагрузки с помощью ТШХ выявлено, что у больных группы сравнения и ЛГ I ст. показатели пройденной дистанции в ТШХ практически не отличались и резко ухудшались у пациентов с ЛГ II–III ст. ХТЛГ (табл. 2).

В ходе изучения ремоделирования ПЖ с помощью дЭхоКГ у пациентов с ХТЛГ по сравнению с группой контроля отмечалось статистически достоверное увеличение таких показателей, как индекс ПП, индексы конечно-систолического объема (иКСО) и конечно-диастолического объема (иКДО) ПЖ, отношение КДП ПЖ/КДП ЛЖ, диаметр ЛА. Увеличение индекса эксцентricности, гипертрофия стенки ПЖ и снижение ФВ ПЖ наблюдались только у пациентов с ЛГ II–III ст. Не-

обходимо отметить, что у больных группы сравнения также наблюдалось увеличение некоторых параметров (иПП, иКСО и иКДО ПЖ) по сравнению с группой контроля (табл. 3).

По данным дЭхоКГ увеличение размеров ПП и/или ПЖ наблюдалось у 76,7% больных с ЛГ I ст. и 100% больных с ЛГ II–III ст., а гипертрофия стенки ПЖ — у 23,3% и 76,9% больных, соответственно. Следует отметить, что даже у пациентов без сформировавшейся ХТЛГ наблюдалось увеличение размеров ПЖ (44,4% пациентов) и несколько чаще — ПП (52,8% пациентов).

При анализе данных обследования пациентов с нормальным СДЛА установлено, что увеличение размеров ПП чаще ассоциируется с большим перфузионным дефицитом в момент ТЭЛА (p=0,042), а также рецидивирующим характером легочной эмболии (p=0,048). Эти показатели рассматриваются различными исследователями [4, 24] как факторы, способствующие формированию ХТЛГ. Полученные нами результаты позволяют отнести данных пациентов в группу риска ХТЛГ, которая требует динамического наблюдения, особенно с учетом выявленных признаков ремоделирования сердца в группе сравнения.

При анализе диастолической функции миокарда с помощью дЭхоКГ отмечено значимое уменьшение ET и DT ТК лишь у больных с ЛГ II–III ст. Увеличение IVRT (p<0,001), а также уменьшение E ТК (p<0,001) и A ТК (p<0,05) отмечалось у пациентов как группы сравнения, так и больных с ЛГ. Допплеровский индекс Теи ПЖ значимо увеличивался уже у пациентов группы сравнения (p<0,001) (табл. 4).

При анализе данных дЭхоКГ у пациентов с ХТЛГ выявлены признаки нарушения диастолической функции ПЖ (E/A<1 или E/A>2) у 16,7% пациентов с ЛГ I ст. и у 61,5% больных с ЛГ II–III ст. У больных группы сравнения частота встречаемости диастолической дисфункции (ДД) оказалась сопоставима с группой пациентов с ЛГ I ст. (19,4% и 16,7% больных, соответственно).

Таблица 3. Показатели ремоделирования правых отделов сердца у обследованных пациентов в зависимости от СДЛА

ЭхоКГ показатели	Группа контроля (n=10)	Группа сравнения (n=36)	ЛГ I ст. (n=30)	ЛГ II–III ст. (n=13)
Индекс ПП, см/м ²	6,1 [5,6; 6,4]	8,9 [7,9; 10,7]**	10,8 [9,3; 12,4]***†	16,0 [12,5; 19,4]***†††
иКСО ПЖ, мл/м ²	8,6 [6,4; 9,3]	10,5 [8,1; 14,4]*	14,0 [10,2; 17,1]***†	40,0 [29,5; 58,6]***†††
иКДО ПЖ, мл/м ²	23,6 [20,3; 26,0]	28,6 [24,6; 35,4]*	33,1 [25,8; 46,5]***†	70,3 [50,5; 94,7]***†††
КДП ПЖ/КДП ЛЖ	0,49 [0,47; 0,57]	0,47 [0,43; 0,56]	0,55 [0,47; 0,73]†	0,88 [0,73; 1,43]***†††
Индекс эксцентricности	0,96 [0,94; 1,02]	1,00 [0,97; 1,04]	1,00 [0,97; 1,00]	1,31 [0,98; 1,89]***†††
ФВ ПЖ, %	64,5 [63,0; 67,1]	61,8 [57,9; 70,5]	59,0 [53,2; 62,5]*†	45,4 [44,4; 57,2]***†
Толщина стенки ПЖ, см	0,40 [0,30; 0,40]	0,40 [0,4; 0,40]	0,40 [0,40; 0,50]	0,60 [0,50; 0,60]***†††
Диаметр ЛА, мм	17 [16; 17]	23 [22; 24]**	23 [21; 26]**	29 [29; 31]***†††
СДЛА, мм рт.ст.	15 [14; 17]	20 [13; 20]	34 [30; 40]***†	78 [63; 98]***†††
Значимость различий (критерий Манна-Уитни): *p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,001 по сравнению с группой контроля; †p<0,05 по сравнению с группой сравнения; ††p<0,001 по сравнению с группой сравнения; †††p<0,05 по сравнению с ЛГ I ст.; †††p<0,001 по сравнению с ЛГ I ст. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]				

Таблица 4. Оценка показателей диастолической функции правого желудочка в зависимости от степени повышения СДЛА

Показатели	Группа контроля (n=10)	Группа сравнения (n=36)	ЛГ I ст. (n=30)	ЛГ II–III ст. (n=13)
Е ТК, м/с	0,88 [0,60; 0,90]	0,53 [0,47; 0,59]**	0,51 [0,44; 0,59]**	0,51 [0,44; 0,60]*
А ТК, м/с	0,68 [0,44; 0,80]	0,41 [0,36; 0,46]*	0,43 [0,38; 0,54]*	0,48 [0,41; 0,59]
Е/А ТК	1,22 [1,13; 1,50]	1,29 [1,06; 1,41]	1,10 [1,00; 1,32]	1,02 [0,79; 1,37]
DT ТК, мс	252 [204; 290]	241 [200; 284]	215 [163; 318]	148 [126; 220]**†
IVRT ТК, мс	54 [44; 64]	78 [70; 89]**	74 [67; 88]**	71 [63; 86]*
ET ТК, мс	303 [296; 330]	298 [267; 329]	280 [266; 310]	269 [214; 290]**†
Индекс Теи ПЖ	0,36 [0,32; 0,40]	0,47 [0,43; 0,52]**	0,48 [0,40; 0,52]**	0,50 [0,43; 0,60]**

*p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,001 по сравнению с группой контроля; †p<0,05 по сравнению с группой сравнения; ‡p<0,05 по сравнению с ЛГ I.

Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]

Таблица 5. Значения параметров движения латерального отдела фиброзного кольца трикуспидального клапана и глобальной диастолической функции правого желудочка по данным ТМдЭхоКГ в зависимости от степени повышения СДЛА

Показатели	Группа контроля (n=10)	Группа сравнения (n=11)	Группа с ЛГ I (n=13)	Группа с ЛГ II и III (n=4)
Sm ТК, м/с	0,15 [0,14; 0,16]	0,13 [0,12; 0,15]	0,12 [0,10; 0,17]	0,12 [0,10; 0,18]
Em ТК, м/с	0,16 [0,13; 0,16]	0,12 [0,12; 0,16]*	0,14 [0,12; 0,16]*	0,14 [0,10; 0,17]
Am ТК, м/с	0,13 [0,11; 0,15]	0,17 [0,14; 0,18]	0,17 [0,14; 0,17]*	0,18 [0,15; 0,21]*
Em/Am ТК	1,22 [1,07; 1,40]	0,79 [0,71; 1,08]*	0,78 [0,65; 0,94]*	0,78 [0,65; 0,83]*
IVRT ТК, мс	45,1 [40,7; 52,0]	77,6 [48,1; 88,7]*	71,8 [51,8; 77,6]*	75,8 [59,4; 93,4]*
ET ТК, мс	307 [284; 312]	277 [240; 313]	261 [263; 318]	240 [145; 336]
Миокардиальный индекс Теи ПЖ	0,32 [0,31; 0,34]	0,52 [0,39; 0,54]**	0,58 [0,39; 0,47]**	0,65 [0,35; 0,94]*

*p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,001 по сравнению с группой контроля. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]

Таблица 6. Уровень Nt-proBNP в зависимости от степени повышения СДЛА

	Контрольная группа (n=10)	Группа сравнения (n=26)	ЛГ I ст. (n=23)	ЛГ II–III ст. (n=12)
Nt-proBNP, фмоль/мл	3,5 [1,8; 7,5]	6,5 [3,1; 18,3]	17,3 [2,3; 33,9]*	142,1 [62,1; 171,8]**†††

*p<0,05 по сравнению с группой контроля; **p<0,001 по сравнению с группой контроля; ††p<0,001 по сравнению с группой сравнения; †††p<0,001 по сравнению с ЛГ I. Данные представлены в виде Ме [Q1; Q3]

При анализе показателей движения фиброзного кольца ТК в диастолу с помощью ТМдЭхоКГ как у больных группы сравнения, так и у пациентов основной группы отмечалось уменьшение отношения Em/Am, увеличение IVRT ($p<0,05$). Наибольшие различия между группой сравнения, больными с ЛГ и контрольной группой получены в отношении миокардиального индекса Теи ПЖ ($p<0,001$) (табл. 5).

Патологическое отношение $Em/Am<1$ выявлено у большего количества больных, чем при стандартной дЭхоКГ. ДД ПЖ, оцененная с помощью ТМдЭхоКГ, наблюдалась практически с одинаковой частотой у 13 (76,4%) больных основной группы и у 8 (72,7%) больных группы сравнения.

При оценке уровня Nt-proBNP выявлено, что концентрация Nt-proBNP достоверно увеличивалась у больных с ЛГ I ст. и на порядок возрастала у пациентов с ЛГ II–III ст. ($p<0,001$) (табл. 6). Однако в группе сравнения и в группе пациентов с ЛГ I ст. присутствовали па-

циенты с уровнем Nt-proBNP, сопоставимым с контрольной группой, и больные с содержанием Nt-proBNP, в 10 раз превышающим уровень контроля.

Обсуждение

В ходе исследования установлено, что признаки дилатации правых отделов сердца по данным дЭхоКГ являются более чем у 50% пациентов с ЛГ I ст. и всех пациентов со II–III ст. ХТЛГ, значительно превышая частоту выявления гипертрофии миокарда ПЖ. Кроме того, обращает на себя внимание большой процент случаев дилатации правых отделов сердца и у пациентов с нормальным СДЛА. Это может быть связано с тем, что при ТЭЛА СДЛА повышается внезапно, что оказывает резкое повреждающее действие на миокард и приводит к дилатации полостей сердца [25]. При этом ПЖ труднее адаптируется к нагрузке давлением, чем к нагрузке объемом, поскольку более тонкостенен и податлив, чем ЛЖ [26]. Кроме того, размеры правых от-

делов сердца были увеличены у пациентов группы сравнения, которым ЭхоКГ проводилась в более ранний срок (но не ранее 3 мес) после перенесенной ТЭЛА, что требует проведения повторных эхокардиографических исследований с целью динамического наблюдения за состоянием правых камер сердца. Однако в работе Ribeiro A. и соавт. показано, что при своевременно начатом лечении и нормализации давления в ЛА у большинства пациентов объемные характеристики ПЖ и ФВ возвращаются к норме в течение 4–6 нед [27].

Среди обследованных нами больных отмечалось значимое нарастание частоты выявления ДД ПЖ с увеличением СДЛА, однако ДД ПЖ выявлялась и у пациентов, перенесших ТЭЛА с нормальным СДЛА. ТМдЭхоКГ позволила выявить нарушения расслабления миокарда ПЖ у большинства пациентов с нормальным СДЛА и у больных с ЛГ I ст. Нарушение диастолической функции ПЖ, диагностированное с помощью дЭхоКГ и ТМдЭхоКГ, продемонстрировано в исследовании Lindqvist P. и соавт., включавшим пациентов с системной склеродермией с нормальным давлением в ЛА, а также нормальной функцией ЛЖ (что исключало межжелудочковое взаимодействие) [8]. Также было показано, что у пациентов с хронической обструктивной болезнью нарушение диастолической функции ПЖ (при нормальной систолической и диастолической функции ЛЖ) предшествует повышению давления в ЛА, а при ЛГ является механизмом прогрессирования ПЖСН. ДД ПЖ, наряду с гипертрофией миокарда ПЖ и дилатацией ПП, может свидетельствовать об увеличении постнагрузки на ПЖ и наличии у пациентов скрытой или мягкой ЛГ [7]. На начальных стадиях ЛГ развивается ДД ПЖ по типу нарушения расслабления, что является следствием увеличения сопротивления быстрому току крови из ПП и снижения скорости пика раннего наполнения ПЖ. В последующем, при повышении амплитуды движения МЖП и развитии гипертрофии стенки ПЖ, что способствует ишемии и дегенерации кардиомиоцитов, повышается жесткость миокарда и увеличивается конечно-диастолическое давление ПЖ. Постепенно прогрессирует трикуспидальная регургитация и дилатация ПЖ. Это приводит к перегрузке ПЖ объемом, дальнейшему нарушению движения МЖП и увеличению давления в ПП, что способствует исчезновению препятствия быстрому току крови из предсердия в желудочек. В результате этого снижается скорость пика позднего наполнения и наблюдается увеличение отношения Е/А более 1 (псевдонормализация или ограничение наполнения ПЖ) [10].

У больных с ЛГ, как и у пациентов группы сравнения, отмечалось увеличение миокардиального индекса Теи ПЖ. В многочисленных исследованиях показано, что индекс Теи, определенный с помощью ТМдЭхоКГ, позволяет точнее, чем при обычной дЭхоКГ, определить гло-

бальную сократимость желудочков. Значительное увеличение миокардиального индекса Теи ПЖ по сравнению с группой контроля было продемонстрировано Blanchard D.G. и соавт. у пациентов с ХТЛГ II–III ст. В этом исследовании индекс Теи также хорошо коррелировал с легочным сосудистым сопротивлением как до, так и после тромбэндартерэктомии, таким образом являясь ценным неинвазивным параметром для определения тяжести ХТЛГ [28]. Несмотря на преимущества ТМдЭхоКГ в диагностике ранних нарушений диастолической функции миокарда, сохраняются трудности в интерпретации результатов исследования, что связано с большим разбросом получаемых данных у разных исследователей, отсутствием общепринятых норм и рекомендаций по измерению необходимых показателей при определенной сердечно-сосудистой патологии, что требует дальнейшего изучения роли ТМдЭхоКГ при различной патологии, включая ХТЛГ.

Проведенная оценка содержания Nt-proBNP у обследованных больных показала, что у пациентов с ЛГ I ст. и больных с нормальным СДЛА, концентрация Nt-proBNP практически у половины больных не отличалась от уровня в группе контроля, что не позволяет использовать этот маркер для диагностики дисфункции ПЖ у этой категории больных. В нашем исследовании содержание Nt-proBNP у больных с ХТЛГ адекватно соответствовало тяжести клинических проявлений, степени повышения СДЛА, дисфункции миокарда ПЖ при высоких степенях ЛГ. У пациентов с ХТЛГ нарастание уровня Nt-proBNP взаимосвязано с увеличением «миокардиального стресса» ПЖ вследствие роста СДЛА. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований Nagaya N. и соавт., Reesink H.J. и соавт., согласно которым высокие концентрации натрийуретических пептидов при ХТЛГ ассоциировались с гемодинамической тяжестью заболевания и позволяли выявить пациентов, у которых после оперативного вмешательства был высок риск осложнений (прогрессировала ПЖСН, отмечалась нестабильность гемодинамики) [14, 15]. Недостаточная информативность BNP в диагностике дисфункции миокарда в отсутствии выраженных клинических проявлений ХСН продемонстрирована в работе Борисова С.Н. и соавт., где у части пациентов с ХСН был нормальный уровень натрийуретических пептидов в покое, однако при физической нагрузке отмечался их значимый прирост — как у больных с систолической, так и с диастолической дисфункцией ЛЖ [8]. Изучение уровня натрийуретических пептидов в динамике, особенно у пациентов с пограничными цифрами СДЛА, вероятно, позволит выявить пациентов с дисфункцией ПЖ и сформировавшейся ХТЛГ и своевременно назначить лечение.

Заключение

Обнаружение различных показателей ремоделирования сердца и наличие ДД ПЖ, выявленной с помощью ТМдЭхоКГ у подавляющего большинства больных, перенесших ТЭЛА, в том числе у пациентов с нормальным СДЛА по данным дЭхоКГ, демонстрирует необходимость динамического ЭхоКГ обследования для своевременной коррекции ПЖСН. Повышение уровня Nt-proBNP адекватно отражает тяжесть дисфункции ПЖ только у больных ХТЛГ II–III степени, при этом у пациентов без сформировавшейся ХТЛГ и больных с ЛГ I ст. этот маркер имеет низкое диагностическое значение.

Литература

- Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all. *N Engl J Med* 2004;350(22):2236–2238.
- Lang I.M., Klepetko W. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a frequently undiagnosed condition. *Rev Esp Cardiol* 2009;62(2):120–125.
- Tapson V.F., Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(7):564–567.
- Fedullo P.F., Kerr K.M., et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(12):1605–1613.
- Hoepfer M.M., Mayer E., Simonneau G., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;113(16):2011–2020.
- Serafini O., Greco F., Misuraca G. et al. Echocardiography in the diagnostic and prognostic evaluation of thromboembolic pulmonary hypertension. *Monaldi Arch Chest Dis* 2005;64(2):116–123.
- Caso P., Galderisi M., Cicala S. et al. Association between myocardial right ventricular relaxation time and pulmonary arterial pressure in chronic obstructive lung disease: analysis by pulsed Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2001;14(10):970–977.
- Lindqvist P., Caidahl K., Neuman-Andersen G. et al. Disturbed right ventricular diastolic function in patients with systemic sclerosis: a Doppler tissue imaging study. *Chest* 2005;128(2):755–763.
- Rydman R., Larsen F., Caidahl K., Alam M. Right ventricular function in patients with pulmonary embolism: early and late findings using Doppler tissue imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23(5):531–537.
- Vonk-Noordegraaf A., Marcus J.T., Gan C.T. et al. Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. *Chest* 2005;128 (Suppl 6):6285–6305.
- Denault A.Y., Couture P., Buithieu J. et al. Left and right ventricular diastolic dysfunction as predictors of difficult separation from cardiopulmonary bypass. *Can J Anaesth* 2006;53(10):1020–1029.
- Silver M.A., Maisel A., Yancy C.W. et al. BNP Consensus Panel 2004: A clinical approach for the diagnosis, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Congest Heart Fail* 2004;10 (5 Suppl 3):1–30.
- Galiè N., Hoepfer M.M., Humbert M., et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation. *Eur Heart J* 2009;30:2493–2537.
- Nagaya N., Ando M., Oya H. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a noninvasive marker for efficacy of pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg* 2002;74(1):180–184.

При трактовке результатов данного исследования следует учитывать следующие ограничения:

- 1) уровень СДЛА определялся при помощи доплер-ЭхоКГ, позволяющей косвенно оценить данный показатель, катетеризация легочной артерии не проводилась;
- 2) группы формировались неслучайным образом, минимизация не применялась;
- 3) число участников исследования небольшое, набор проводился в одном центре.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Reesink H.J., Tulevski I.I., Marcus J.T. et al. Brain natriuretic peptide as noninvasive marker of the severity of right ventricular dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg* 2007;84(2):537–543.
- Bonderman D., Wexberg P., Martischniig A.M. et al. A non-invasive algorithm to exclude precapillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011;37(5):1096–1103.
- Dentali F., Donadini M., Gianni M. et al. Brain natriuretic peptide as a preclinical marker of chronic pulmonary hypertension in patients with pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2009;4(2):123–128.
- Casserly B., Klinger J.R. Brain natriuretic peptide in pulmonary arterial hypertension: biomarker and potential therapeutic agent. *Drug Des Devel Ther* 2009;3:269–287.
- Suntharalingam J., Goldsmith K., Toshner M. et al. Role of NT-proBNP and 6MWD in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respir Med* 2007;101(11):2254–2262.
- Rybakov M.K., Alekhin M.N., Mitkov V.V. Practical guide to ultrasound. Echocardiography. Moscow: Vidar-M; 2008. Russian (Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. М.: Видар-М; 2008).
- National guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Heart Failure* 2010; 11 (1): 1–45. Russian (Национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности. Сердечная недостаточность 2010; 11 (1): 1–45).
- Veillard-Baron A., Page B., Augarde R. et al. Acute cor pulmonale in massive pulmonary embolism: incidence, echocardiographic pattern, clinical implications and recovery rate. *Intensive Care Med* 2001;27(9):1481–1486.
- Ryan T., Petrovic O., Dillon J.C. et al. An echocardiographic index for separation of right ventricular volume and pressure overload. *J Am Coll Cardiol* 1985;5(4):918–927.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350(22):2257–2264.
- Saveliev V.S., editor. Phlebology: A Guide for Physicians. Moscow: Medicine; 2001. Russian (Савельев В.С., редактор. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2001).
- Sutton M.G., Oldershaw P.J. Textbook of adult and pediatric echocardiography and Doppler. Boston: Blackwell Scientific Publications; 1989.
- Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism. One-year follow-up with echocardiography Doppler and five-year survival analysis. *Circulation* 1999;99(10):1325–1330.
- Blanchard D.G., Malouf P.J., Gurudevan S.V. et al. Utility of right ventricular Tei index in the noninvasive evaluation of chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary thromboendarterectomy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2(2):143–149.

Поступила: 08.05.2013

Принята в печать: 18.06.2013