ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Барковская Марианна Константиновна

ОЦЕНКА ПОРТО-КАВАЛЬНОГО КРОВОТОКА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕКАПИЛЛЯРНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

3.1.20-Кардиология

3.1.25-Лучевая диагностика

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

Доктор медицинских наук, профессор

Мартынюк Тамила Витальевна

Кандидат медицинских наук

Кушнир Вера Витальевна

Москва-2026г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ ---------- 5

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ---------- 14

1.2 Легочная гипертензия: определение, классификации, патогенез ----- 14

1.2.1 Диагностические критерии: клиническая, гемодинамическая, функциональная классификации ---------- 14

1.2.2 ЛАГ и ХТЭЛГ как формы прекапиллярной ЛГ ---------- 15

1.2.3 Особенности патогенеза ЛАГ ---------- 17

1.2.4 Особенности патогенеза ХТЭЛГ ---------- 19

1.3 Правожелудочковая сердечная недостаточность ---------- 20

1.3.1 Системный венозный застой как ключевое следствие правожелудочковой декомпенсации ---------- 21

1.3.2 Порто-кавальная система и печень при прогрессировании венозного застоя ---------- 22

1.3.3 Дисфункция почек при венозном застое ---------- 24

1.4 Особенности диагностического алгоритма у больных ЛГ ---------- 25

1.4.1 Клиническая картина, базовые методы обследования ---------- 25

1.4.2 Эхокардиография и катетеризация правых камер сердца ---------- 28

1.4.3 УЗИ органов брюшной полости, допплерография нижней полой вены и сосудов порто-кавальной системы: методики, основные параметры ---------- 30

1.4.4 Эластография печени (FibroScan, 2D SWE) для оценки жесткости печени при застойной гепатопатии ---------- 34

1.5 Подходы к лечению пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ ---------- 37

1.5.1 Целевая стратегия и выбор ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛАГ ---------- 37

1.5.2 Мультимодальный подход в лечении больных ХТЭЛГ ---------- 40

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ---------- 44

2.1 Общая характеристика ---------- 44

2.2 Дизайн исследования ---------- 46

2.3 Методы обследования ---------- 47

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ---------- 57

3.1 Особенности клинико-функционального статуса и результатов инструментальных методов исследования у пациентов с впервые выявленной прекапиллярной ЛГ ---------- 57

3.2. Особенности порто-кавального печеночного кровотока с использованием ультразвуковой кардиосовместимой допплерографии у пациентов прекапиллярной ЛГ различной этиологии ---------- 62

3.3 Результаты эластографии ткани печени у пациентов с разной этиологией ЛГ и различными изменениями порто-кавального кровотока при верификации диагноза ---------- 75

3.4. Сравнительная характеристика клинико-функционального, гемодинамического статусов и показателей порто-кавального печеночного кровотока пациентов с портолегочной гипертензией в сравнении с другими этиологическими группами ---------- 78

3.5 Выбор стартовой терапии у впервые выявленных пациентов с прекапиллярной легочной гипертензии ---------- 90

3.5.1 ЛАГ-специфическая терапия, назначенная при верификации диагноза в рамках первого визита ---------- 90

3.6 Оценка эффективности различных схем ЛАГ-специфической терапии через 6 месяцев ---------- 95

3.7 Оценка динамики результатов допплерографии порто-кавального кровотока у пациентов в зависимости от достижения клинического улучшения ---------- 101

3.8 Прогностическая модель оценки давления в правом предсердии у пациентов с лёгочной гипертензией на основе неинвазивных инструментальных показателей ---------- 103

3.9 Общая выживаемость пациентов с различными категориями порто-кавального кровотока в течение 6 месяцев---------- 105

Клинические примеры ---------- 106

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ----------111

ВЫВОДЫ ----------133

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ----------135

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ ----------136

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ----------138

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелым сердечно-сосудистым заболеванием, при котором повышение давления в легочной артерии сопровождается структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, что негативно отражается на прогнозе пациентов при отсутствии установленного диагноза и своевременного лечения [1,3-4].

Несмотря на множество причин развития данной патологии, ЛГ имеет строгие критерии постановки диагноза. Согласно обновленным Европейским рекомендациям 2022г. пороговое значение среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА) с 25 мм рт. ст. снижено до 20 мм рт.ст., критериями прекапиллярной ЛГ установлены следующие гемодинамические параметры: ср.ДЛА >20 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) >2 ед. Вуда (ранее > 3ед. Вуда) [1].

Согласно этиологии легочная гипертензия делится на 5 групп: 1 группа – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), 2 группа – ЛГ, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца, 3 группа – ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких/ гипоксией, 4 группа – ЛГ при обструкции легочных артерий с наиболее частой формой - хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ), 5 группа – ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами. Прекапиллярный тип ЛГ отмечается при ЛАГ, ЛГ группы 3-5. Согласно гемодинамической классификации выделяется два типа ЛГ : прекапиллярную (ср.ДЛА ≥20 мм рт.ст. и ДЗЛА ≤15 мм рт.ст.) и посткапиллярную (ср.ДЛА≥20 мм рт.ст. и ДЗЛА >15 мм рт.ст.), сочетание двух этих форм встречается довольно редко[1,3-4].

«К сожалению, диагноз ЛГ, практически любой этиологии, до сих пор остается поздно верифицируемым, что приводит к отсрочке в назначении лечения и прогрессированию сердечной недостаточности (СН)» [5]. Хроническая перегрузка правых камер сердца обусловливает повышение давления в системе нижней полой вены (НПВ) и печеночных венах. Порто-кавальная система,

выступая связующим звеном между венозным руслом большого круга кровообращения и правым предсердием (ПП), благодаря своему уникальному строению и наличию порто-кавальных анастомозов позволяют печени выполнять роль емкостного депо крови, активно регулируя объем крови, поступающей к сердцу, и тем самым влиять на преднагрузку, сердечный выброс и системную гемодинамику в целом. Однако по мере утяжеления ЛГ этот компенсаторный механизм исчерпывается. «Прогрессирование застойных явлений приводит к нарушению работы органов и в результате к полиорганной недостаточности» [5].

Допплеровское исследование кровотока в сосудах бассейна НПВ и портальных сосудах обсуждается многими авторами в качестве одного из информационно важных УЗ-методов в диагностике синдрома хронической недостаточности кровообращения [6-9]. Современный ультразвуковой подход к оценке венозного застоя сместился от изолированного изучения портального или кавального кровотока к их системному совместному анализу. Ключевым инструментом в этой области исследований стал протокол VExUS, разработанный под руководством W. Beaubien-Souligny. Он интегрирует данные о диаметре нижней полой вены с характеристиками кровотока в венах портальной системы (воротной, печеночной) и почечных венах. Именно такая комбинация параметров, а не их раздельная оценка, позволила получить ценный прогностический маркер острого почечного повреждения в кардиохирургии, который оказался информативнее традиционного центрального венозного давления [8-9]. Важно , что VExUS отражает взаимодействие венозного возврата и сердечной функции, а не просто волемический статус.

Значительную сложность для ультразвуковой диагностики висцерального венозного застоя представляют пациенты с исходно нарушенной архитектоникой сосудов порто-кавальной системы в связи с этим во многих исследованиях патология печени была критерием исключения.

Таким образом, изучение допплерографии порто-кавального кровотока (ПКК) у пациентов с прекапиллярной ЛГ, в том числе портолегочной гипертензией (портоЛГ), позволит улучшить возможности неинвазивной оценки тяжести

состояния при постановке диагноза и в ходе динамического наблюдения. Простота методики, её доступность и диагностическая значимость демонстрируют необходимость её применения повсеместно для пациентов с ХСН, в том числе и для пациентов с ЛГ, что является актуальным как с научной, так и с практической точек зрения.

Степень разработанности темы исследования

Данная диссертационная работа посвящена актуальной проблеме-изучению выраженности венозного застоя большого круга кровообращения посредством допплерографии ПКК с синхронизацией ЭКГ у больных прекапиллярной ЛГ. Трудности своевременной диагностики ЛГ обусловливают тот факт, что к моменту верификации заболевания у пациента уже наблюдается развернутая клиническая картина правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖ СН). Оценка степени выраженности венозного застоя и динамическое наблюдение этого процесса позволяет более эффективно назначать и корректировать лечение этих групп пациентов и тем самым благоприятно влиять на результаты лечения.

Цель исследования

Изучить особенности порто-кавального печеночного кровотока с использованием ультразвуковой допплерографии с синхронизацией ЭКГ и проанализировать взаимосвязь состояния печеночного кровотока и показателей центральной гемодинамики, клинического и функционального статуса у больных прекапиллярной ЛГ.

Задачи исследования

1. Проанализировать взаимосвязь допплерографических параметров печеночного кровотока и показателей гемодинамического и функционального статуса и выживаемости у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией .

2. Дать сравнительную характеристику клинико-функционального, гемодинамического статуса и показателей порто-кавального печеночного кровотока пациентов с портолегочной гипертензией в сравнении с другими этиологическими группами.
3. Оценить влияние ЛАГ-специфической терапии на показатели порто-кавального печеночного кровотока.
4. Изучить взаимосвязь жесткости ткани печени по данных эластографии с клиническими, лабораторно-инструментальными параметрами у пациентов с прекапиллярной ЛГ.
5. Модернизировать стандартный протокол ультразвукового исследования для оценки параметров печеночного кровотока у пациентов с прекапиллярной ЛГ.

Научная новизна

У пациентов с прекапиллярной ЛГ различной этиологии проведен анализ результатов допплерографии порто-кавального кровотока с синхронизацией ЭКГ с выделением 4-х типов изменений ПКК, которые имели преимущественно систолический характер. Впервые установлены достоверные взаимосвязи изменений ПКК, как показателей венозного застоя, и признаков прогрессирования правожелудочковой сердечной недостаточности, что указывает на единые механизмы декомпенсации независимо от этиологии прекапиллярной ЛГ.

В результате сравнительной оценки клинического, функционального и гемодинамического статуса у пациентов с портоЛГ в сравнении с группами ИЛГ, ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД показана большая вариативность размеров печени по данным ультразвукового исследования, более частое выявление спленомегалии и порто-кавальных шунтов, в то время как при допплерографии ПКК чаще регистрируется демпфирование. Описаны лабораторные особенности группы портоЛГ в виде тромбоцитопении и повышения уровня билирубина, что обусловлено первичным заболеванием печени. По данным катетеризации правых камер сердца отмечаются более низкие значения систолического и среднего давления в легочной артерии по

сравнению с группой ИЛГ, и более высоким уровнем ДЗЛА и ЛСС по сравнению с другими этиологическими группами.

Впервые разработан алгоритм для прогноза высокого давления в правом предсердии на основании на комбинации двух неинвазивных УЗИ-параметров и эластографии ткани печени.

Впервые дана сравнительная характеристика показателей эластографии печени у пациентов с прекапиллярной ЛГ. Выявлена зависимость между увеличением уровня NT-proBNP, величиной среднего давления в ПП и повышением жёсткости ткани печени.

Теоретическая и практическая значимость работы

В ходе исследования впервые обоснована целесообразность включения допплерографии порто-кавального кровотока с ЭКГ-синхронизацией в рутинное ультразвуковое исследование у пациентов с прекапиллярной ЛГ, что позволяет объективизировать данные о выраженности декомпенсации правого желудочка и результатов лечения.

Показано, что допплерография порто-кавального кровотока может служить дополнительным инструментом оценки тяжести состояния пациентов с прекапиллярной ЛГ на момент установления диагноза и последующего динамического наблюдения для оценки эффективности терапии.

Продемонстрировано, что эластография печени применима для количественной оценки выраженности застойных явлений печени, развивающихся на фоне правожелудочковой недостаточности. Сопоставление медианы жесткости печени, уровню NT-proBNP и данных КПОС расширяет дифференциально-диагностические возможности и позволяет разграничивать первичную патологию печени и вторичные застойные изменения.

Впервые при оценке общей выживаемости пациентов с прекапиллярной ЛГ в зависимости от изменений ПКК выявлен наиболее неблагоприятный

прогностический паттерн- реверсия S-волны КК и выраженная пульсация портального кровотока.

Методология и методы исследования

Диссертация выполнена в соответствии с правилами и принципами доказательной медицины и современными методами обследования и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с применением метода научного анализа. Методология исследования разработана с учетом обозначенных целей. Всего скринировано 109 пациентов, в соответствии с критериями включения/невключения в исследовании включено 80 пациентов с подтвержденной прекапиллярной формой ЛГ, которые были разделены на четыре группы, включавшие по 20 больных с ЛГ различной этиологии- ИЛГ, с портоЛГ, с ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ.

На первом этапе исследования с целью верификации диагноза пациентам выполнен полный комплекс обследований, соответствующий клиническим рекомендациям «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» от 2020г., включавшим лабораторные исследования, в том числе определение уровня NT-proBNP и D-димера, электрокардиографию (ЭКГ), рентгенографию органов грудной клетки (ОГК), эхокардиографию (ЭхоКГ), сцинтиграфию легких и мультиспиральную компьютерную ангиопульмонографию у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ, тест шести минутной ходьбы, катетеризация правых камер сердца (КПОС). В ходе УЗИ органов брюшной полости (ОБП) пациентам была выполнена допплерография воротной, печеночной и почечных междолевых вен с синхронизацией ЭКГ.

На втором этапе исследования через 6 месяцев стабильного приема ЛАГ-специфической терапии, 70 пациентам, выполнен повторный комплекс исследований, также включавший наряду с лабораторными исследованиями, рентгенографией ОГК, ЭхоКГ и КПОС, допплерографию ПКК. Обработка

полученных данных осуществлялась проверенными статистическими методами, что способствовало успешно решить поставленные научные задачи.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При изучении УЗИ-параметров печеночного кровотока у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией выявлена статистически значимая взаимосвязь между выраженностью правожелудочковой СН и показателями порто-кавального печеночного кровотока. При декомпенсации правых отделов сердца гемодинамические нарушения в системе печеночных вен имеют универсальный характер и не зависят от этиологии ЛГ.

2. Показаны достоверные различия общей выживаемости пациентов с прекапиллярной ЛГ с различными типами порто-кавального кровотока: реверсивно-пульсативный тип является маркером неблагоприятного исхода при наличии у пациентов с прекапиллярной ЛГ наиболее высоких значений NT-proBNP, выраженной дилатации правых камер сердца и более высоким давлением в правом предсердии по данным катетеризации правых камер сердца.

3. Выявлены особенности группы пациентов с портоЛГ в виде лабораторных изменений (тромбоцитопения, гипербилирубинемия), меньших значений ЛСС при инвазивной диагностике, более высокой жесткости ткани печени и частого обнаружения порто-кавального шунтирования.

4. Значимое улучшение паттернов порто-кавального кровотока у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, указывает на достижение ≥3 критериев клинического улучшения (p=0,025).

5. Показана диагностическая ценность эластографии печени для неинвазивной оценки тяжести пациентов с прекаппилярной ЛГ и динамического мониторинга.

6. Разработан балльный алгоритм, включающий три параметра (ИФСН <50%, ИП >50%, жесткость печени >8,0 кПа) для прогноза величины срДПП >10 мм рт.ст. при КПОС с высокой точностью (чувствительность 84,6%, специфичность 90,5%).

Внедрение результатов в практику.

Ключевые положения и результаты диссертации интегрированы в клиническую практику отдела легочной гипертензии и заболеваний миокадра НИИ Клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Степень достоверности результатов исследования и их апробация

Представленная в исследовании выборка пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией различного генеза является репрезентативной и обеспечивает статистическую значимость полученных результатов. Применение современных высокоинформативных лабораторно-инструментальных методов диагностики в сочетании с последующей корректной статистической обработкой данных позволило аргументированно сформулировать выводы и разработать обоснованные практические рекомендации.

Результаты проведённого исследования и научные положения диссертации представлены на российских и международных научных, научно-практических конференциях и конгрессах в виде устных и постерных докладов: XI Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия-2023» (2023г., онлайн), 18-й «Восточный конгресс кардиологии и Всемирный конгресс кардиологии 2024» (2024г., г. Шанхай, КНР), Международная конференция «Спорные и нерешенные вопросы кардиологии 2024» (2024г.,онлайн), Юбилейный XXV Национальный конгресс с международным участием "Сердечная недостаточность 2024" (2024г, г. Москва), XII Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия-2024» (2024г.,онлайн), Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2025» (2025г., г. Москва), XIII Всероссийский конгресс «Легочная гипертензия-2025» (2025г., онлайн).

В ходе работы межотделенческой конференции института клинической кардиологии им А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава

России произведена апробация диссертационной работы 15 мая 2026г. (протокол №138). Диссертация рекомендована к защите.

Публикации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 14 печатных работ, из них 3 научных статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 11 тезисов на конференциях.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 153 страницах машинописного текста. Структура включает введение, литературный обзор, материалы и методы исследования, результаты исследования и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список литературы, включающий в себя 130 источников.

Материалы иллюстрированы 28 таблицами и 24 рисунками.

Личный вклад автора

Автором совместно с научными руководителями спланировал дизайн, цели и задачи диссертационной работы. Автором самостоятельно проведен набор пациентов, согласно критериям включения и невключения.

Автор принимала участие в проведении допплерографии порто-кавального кровотока с ЭКГ-синхронизацией и интерпретации результатов исследования. Ключевой вклад автора состоит в анализе медицинской документации, создании базы данных, статистической обработке и выполнении анализа полученных результатов, а также в подготовке публикаций по теме диссертации.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.2 Легочная гипертензия: определение, классификации, патогенез

1.2.1 Диагностические критерии: клиническая, гемодинамическая, функциональная классификации

Легочная гипертензия (ЛГ) - это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое может быть связано с различными сердечно-сосудистыми и другими заболеваниями, характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА)> 20 мм рт.ст., при КПОС. Уровни давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), которые также измеряются и рассчитываются во время КПОС, различают прекапиллярную (ДЗЛА ≤15 мм рт.ст. и ЛСС >2 ед. Вуда), изолированно посткапиллярную (ДЗЛА>15 мм рт.ст. и ЛСС≤2 ед. Вуда) и комбинированную (ДЗЛА > 15 мм рт.ст. и ЛСС >2 ед. Вуда) ЛГ [1-4].

Клиническая классификация легочной гипертензии преследует цель систематизировать ассоциированные с ЛГ патологии на основании схожих патофизиологических процессов, клинической картины, гемодинамических параметров и стратегий терапевтического вмешательства [1-4].

ЛГ является глобальной проблемой здравоохранения: встречается примерно у 1% жителей мира, а в возрастных группах старше 65 лет- в 10% случаев в связи с высокой распространенностью патологии сердца и легких [4].

Для оценки функционального состояния пациентов с ЛГ используется классификация Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA), адаптированная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1998 году. Определение функционального класса (ФК) по NYHA/ ВОЗ является стандартным инструментом в клинической практике и применяется для динамической оценки состояния пациента, прогнозирования течения заболевания и мониторинга эффективности проводимого лечения [3-4].



Рисунок 1- Классификация прекапиллярной ЛГ [3-4].

Наиболее распространенным методом оценки толерантности к физической нагрузке является тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Этот простой и доступный тест служит важным инструментом для определения функционального статуса пациента и обладает независимым прогностическим значением, на ТШХ влияют такие факторы, как пол, возраст, рост и вес, сопутствующие заболевания, потребность в кислороде и мотивация [3-4]. Пройденная дистанция демонстрирует обратную корреляцию с функциональным классом ВОЗ. При проведении ТШХ его стандартно дополняют оценкой одышки по шкале Борга и пульсоксиметрией [11]. Показатель ТШХ выступает в качестве первичной конечной точки в большинстве многоцентровых рандомизированных клинических исследований (РКИ) у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Вместе с тем, установлены пороговые значения дистанции в ТШХ, указывающие на наихудшую и наилучшую годичную выживаемость пациентов с ЛАГ <165 м и >440 м, соответственно [1,4,12].

1.2.2 ЛАГ и ХТЭЛГ как формы прекапиллярной ЛГ

Легочная артериальная гипертензия - это прекапиллярная форма ЛГ, которая развивается при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии в

систему легочной артерии, других редких болезней в качестве возможных причин повышения давления в легочной артерии (ДЛА) [3].

ЛАГ- орфанное заболевание с распространенностью в общей популяции 15-60 случаев на миллион взрослого населения. В большинстве регистров ИЛГ является наиболее распространенной формой группы I (до 50%), далее следуют ЛАГ, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани (ЛАГ-СЗСТ), врожденными пороками сердца (ВПС) и портальной гипертензией. Считается, что ЛАГ чаще затрагивает молодых людей, в основном женщин, это в настоящее время верно для ИЛГ, которая затрагивает в два раза больше женщин, чем мужчин. Тем не менее последние данные из США и Европы свидетельствуют о том, что ЛАГ в настоящее время диагностируется и у пожилых пациентов (т.е. у тех, кому ≥65 лет), у которых часто есть уже установленные сердечно-сосудистые сопутствующие заболевания, такая тенденция приводит к более равномерному распределению между полами [2,4,13].

«В 1998 г. портоЛГ была выделена в отдельную форму ЛАГ, и, согласно мнению экспертов, сохраняет свою позицию в классификации вплоть до настоящего времени» [14]. «Точную распространенность портоЛГ трудно определить. Исторически считалось, что портоЛГ составляет 5-10% всех пациентов с ЛАГ. Подавляющее большинство случаев портоЛГ приходится на пациентов с портальной гипертензией (ПГ), связанной с циррозом, нецирротические причины ПГ (включая тромбоз портальных вен, гранулематозные заболевания, аутоиммунные расстройства, лекарственные и токсические реакции, инфекции и врожденные аномалии) также вносят свой вклад в развитие данной патологии» [14-16].

ХТЭЛГ-прекапиллярная форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных/средних ветвей легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению ЛСС и ДЛА с развитием ПЖ СН [17-18].

Диагноз ХТЭЛГ может быть установлен только через 3 месяца эффективной антикоагулянтной терапии у пациента с раннее перенесенной ТЭЛА и

сохраняющейся одышкой. После эпизода тромбоэмболии в лёгочном сосудистом русле сохраняются остатки тромбоэмболического материала, что влечет за собой ряд патологических изменений. Обструкция легочной артерии неразрешенными, организованными, фиброзными сгустками и вторичная микроваскулопатия являются двумя отличительными патологическими характеристиками ХТЭЛГ, приводящими к повышению ДЛА и прогрессирующей недостаточности правого желудочка (ПЖ) [19].

Выявляемость ХТЭЛГ в последние годы увеличивается за счет повышения осведомленности врачей и проведения активного скрининга у пациентов с сохранением одышки после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В ранее опубликованных проспективных исследованиях частота ХТЭЛГ может возникать у 5 человек на миллион населения в год. По данным Европейских регистров только в 74,8% случаев регистрировались предшествующие эпизоды ТЭЛА, а тромбозы глубоких вен - в 56,1% случаев [4,20-22].

1.2.3 Особенности патогенеза ЛАГ

Современные теории патогенеза ЛАГ рассматривают дисфункцию или повреждение эндотелия в качестве ключевого механизма развития вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов [13].

Модификация легочных сосудов является чертой, характерной для всех форм ЛГ, характеризуется спектром структурных и функциональных изменений, происходящих в основном в дистальной части легочного кровообращения. Гистопатология ЛАГ характеризуется артериолярной интимной пролиферацией, развивающейся до концентрического или эксцентричного ламинарного склероза, медиальной гипертрофией, где наблюдается увеличение толщины за счет роста числа и размеров гладкомышечных клеток [23], и адвентициальной пролиферацией, с переменными воспалительными реакциями и случайными аспектами фибриноидного некроза. Эти изменения в основном влияют на легочные артериолы, но в момент, когда затронута значительная часть легочного

кровообращения, происходит увеличение легочного сосудистого сопротивления, что впоследствии влияет на давление в легочной артерии и на структуру и функцию ПЖ [24-25].

Среди сосудистых изменений, наблюдаемых при ЛАГ, плексиформное поражение считается ключевым гистопатологическим признаком. В своей статье 1958г. Хит и Эдвардс описали плексиформные поражения, как один из 4х типов дилатационных поражений, тремя другими являются: веноподобные ответвления от гипертрофированных, обычно окклюзированных, мышечных легочных артерий, ангиоматоидные поражения и кавернозные поражения [26-27].

Патоморфология портоЛГ схожа с изменениями, возникающими при ИЛГ, однако имеет особые механизмы возникновения. Основу развития болезни составляют два взаимосвязанных процесса: во-первых, гемодинамический стресс, при котором ПГ вызывает системную вазодилатацию и гипердинамический кровоток, приводящий к механическому повреждению и ремоделированию легочных сосудов; во-вторых, гуморальный дисбаланс, обусловленный нарушением функции печени и наличием порто-системных шунтов, из-за чего в легочный кровоток поступает избыток вазоконстрикторных и пролиферативных веществ (таких как эндотелин-1 и серотонин) на фоне относительного дефицита вазодилататоров (например, простациклина), что вызывает стойкую вазоконстрикцию и рост гладкомышечных клеток. Дополнительными способствующими факторами могут выступать генетическая предрасположенность, системное воспаление из-за проникновения бактериальных продуктов через шунты, а также возможные иммунные нарушения, однако для манифестации портоЛГ необходимо сочетание нескольких условий, что объясняет, почему она развивается лишь у части пациентов с ПГ [28].

Исследования показывают, что при заболеваниях соединительной ткани, таких как системная склеродермия (ССД), воспалительные процессы способствуют васкулопатии. Доказано, что цитотоксичные Т-клетки присутствуют в периваскулярных инфильтратах пораженной кожи при ССД и вызывают повреждение эндотелиальных клеток [29-31], особенно на ранних стадиях

заболевания. Другие исследования показывают, что Т-клетки также могут опосредовать прогрессирование ЛАГ, особенно путем провоцирования изменений в легочной сосудистой системы. Гистологический анализ легочной ткани у пациентов с ЛАГ-ССД показал наличие воспалительных клеточных инфильтратов, такие как Т- и В-лимфоциты и макрофаги, в перисосудистых клеточных областях и в меньшей степени в плексиформных поражениях [32-33]. Истончённые Т-клетки при ССД сохраняют функциональную активность и могут способствовать аномальному процессу ремоделирования сосудов и их дисфункции [34].

Современный взгляд на патогенез ЛАГ рассматривает ее как заболевание, в основе которого лежит первичная эндотелиальная дисфункция, однако конкретные пути ее реализации и ключевые факторы (воспаление, иммунные нарушения, генетические мутации, гуморальный дисбаланс) могут значительно различаться в зависимости от этиологической формы ЛАГ.

1.2.4 Особенности патогенеза ХТЭЛГ

При ХТЭЛГ неразрешенный тромб механически препятствует кровотоку в легочной артерии, что в сочетании с легочной микроваскулопатией приводит к увеличению ЛСС, это в свою очередь приводит к постепенному увеличению постнагрузки на ПЖ. Последний увеличивает силу сокращения для поддержания сердечного выброса, адаптируясь к повышенной постнагрузке. Перегрузка желудочка давлением изначально вызывает повышенное напряжение стенки желудочка, что в последующем приводит к её гипертрофии. Увеличение саркомер, состоящих из сократительных и цитоскелетных белков, приводит к увеличению клеток миокарда, разгрузке отдельных мышечных волокон, тем самым улучшая сократительную эффективность ПЖ [19,22].

Современные концепции патогенеза ХТЭЛГ рассматривают вклад нарушений коагуляции (повышенный уровень факторов свертывания крови VIII, фибриногена; смешанные дефекты коагуляции), дефицит факторов противосвертывающей системы крови, наличие группы крови II-IV, нарушение

разрешения/лизиса тромботических масс (инфекция, воспаления, гематологическими или аутоиммунными заболеваниями) [17].

По мере прогрессирования ЛГ нарастают явления декомпенсации ПЖ, что клинически проявляется развитием СН с типичными симптомами: снижением толерантности к физической нагрузке, нарастающими отеками, гепатомегалией, асцитом, вплоть до развития правожелудочковой недостаточности с формированием клинической картины терминальной стадии заболевания.

1.3 Правожелудочковая сердечная недостаточность

Дисфункция ПЖ представляет собой клинический синдром, патогенез которого обусловлен комплексным взаимодействием гемодинамических нагрузок, нейрогуморальной активации и клеточно-молекулярных перестроек миокарда. Патогенетические процессы в ПЖ СН имеют существенные отличия от таковых в левом желудочке (ЛЖ), что обусловлено нюансами эмбриологического происхождения, анатомическим строением (тонкостенный, полость сложной формы), особенностями коронарного кровотока (преимущественно систолического) и сократительного паттерна (доминирующее продольное укорочение) [35-36]. Эти факторы определяют повышенную уязвимость ПЖ к перегрузке давлением и специфику его ремоделирования.

При формировании прекаппиллярной ЛГ ключевым триггером развития изолированной недостаточности ПЖ является хроническое повышение его постнагрузки. Первичным ответом ПЖ на возрастающее сопротивление является усиление сократимости. Для поддержания ударного объема происходит пропорциональное нарастание как сократимости, так и артериальной эластичности, отражающей постнагрузку. Сохранение адекватного желудочково-артериального сопряжения, является маркером компенсированного состояния. Параллельно включается механизм Франка-Старлинга, что проявляется умеренной дилатацией полости ПЖ, позволяющей увеличить преднагрузку и систолическое напряжение миокарда [35,37-38].

Прогрессирование нагрузки и исчерпание компенсаторных резервов ведет к переходу к декомпенсированному состоянию. Чрезмерная дилатация полости, изначально носящая адаптивный характер, превращается в патологическую: увеличивается радиус кривизны и, согласно закону Лапласа, напряжение стенки, что ведет к повышению потребности миокарда в кислороде и энергетическому дисбалансу. Формируется порочный круг, усугубляющий систолическую дисфункцию ПЖ [35,37-39].

Современные данные указывают на то, что прогрессирование недостаточности ПЖ характеризуется не только систолическими нарушениями, но и прогрессирующим ухудшением диастолической функции. Нарушается как активная релаксация (связанная, по некоторым данным, с особенностями кальциевого гомеостаза, в частности, с функцией натрий-кальциевого обменника), так и пассивные свойства миокарда (увеличение жесткости). Это приводит к повышению давления наполнения ПЖ и, как следствие, – к системному венозному застою. Ухудшение диастолического расслабления и наполнения рассматривается как ключевое звено в переходе от компенсированного ремоделирования к манифестной сердечной недостаточности [35,37-39].

1.3.1 Системный венозный застой как ключевое следствие правожелудочковой декомпенсации

Термин «системный венозный застой» описывает накопление жидкости за пределами легких, клинически проявляющемуся в виде повышенного яремного венозного давления, плеврального выпота, гепатомегалии, асцита и отеков. Системный венозный застой характеризуется затруднением оттока венозной крови при нормальном артериальном притоке, что ведет к общему переполнению вен, тканевой гипоксии и отекам. Клинические проявления включают повышение яремного венозного давления, формирование плеврального выпота, гепатомегалии, асцита и отеков нижних конечностей [35]. При прогрессирующей ХСН неэффективный натриурез с прогрессирующей объемной перегрузкой может в

конечном итоге привести к состоянию системного застоя с повышением центрального венозного давления (ЦВД) [40].

Вне зависимости от первичного триггера, возникновение застойных явлений переводит эндотелиальные клетки из состояния покоя в активное, характеризующееся прооксидантным, провоспалительным и вазоконстрикторным фенотипом, то есть выработкой реактивных форм кислорода и провоспалительных медиаторов, таких как эндотелин-1, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α. Параллельно снижается биодоступность вазодилататора — оксида азота [35,41]. Окислительный стресс и высвобождение цитокинов разрушают внеклеточный матрикс и миофибриллы, а также усиливают образование коллагена, что приводит к расширению ПЖ и фиброзу миокарда. Повышенные уровни катехоламинов и чрезмерная стимуляция β-адренергических рецепторов в условиях сбоя ПЖ еще больше стимулируют неадаптивное ремоделирование миокарда [41]. Данные изменения запускают порочный круг: возникающая эндотелиальная дисфункция потенцирует дальнейшую задержку жидкости, усиливает вазоконстрикцию и способствует нейрогормональной активации, тем самым прямо влияя на прогрессирование синдрома сердечной недостаточности [35].

Повышенное ЦВД вызывает интерстициальный отек и может уменьшить перфузию жизненно важных органов, что приводит к органическим дисфункциям, при этом инкапсулированные органы, такие как почки и печень, подвергаются более высокому риску [42].

1.3.2 Порто-кавальная система и печень при прогрессировании венозного застоя

Сердечно-сосудистая физиология основывается на тонком балансе между насосной функцией сердца и пропускной и резервуарной способностями сосудистой системы. Одной из ключевых концепцией здесь выступает модель А. Гайтона, согласно которой сердечный выброс определяется преимущественно венозным возвратом, зависящим от градиента давления между средним системным

давлением наполнения и давлением в ПП [43-45]. Среднее системное давление наполнения, в свою очередь, обусловлено общим объёмом крови и венозной податливостью, подразделяясь на напряжённый и ненапряжённый объёмы. Увеличение венозного возврата возможно как за счёт роста общего объёма крови, так и за счёт снижения венозной податливости, что мобилизует ненапряжённый объём [46-47]. Порто-кавальная система (Рисунок 2), включающая в себя вены печени и воротную вену, которая собирает всю кровь от селезенки, желудка, тонкого и толстого кишечника, желчного пузыря и поджелудочной железы, является основным резервуаром ненапряжённого объёма. Эта циркуляторная система способна мобилизовать 600–700 мл крови и играет ключевую роль в регуляции объема кровотока. Благодаря высокой податливости и ёмкости, она особенно чувствительна к изменениям при СН, где венозный застой развивается стадийно: начальное увеличение объема жидкости, вызванное нейрогормональной активацией, за этим следует субклиническая фаза гемодинамического застоя, характеризующаяся повышенным давлением наполнения желудочков при отсутствии явных симптомов и после клиническим застоем с отёками и одышкой и висцеральной дисфункцией. Этот патофизиологическая последовательность подчеркивает связь между внутренней перегрузкой давлением и внешними клиническими признаками [23].

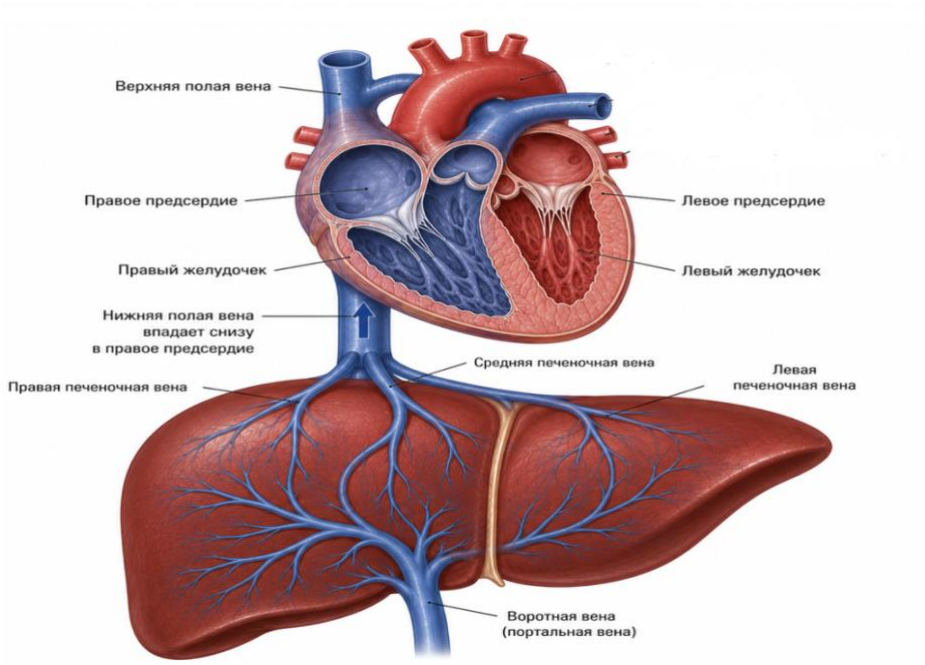


Рисунок 2 -Архитектоника вен порто-кавальной системы.

Печень, как самый большой висцеральный орган, получает до 25% сердечного выброса, причём 75–80% перфузии обеспечивается портальной системой, что делает её центральным звеном порто-кавального резервуара. Благодаря двойному кровоснабжению печень относительно устойчива к некрозу гепатоцитов вследствие нарушения перфузии [48]. В клинической практике условно выделяют два основных паттерна поражения печени при недостаточности кровообращения. Первый — «ишемический гепатит» («шоковая печень») — характеризуется острым повышением трансаминаз и центролобулярным некрозом. Традиционно его связывают с критическим снижением системного давления при кардиогенном шоке, однако, учитывая относительную устойчивость печени к чисто артериальной гипоперфузии, современные данные указывают на более важную роль сопутствующего венозного застоя [48-49]. В общей популяции пациентов с СН преобладает второй паттерн — застойная (кардиогенная) гепатопатия, впервые описанная Шейлой Шерлок. Она развивается вследствие правожелудочковой или бивентрикулярной СН, лёгочной гипертензии, трикуспидальной регургитации, констриктивного перикардита и врождённых пороков [23,50-51]. Наиболее значимыми факторами служат повышенное давление в ПП и трикуспидальная регургитация. Передача повышенного гидростатического давления на синусоиды печени приводит к её полнокровию («мускатная печень») [35], холестатическому синдрому (повышение билирубина, щелочной фосфатазы, γ-глутамилтрансферазы), снижению альбумина и, при длительном течении, к формированию мостовидного фиброза и кардиального цирроза [35,52].

1.3.3 Дисфункция почек при венозном застое

Повышенные концентрации креатинина в сыворотке крови и/или низкая скорость клубочковой фильтрации присутствуют у 12-29% пациентов с ЛАГ и связаны с плохим исходом [49,52]. Традиционно считалось, что при СН почечная недостаточность вызвана гипоперфузией почек из-за снижения сердечного выброса. Однако большинство госпитализаций из-за декомпенсированной СН

происходят из-за симптомов легочного и системного венозного застоя, а не плохой перфузии [53].

Застой почек является результатом обратной передачи повышенного ЦВД в результате правосторонней СН и характеризуется почечным отеком, повышенным интерстициальным давлением и внутрикапсулярной тампонадой, что снижает почечное перфузионное давление и скорость клубочковой фильтрации [52-53]. Кроме того, активация медиаторов воспаления повреждает клубочковый и интерстициальный аппарат почек, что ведет к снижению реабсорбционной функции. Данные изменения клинически выражаются в виде протеинурии и задержки солей и воды [53].

Прогрессирование ЛГ, по-видимому, сопровождается повторными субклиническими эпизодами острого почечного повреждения. Кумулятивный эффект этого процесса лежит в основе медленной дегенерации почечной ткани и повышенного риска развития хронической болезни почек (ХБП) [53].

Важно отметить существование тесной взаимосвязи между легочным сосудистым руслом, правыми отделами сердца и почками. Почки зависят от сердечного выброса и адекватного перфузионного давления, создаваемого сердцем. В свою очередь, сердце напрямую зависит от почек, которые регулируют гомеостаз жидкости, а также содержание соли и воды в организме. Кроме того, сама почечная дисфункция может усугублять ЛГ. Это связано с тем, что в патогенез легочного воспаления после повреждения почек вовлечены циркулирующие факторы, способные усиливать основные механизмы развития ЛГ [52-54].

1.4 Особенности диагностического алгоритма у больных ЛГ

1.4.1 Клиническая картина, базовые методы обследования

Для своевременного выявления ЛГ, особенно у пациентов из групп риска, таких как больные с заболеваниями соединительной ткани, хроническим прогрессирующим заболеваниями печени, употреблением наркотиков в анамнезе,

врожденными пороками сердца, применяется структурированный диагностический алгоритм. Он включает первичное обследование по месту жительства врачом общей практики, терапевтом или профильным специалистом (кардиологом, пульмонологом, ревматологом), которое состоит из тщательного сбора анамнеза, жалоб, физикального осмотра, регистрации ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, спирометрии, УЗИ брюшной полости и базовых лабораторных тестов, включая общий анализ крови, оценку сывороточных электролитов, функцию почек, печеночных тестов и BNP или NT-proBNP [1-4].

В дебюте заболевания большинство пациентов предъявляют жалобы на одышку, которая прогрессирует по мере течения заболевания, одышка последовательная, а не переменная, и обычно не связана с такими симптомами как кашель или хрипы, может возникнуть бендопноэ (одышка при наклоне вперед). Также для пациентов с ЛГ характерна повышенная утомляемость, слабость, головокружение [2,4]. На поздних стадиях при физической нагрузке появляются синкопальные состояния и/или симптомы ПЖ СН: отеки ног, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен. У пациентов с длительным течение ЛГ может возникать болевой синдром в груди по типу стенокардии. Причинами ишемии миокарда могут быть относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса и повышенного напряжения стенки правого желудочка. Второй возможный механизм возникновения ангинозного синдрома-экстравазальная компрессия левой коронарной артерии расширенным стволом легочной артерии [2,4,55-57].

При физикальном осмотре у пациентов с ЛГ можно обнаружить ряд характерных признаков. Наиболее часто встречается акроцианоз, а при длительном течении заболевания — утолщение дистальных фаланг пальцев («барабанные палочки») и деформация ногтевых пластин («часовые стекла»).

При развитии ПЖ СН, появляются, указанные выше, признаки застоя в большом круге кровообращения: набухание шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки и асцит. Аускультация сердца и легких является высокоинформативным методом, позволяющим с большой вероятностью

заподозрить как первичную патологию органов дыхания и кровообращения, так и саму ЛГ. К ее ключевым аускультативным признакам относятся акцент второго тона над проекцией легочной артерии, пансистолический шум трикуспидальной регургитации и диастолический шум недостаточности клапана легочной артерии (шум Грэхема Стилла) [1-3].

При анализе ЭКГ выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации правого предсердия (P-pulmonale) и отклонение электрической оси сердца вправо. Данные признаки встречаются у около 80-90% пациентов. Однако чувствительность и специфичность ЭКГ недостаточны для скрининга, так как возможна и нормальная ЭКГ-картина. У пациентов с ЛГ высок риск наджелудочковых аритмий, в частности фибрилляции предсердий, частота которой достигает 25% в течение 5 лет. Аритмии ухудшают гемодинамику, снижая сердечный выброс. При жалобах на сердцебиение показано суточное ЭКГ-мониторирование [1,3].

Рентгенография органов грудной клетки помогает в дифференциальной диагностике причин ЛГ: выявить интерстициальные болезни легких (группа III), патологию левых отделов сердца с венозным застоем (группа II), пороки сердца. Основными рентгенологическими признаками самой ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви ЛА, расширение корней легких и прогрессирующее увеличение правых отделов сердца. Отсутствие изменений на рентгенограмме не исключает ЛГ. При ИЛГ характерна дилатация центральных ЛА с обеднением периферического легочного рисунка. Для ХТЭЛГ патогномонично обеднение легочного рисунка в зоне поражения [1,3].

Анализ функции внешнего дыхания проводится для выявления обструктивных или рестриктивных нарушений и оценки тяжести легочной патологии. Анализ газов крови обязателен, так как для ЛГ характерна гипоксемия вследствие вентиляционно-перфузионных нарушений. Для ЛАГ типичны нормальные спирометрические показатели, но снижение диффузной способности легких (до 40-80% от нормы), умеренная гипоксемия и гипокапния вследствие гипервентиляции. Для пациентов с ЛАГ также характерны ночная гипоксемия и

центральное апноэ, требующие проведения ночной пульсоксиметрии или полисомнографии [1,3].

Ключевую скрининговую роль играет эхокардиография (ЭхоКГ), позволяющая оценить вероятность ЛГ. В соответствии с адаптированными российскими рекомендациями, пациенты с факторами риска и выявленной средней или высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ подлежат незамедлительному направлению в экспертный центр для дообследования. В то же время пациентам с факторами риска, но низкой вероятностью ЛГ, показано динамическое наблюдение с периодическим повторением ЭхоКГ [1,3].

Следующий этап диагностики направлен на стандартное обследование сердца и легких для уточнения причины ЛГ. Эхокардиография и эргоспирометрия помогают выявить патологию, связанную с левыми отделами сердца или клапанными пороками, что характерно для второй группы ЛГ. Заболевания легких, относящиеся к третьей группе, диагностируются с помощью комплекса исследований: помимо уже перечисленных ранее, также используется компьютерная томография грудной клетки с внутривенным контрастированием. Для скрининга хронической тромбоэмболической легочной гипертензии выполняется вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Пациенты, у которых обнаружены перфузионные дефекты при сохранной вентиляции и отсутствии изменений в легочной ткани по данным КТ, подлежат прямому направлению в экспертный центр для углубленного обследования на предмет ХТЭЛГ и определения возможности хирургического лечения [1,3].

1.4.2 Эхокардиография и катетеризация правых камер сердца

Эхокардиография является важным неинвазивным методом, предоставляющим комплексную информацию об анатомии и функции сердца (включая состояние правого и левого желудочков, клапанного аппарата) и легочного кровообращения, что делает её наиболее ценным инструментом в диагностике ЛГ [2,58].

Оценка вероятности ЛГ основана на измерении пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и анализе дополнительных эхокардиографических признаков (дилатация правых отделов, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, геометрия левого желудочка, параметры функции правого желудочка и др.): пиковая скорость ТР > 3.4 м/с указывает на высокую вероятность ЛГ. Когда этот показатель находится в диапазоне 2.9 – 3.4 м/с - соответствует промежуточной вероятности, которая становится высокой при наличии дополнительных признаков ЛГ. А значение ≤ 2.8 м/с ассоциировано с низкой вероятностью ЛГ, которая может измениться на промежуточную при выявлении других маркеров ЛГ [1-4].

Расчет СДЛА проводится на основе пиковой скорости потока трикуспидальной региргитации ($V_{тр}$) и использования упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии. По упрощенному уравнению рассчитывается систолический градиент давления между ПЖ и ПП: $П_сГД_{тк}=4*V_{тр}^2$, где $П_сГД_{тк}$- пиковый систолический градиент давления на ТК(систолический градиент давления между ПЖ и ПП). Давление в правом предсердии (ДПП) оценивается неинвазивно путем измерения диаметра нижней полой вены (НПВ) и анализа степени её спадения во время вдоха. Критерии интерпретации следующие: диаметр НПВ ≤ 2.1 см в сочетании со спадением более 50% на форсированном вдохе свидетельствует о нормальном ДПП, приблизительно равном 3 мм рт. ст.. И наоборот, диаметр НПВ > 2.1 см со спадением менее 50% или менее 20% (на спокойном вдохе) указывает на повышенное ДПП, приблизительно равное 15 мм рт. ст.. В случаях, когда показатели не соответствуют четко ни одной из этих категорий, используется промежуточное значение ДПП, равное 8 мм рт. ст.. Значение СДЛА получают путем сложения измеренного $П_сГД_{тк}$ и оцененного ДПП. Верхней границей нормы для рассчитанного таким образом СДЛА считается диапазон 35–40 мм рт. ст. [4].

ЭхоКГ имеет ограничения, связанные с погрешностью измерений и зависимостью от качества полученного допплеровского сигнала. Поэтому, несмотря на хорошую корреляцию с данными катетеризации правых отделов

сердца (КПОС), эхокардиография не заменяет инвазивное исследование, которое остается золотым стандартом для окончательной верификации диагноза и определения тактики лечения [4].

КПОС —это инвазивная процедура, необходимая для точного измерения ключевых гемодинамических показателей: среднего давления в легочной артерии (срДЛА), ДЗЛА, сердечного выброса (СВ) и расчета ЛСС. КПОС позволяет подтвердить диагноз ЛГ, оценить её тяжесть, определить прогноз и провести тест на вазореактивность для выбора терапии. В связи с риском осложнений (например, перфорация легочной артерии, ~0,055%) КПОС выполняется только в экспертных центрах. Противопоказания включают тромбы в правых отделах сердца, имплантированные устройства и острую инфекцию. Решение о проведении принимается индивидуально с оценкой пользы и риска [1,4,20].

При ИЛГ, наследственной или лекарственно-индуцированной ЛАГ в рамках КПОС выполняют тест на вазореактивность. Он проводится с помощью острой фармакологической пробы (ОФП) с применением короткодействующих вазодилататоров, воздействующих на легочные сосуды: ингаляционного оксида азота, илопроста или простагландина Е1. Эта проба позволяет оценить вероятность положительного ответа на терапию блокаторами кальциевых каналов [1,3-4].

Интерпретация результатов КПОС требует интеграции с клинической картиной и данными эхокардиографии. Исследование проводится по стандартизированным протоколам для обеспечения точности и воспроизводимости измерений [1-4,20].

1.4.3 УЗИ органов брюшной полости, допплерография нижней полой вены и сосудов порто-кавальной системы: методики, основные параметры

Ультразвуковое исследование брюшной полости должно быть частью комплексного диагностического обследования пациентов с впервые диагностированной ЛГ, особенно при подозрении на заболевание печени.

Основной задачей является оценка состояния печени, поиск признаков портальной гипертензии или портокавального шунтирования (мальформация Абернети) [4].

Венозная система печени, представленная воротной и печеночными венами, занимает уникальное гемодинамическое положение, являясь ключевым звеном между сосудистыми бассейнами большого круга кровообращения и правыми отделами сердца. Порто-кавальная система обеспечивает дренаж венозной крови от непарных органов брюшной полости, а также через естественные порто-системные коллатерали — от ряда парных органов, направляя ее в воротную вену с последующим прохождением через печень и оттоком в нижнюю полую вену [7].

Благодаря этой анатомо-физиологической особенности, ультразвуковая допплерография воротной и печеночных вен приобрела статус важного неинвазивного инструмента оценки висцерального кровотока в клинической практике. Ее применение позволяет проводить количественную и качественную оценку выраженности венозного застоя в брюшной полости. Кроме того, анализ допплерографических параметров и спектральных характеристик кровотока в этих сосудах является значимым компонентом дифференциальной диагностики при установлении уровня ПГ, помогая дифференцировать ее предпеченочную (пресинусоидальную), внутрипеченочную (синусоидальную) и постпеченочную (постсинусоидальную) формы [6-7].

С 1979 года УЗИ НПВ изучается как метод оценки ЦВД и прогнозирования реактивности жидкости. В настоящее время предлагается оценить ЦВД и системный застой путем объединения ультразвука НПВ с анализом морфологических спектральных допплеровских паттернов в печеночной, портальной и почечной венах [42].

НПВ — это податливый сосуд, анатомически продолжающийся в ПП. Существенное и устойчивое повышение давления в ПП, которое наблюдается при СН и ЛГ, приводит к растяжению НПВ. Однако исследования, проведенные среди пациентов, которым проводилась катетеризация сердца, выявили лишь умеренную корреляцию между давлением в ПП и диаметром НПВ, определяемом по данным эхокардиографии [59-60].

Диаметр НПВ измеряется в положении пациента лёжа на спине, при субкостальном доступе, на 1,0-2,0 см от соединения с ПП, по продольной оси. НПВ с диаметром <21 мм и коллабирующая более чем на 50% наблюдается при нормальном давлении в ПП. Диаметр НПВ может отражать повышение внутрисосудистого объёма даже раньше, чем появятся любые изменения в симптомах или в массе тела у амбулаторных пациентов с СН [60-61].

Хотя традиционные ультразвуковые приложения в точках, такие как НПВ и УЗИ легких, все чаще включаются в клиническую помощь при застойной сердечной недостаточности, они не оценивают непосредственно гемодинамические последствия высокого давления в ПП на кровоток в органах. Застой вызывает изменения в структуре венозного потока органов брюшной полости, которые можно легко оценить с помощью допплеровской визуализации. Эти изменения последовательно связаны с дисфункцией застойных органов и неблагоприятными клиническими результатами [62].

Кровоток в печеночных венах (ПВ) меняется при прогрессировании венозного застоя, когда достигается предел эластичности НПВ [63]. Исследование кровотока выполняется в положении пациента лежа на спине или на левом боку. Правильное положение пациента — залог снижения риска ложноположительных результатов из-за механического сдавления сосудов. УЗИ-датчик устанавливают параллельно правой реберной дуге. Для регистрации допплеровских кривых используют импульсно-волновой допплер в условиях задержки дыхания на выдохе [6]. Модели кровотока в печеночной вене в первую очередь определяются изменениями давления в ПП во время сердечного цикла [42] , поэтому венозный кровоток в ПВ имеет фазовый характер, во многом повторяя кривую давления в ПП. Нормальная форма волны ПВ имеет одну небольшую ретроградную волну из-за сокращения предсердий- волна А и две антеградные волны как во время систолы- S-волна, так и диастолы - D-волна. Во время желудочковой систолы кровь в ПВ перемещается антеградно из-за расслабления предсердий, а во время диастолы антеградный поток вызван открытием трехстворчатого клапана. Переходная ретроградная V-волна между S и D-волнами может наблюдаться в

конце желудочковой систолы, когда трехстворчатое кольцо возвращается в нормальное положение, увеличивая давление ПП [63]. Допплерограмма считается слегка аномальной, когда систолический (S) компонент меньше по величине, чем диастолический (D). Выраженным отклонением считается, когда S-волна становится реверсивной, то есть ретроградной [8-9].

Кровоток в воротной (портальной) вене (ВВ) подвержен влиянию давления в ПП в меньшей степени, так как она отграничена от ПВ сетью синусоидных капилляров. Поэтому в норме кровоток в ВВ монофазный и направлен к печени, имеет скорость около 20-40 см/с. Чем более выражен венозный застой, тем более пульсирующим становится портальный кровоток, при тяжелой гипергидратации происходит систолический реверс кровотока. Количественным показателем, отображающим степень венозного застоя, может служить пульсационный индекс (ПИ) — соотношение разницы между максимальной и минимальной скоростью в воротной вене, деленное на максимальную скорость [64].

Долгое время портальный и кавальный кровоток рассматривались, а полученные результаты интерпретировались, отдельно друг от друга. Однако современный подход оценки печеночного кровотока предложен командой канадских исследователей во главе с W. Beaubien-Souligny, ими был разработан протокол оценки венозного избытка (VExUS), сочетающий оценку диаметра НПВ и венозную допплеровскую форму воротной, печеночной и междолевых почечных вен [8-9]. Целью работы было возможность прогнозирования возникновения острого повреждения почек (ОПП) у пациентов, после кардиохирургических вмешательств. Тяжелая степень VExUS (наличие паттерна выраженных отклонений при оценки всех венозных кривых) продемонстрировала полезный положительный коэффициент вероятности ОПП, который превзошел инвазивное измерение центрального венозного давления. Важно, что VExUS отражает взаимодействие венозного возврата и сердечной функции, а не просто волемический статус [8-9].

Нормальный кровоток в почечных междолевых венах является монофазным с небольшой вариабельностью амплитуды в течение сердечного цикла, он

регистрируется ниже исходной линии, так как кровь удаляется от УЗИ-датчика [59,63]. Допплеровское исследование венозного почечного кровотока проводится при положении пациента лёжа на левом боку. Датчик располагают вдоль нижнего межрёберного промежутка и визуализируют продольный вид правой почки. Измерение проводится при задержке дыхания на вдохе [8-9,59].

При повышении ЦВД амплитуда колебаний кровотока повышается, в конечном итоге возникает ранний прерывистый поток или "пульсирующий" кровоток. Дальнейшее повышение ЦВД приводит к возникновению двухфазного паттерна, имеющего две отдельных фазы кровотока в течение сердечного цикла. В очень тяжёлых случаях почечный кровоток может стать монофазным с одной фазой в диастолу [8-9,59].

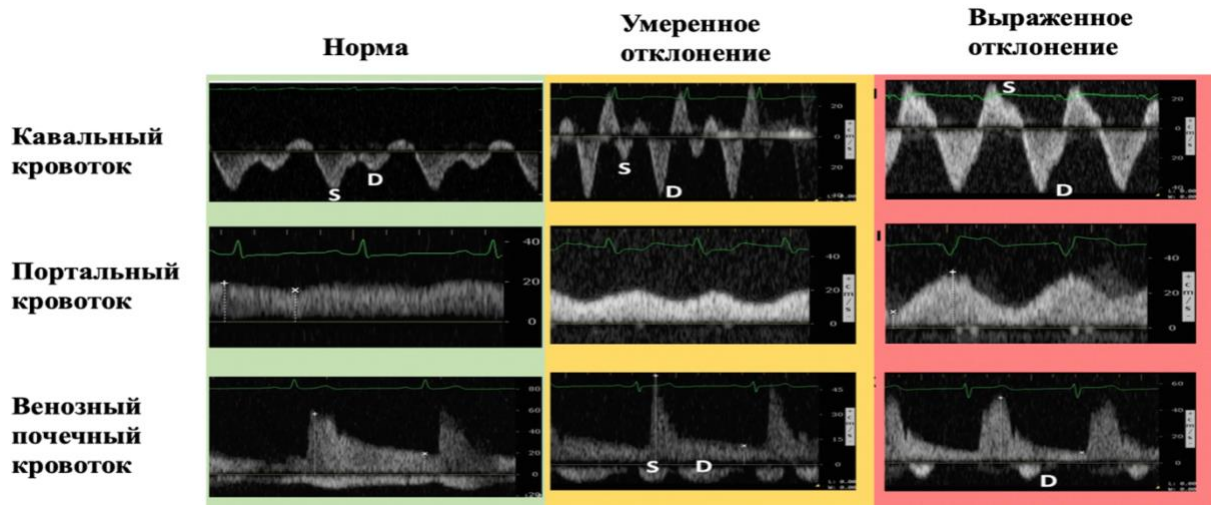


Рисунок 3- Допплерография порто-кавального и почечного кровотока в разных клинических ситуациях [9].

1.4.4 Эластография печени (FibroScan, 2D SWE) для оценки жесткости печени при застойной гепатопатии

Результаты исследований свидетельствуют, что повышенная жесткость печени (вне зависимости от её причины) ассоциирована с неблагоприятным исходом у пациентов с СН. Это объясняется порочным кругом: СН вызывает печеночный фиброз, который, усугубляя нарушения преднагрузки сердца и

венозный застой, способствует прогрессированию самой сердечной недостаточности [65-69].

Эластография представляет собой анализ упругих свойств ткани для определения степени её эластичности. Признанным флагманом среди аппаратов для выполнения этого диагностического исследования печени является диагностический прибор «FibroScan». В основе его работы используется технология транзиентной эластографии (ТЭ) посредством контролируемой вибрации (vibration controlled transient elastography – VCTE). Под воздействием механического колебания происходит генерация сдвиговых волн, которые распространяются с различной скоростью при изменении свойств ткани печени. При фиброзных изменениях плотность паренхимы печени повышается, что приводит к нарушению эластичности и увеличению значений медианы жесткости, измеряемой в килопаскалях [70].

Двухмерная эластография сдвиговой волной (two-dimension shear wave elastography – 2D SWE) - это новый ультразвуковой метод, который используется для оценки характеристик ткани печени на основе двух параметров, таких как эластичность сдвиговой волны, которая связана с жесткостью ткани, и дисперсионный наклон сдвига, который отражает вязкость ткани [65-66,70]. При проведении используется феномен смещения тканей на различной глубине за счет генерации множественных фокусированных акустических импульсов. Скорость распространения сдвиговых волн, измеряемая в метрах в секунду (м/с), увеличивается с увеличением жесткости и снижением эластичности ткани и, соответственно, со степенью фиброзных изменений. При проведении исследования, на изображение в В-режиме серой шкалы накладывается эластограмма с формированием цветовой карты. В зависимости от выраженности фиброза, участок эластограммы приобретает цвет: при F0 – синий, F1 – голубой, F2 – зеленый, F3 – желтый, F4 – красный [70]. Эластография сдвиговой волной характеризуется рядом преимуществ, среди которых меньшая операторзависимость, хорошая воспроизводимость и количественное представление искомого параметра – жесткости или эластичности.

Эластография печени была разработана и длительное время применялась как неинвазивный тест для выявления и определения стадии фиброза при заболеваниях печени. Методика стандартизирована для гепатитов В и С, и неалкогольной жировой болезни печени и позволяет стадировать фиброз по условной шкале METAVIR.

Измерение жесткости печени (ЖП) можно проводить у более чем 95% пациентов, за исключением случаев тяжелого ожирения и асцита. При различных заболеваниях печени, таких как вирусный гепатит, алкогольная болезнь печени и первичный билиарный цирроз, ЖП сильно коррелировала со степенью фиброза [71]. В то время как наклон дисперсии сдвиговых волн ассоциирован с воспалительной активностью, некрозом и стеатозом [66].

Y.Saito и соавторы предполагают, что ЖП суммирует несколько патологических процессов: повышение давление в ПП, венозный застой, гепатоцеллюлярное повреждение и холестаз. Это делает измерение ЖП более комплексным исследованием, чем изолированные лабораторные тесты (билирубин, ГГТ) [67].

В нескольких исследованиях изучалось влияние повышенного давления наполнения сердца на ЖП при сердечной недостаточности. На модели животных Millonig G с соавторами показали, что повышение ЦВД коррелирует с повышением ЖП обратимым образом во время пережатия НПВ. В том же исследовании авторы показали, что ЖП была повышена у 10 пациентов с декомпенсированной сердечной недостаточностью и быстро снижалась на фоне терапии диуретиками. Эти результаты свидетельствуют о том, что повышенное ЦВД может привести к повышению ЖП у пациентов без хронических заболеваний печени [61].

В настоящий время существует множество ультразвуковых устройств с возможностью проведения сдвиговолновой эластографии, однако полученные на разных приборах данные могут быть противоречивы, в связи с этим Общество радиологов опубликовало обновлённое консенсусное заявление по ультразвуковой эластографии печени. На основании результатов проспективных и ретроспективных исследований с участием более 1000 пациентов предложено

вместо абсолютных значений ЖП использовать её дельта-изменение в течение времени, что позволяет рассматривать каждого пациента как собственный контроль. Учитывая вариабельность, получаемых измерений, клинически значимым признано изменение жёсткости, превышающее 10%. Рекомендуется применять одно и то же оборудование при последующих исследованиях. Соблюдение данного правила позволяет использовать оценку ЖП для всех клинических состояний, сопровождающихся её повышением, независимо от этиологии (включая нефиброзные причины, например, застойную сердечную недостаточность) [82].

1.5 Подходы к лечению пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ

1.5.1 Целевая стратегия и выбор ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛАГ

Признание центральной роли эндотелия в патофизиологии ЛАГ привело к разработке современных и новых методов лечения . Все три основных класса специфической терапии ЛАГ нацелены на эндотелиальные пути: антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) противодействуют избытку эндотелина-1 , а ингибиторы фосфодиэстеразы (ИФДЭ-5) и стимуляторы растворимой гуанилатциклазы усиливают путь NO-рГЦ-цГМФ эндотелиального происхождения, при этом аналоги/агонисты простациклина вместо этого дополняют дефицитный простациклиновый путь [72-74]. Эти три терапевтических пути обязаны своим успехом в исправлении эндотелиального дисбаланса, облегчении вазоконстрикции и ингибировании пролиферации/тромбоза сосудов [72,75].

На основании комплексного обследования с применением многофакторной модели стратификации у всех пациентов ЛАГ следует определить статус риска как низкий, промежуточный и высокий соответственно при оценочной годичной смертности <5%, 5-20%, >20%, соответственно. Пациенты, достигшие статуса низкого риска, имеют гораздо более высокую долгосрочную выживаемость по

сравнению с пациентами со статусом промежуточного или высокого риска, поэтому достижение и поддержание низкого профиля риска рекомендуется в качестве цели лечения у пациентов с ЛАГ [1,4].

Критерии низкого риска являются функциональный класс (ФК) I или II (ВОЗ) при дистанции в тесте шестиминутной ходьбы (ТШХ)>440 метров, давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст. и сердечного индекса (СИ)≥2,5 л/мин/м2 [4, 76].

Группа промежуточного риска представлена пациентами ФК III (ВОЗ) с умеренно сниженной физической активностью и признаками дисфункции правого желудочка без клинических проявлений ПЖ СН. Высокий риск смертности следует прогнозировать у пациентов ФК III-IV (ВОЗ) с прогрессирующим течением ЛАГ, проявлениями ПЖ СН и вторичной дисфункцией других органов [4].

Наиболее сильной прогностической значимостью у пациентов с ЛАГ обладают гемодинамические показатели- давление в правом предсердии (ДПП), сердечный индекс (СИ) и сатурация смешанной венозной крови SvO_2. ДПП дает косвенное представление о выраженности дисфункции ПЖ. Величина СИ зависит от ударного объема и отражает то количество оксигенированной крови, которое возвращается из легких в левые отделы сердца. Среди оценки биомаркеров наибольшее значение имеет исследование NT-proBNP в крови, уровень которого коррелирует с гемодинамическими показателями и структурно-функциональными изменениями ПЖ у пациентов с ЛАГ [3-4].

Пациентам ИЛГ, наследуемой или индуцированной лекарственными средствами ЛАГ с положительной ОФП назначается терапия высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК), эффективность которой в обязательном порядке оценивается через 3–4 месяца. Выбор конкретного БКК осуществляется с учётом исходной частоты сердечных сокращений пациента. При склонности к синусовой тахикардии препаратом выбора является дилтиазем, пациентам с нормальной частотой сердечных сокращений рекомендуется назначение либо амлодипина, либо нифедипина. Терапию любым из выбранных БКК следует начинать с минимальной терапевтической дозы, с последующим постепенным её повышением до максимально эффективной под постоянным контролем уровня

артериального давления и переносимости лечения пациентом. Если по результатам повторной оценки риск летального исхода остается промежуточным или высоким, к лечению добавляются ЛАГ-специфические препараты по аналогии с пациентами, имевшими изначально отрицательный результат ОФП, при этом предпочтение отдается антагонистам рецепторов эндотелина [3-4].

Согласно актуальным рекомендациям пациентам с низким или промежуточным риском рекомендуется стартовая монотерапия ЛАГ-специфическими препаратами. При выборе конкретного препарата для монотерапии, в условиях отсутствия прямых сравнительных исследований, учитывается совокупность факторов, включая доступность лекарственного средства, путь его введения, профиль безопасности, возможные взаимодействия, сопутствующую патологию, предпочтения пациента, опыт врача и стоимость лечения [3-4].

В свою очередь, группе высокого риска, учитывая необходимость быстрого достижения эффекта, следует рассматривать начальную комбинированную терапию, предпочтительно ингаляционным аналогом простациклина илопростом в сочетании с ИФДЭ-5 силденафилом или стимулятором растворимой гуанилатциклазы риоцигуатом [3-4].

Влияние ЛАГ-специфических препаратов на смертность было исследовано в метаанализе, включавшем 3839 пациентов из 25 РКИ. Сравнивалось применение монотерапии и плацебо у пациентов, не получавших ранее лечение. В течение 14 недель в группе ЛАГ-специфической терапии отмечалось снижение риска на 44% ($p=0,016$) по сравнению с группой плацебо [76].

Дополнительный метаанализ был проведен у 4095 пациентов, включенных в 17 РКИ, которые сравнивали последовательную комбинированную терапию с монотерапией [77]: в этом анализе последовательная терапия была связана со значительным снижением риска клинического ухудшения (−35%; $p<0,0001$), но не смертностью (−14%; $p=0,09$). Потенциальные причины отсутствия очевидной разницы в смертности включают снижение статистической мощности этого метаанализа, а также общее сокращение количества событий со смертельным

исходом, связанных также с короткой продолжительностью периода сравнения лечения [76-77].

Если, несмотря на начальную монотерапию, у пациента сохраняется промежуточный или высокий риск, рекомендуется переход на последовательную двойную комбинированную терапию. Для пациентов с промежуточным риском также есть вариант оптимизации монотерапии, например, замена силденафила на риоцигуат или переход АРЭ бозентана/амбризентана на более новый препарат из этой же группы мацитентан [3-4].

Если же последовательная двойная терапия оказывается недостаточно эффективной, следует обсуждать переход на последовательную тройную комбинированную терапию. Рекомендовано назначение трёх препаратов: комбинации АРЭ и/или ингибитора ФДЭ-5 с агонистом рецепторов простациклина селексипагом либо АРЭ в сочетании с илопростом и силденафилом или риоцигуатом [3-4].

При недостаточном клиническом эффекте максимальной комбинированной медикаментозной терапии у пациентов с ЛАГ следует рассмотреть направление на трансплантацию комплекса сердце-легкие, которая должна быть осуществлена в кратчайшие сроки после установления неэффективности лечения. В качестве паллиативной процедуры для пациентов с прогрессирующим ухудшением состояния в ожидании трансплантации может рассматриваться предсердная септостомия [3-4].

1.5.2 Мультимодальный подход в лечении больных ХТЭЛГ

Для всех пациентов с подтвержденным диагнозом ХТЭЛГ решение о тактике лечения должно приниматься коллегиально на консилиуме с участием кардиохирурга, кардиолога, рентгеноэндоваскулярного хирурга и пульмонолога. Больным, у которых хирургическое вмешательство технически выполнимо и нет противопоказаний, проводится легочная тромбоэндартерэктомия (ЛЭЭ) [3,17]. Операция ЛЭЭ выполняется по классической методике с использованием

искусственного кровообращения в условиях глубокой гипотермии [78-79]. Доступ к легочным артериям обеспечивается через срединную стернотомию, и в подавляющем большинстве случаев вмешательство проводится на обоих легких (билатеральная эндартерэктомия). Для максимально радикального удаления организованных тромботических масс хирург использует периоды полной остановки кровообращения, длительность которых строго ограничена общепринятыми безопасными пределами. Технический доступ к левой легочной артерии обычно выполняется со стороны её основного ствола, в то время как правая артерия выделяется в промежутке между верхней полой веной и восходящей аортой [17,78-79].

Пациентам с неоперабельной или резидуальной формой ХТЭЛГ при функциональном классе II-IV рекомендуется специфическая лекарственная терапия, где препаратом первого выбора является риоцигуат. Если же, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, у таких больных сохраняется ФК II-IV, при наличии технической возможности рекомендуется проведение баллонной ангиопластики легочных артерий [3]. Баллонная ангиопластика легочных артерий представляет собой сложное многоэтапное эндоваскулярное вмешательство. Его цель — механическое разрушение с помощью специального баллона организованных тромботических масс, которые перекрывают просвет легочной артерии. Проведение данной процедуры рекомендуется осуществлять исключительно в специализированных экспертных центрах [17].

Учитывая патоморфологию, пожизненный прием оральных антикоагулянтов является базисом медикаментозного лечения данного состояния. Эта терапия назначается всем пациентам, включая тех, кто перенес оперативное вмешательство [17].

Аналогично лечению ЛАГ, ведение пациентов с ХТЭЛГ требует комплексной стратификации риска, основанной на гемодинамических и клинических параметрах. Однако специфическая шкала оценки риска для пациентов с ХТЭЛГ до сих пор не разработана, а сравнительные исследования применимости моделей из ЛАГ к этой группе больных не проводились [1,3,18].

В сложившейся ситуации оправданной считается экстраполяция на пациентов с ХТЭЛГ модели оценки риска, разработанной Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом для пациентов с ЛАГ [18,76]. Именно эта модель (2015 г.) легла в основу российских и евразийских рекомендаций [3-4]. Её упрощенные версии тестировались в европейских регистрах COMPERA и SPAHR, где продемонстрировали принципиальную возможность стратификации риска у пациентов с ХТЭЛГ [80-81]. Обновленные рекомендации ESC/ERS 2022 года подтверждают ценность регулярной оценки риска у таких пациентов с помощью их модели или шкалы REVEAL, хотя влияние этой оценки на выбор терапии и исходы заболевания все еще требует изучения [1, 17].

Важно понимать ключевое ограничение Европейской модели оценки риска: исходные модели для ЛАГ не учитывают специфические прогностические факторы ХТЭЛГ. К ним относятся сопутствующие (в том числе онкологические) заболевания, выбор и приверженность антикоагулянтной терапии, достижение целевых значений МНО на фоне приема варфарина, а также возможность выполнения интервенционного вмешательства (баллонной ангиопластики легочных артерий) [1,3, 17].

Таким образом, легочная гипертензия представляет собой сложный мультисистемный синдром, ключевым звеном патогенеза и главным предиктором исхода которого является прогрессирующая ПЖ СН. Независимо от этиологической формы, гемодинамическая перегрузка ПЖ давлением запускает каскад процессов ремоделирования миокарда. Исчерпание компенсаторных резервов закономерно приводит к неспособности сердца эффективно принимать венозный возврат, что манифестирует развитием системного венозного застоя.

Именно системный венозный застой в настоящее время рассматривается как критический фактор, определяющий вторичное повреждение жизненно важных органов. Повышение ЦВД ретроградно передаётся на печень и почки, переводя эндотелий из состояния покоя в провоспалительное, что замыкает порочный круг прогрессирования сердечной недостаточности. В этом контексте порто-кавальная

система, обладающая способностью буфера и являющаяся основным резервуаром ненапряжённого объёма крови, становится не только пассивным свидетелем гемодинамических нарушений, а активным участником патологического процесса, индикатором и медиатором висцеральной дисфункции.

Понимание этой патофизиологической последовательности диктует необходимость смещения диагностических акцентов. Наряду с обязательным подтверждением диагноза и верификацией гемодинамического профиля, важным становится мониторинг системного застоя. Традиционные клинические признаки часто проявляются на поздних стадиях, в то время как современные ультразвуковые технологии предоставляют возможность неинвазивной, доклинической оценки венозного полнокровия. Применение комплексного подхода, включающего допплерографию печеночных, портальных и почечных вен в сочетании с оценкой жесткости ткани печени, позволяет выявлять негативное влияние застоя на органы-мишени до формирования необратимых изменений и рефрактерной органной недостаточности.

Таким образом, представляется перспективным проведение исследования, направленного на комплексную оценку параметров допплерографии порто-кавального кровотока у пациентов с прекапиллярной ЛГ. Верификация взаимосвязи ультразвуковых маркеров венозного застоя с гемодинамическим профилем этой группы пациентов, позволит разработать неинвазивный инструмент для ранней диагностики висцерального застоя и объективного мониторинга эффективности проводимой терапии у данной категории больных.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1 Общая характеристика

Настоящая работа проводилась на базе отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца и отдела ультразвуковой диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им.ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. Тема исследования, предмет, материалы и методы исследования обсуждены и одобрены на заседании независимого этического комитета клинических исследований ФГБУ «НМИЦК им.ак.Е.И.Чазова» Минздрава России (протокол № 294 от 30 октября 2023г.).

В рамках исследования с октября 2023г. по ноябрь 2025г. последовательно были включены 80 пациентов (75% женщин и 25% мужчин), медиана возраста 54,2 ± 15,1 лет, индекс массы тела 27,6±4,7 кг/м^2 с установленным диагнозом ЛГ, проходившие стационарное обследование и лечение и удовлетворявшие следующим критериям включения/исключения.

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст ≥18 лет
- впервые установленный диагноз прекапиллярной ЛГ (ИЛГ, портоЛГ, ЛАГ-ССД, неоперабельные формы ХТЭЛГ) ;
- отсутствие ЛАГ-специфической терапии на момент первого исследования

Критериями невключения были:

- Возраст <18 лет;
- ЛАГ другой этиологии (ВИЧ-инфекция, ЛАГ вследствие ВПС, резидуальная легочная гипертензия после хирургической коррекции ВПС);
- ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца;
- ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксией;
- Смешанные формы ЛГ (группа 5);

- Возможность проведения легочной тромбэндартерэктомии у больных ХТЭЛГ;
- Несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста;
- Беременность, лактация;
- Стойкая гипотония, систолическое артериальное давление (САД)<90мм рт.ст.;
- Отказ от проведения КПОС;
- Заболевания опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению Т6МХ;

С целью верификации диагноза прекапиллярной легочной гипертензии и уточнения её этиологии (ИЛГ, портоЛГ, ЛАГ-ССД или ХТЭЛГ), а также проведения контрольного визита все исследуемые госпитализировались в отдел легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им.ак. Е.И. Чазова». Диагноз устанавливался после тщательного дифференциально-диагностического обследования, направленного на уточнение генеза заболевания в соответствии с Евразийскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии (2019г.) и российскими рекомендациями Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (2020г.).

В рамках исследования с октября 2023г. май 2025г. были скринированы 109 пациентов, согласно критериям включения/исключения были включены 80 пациентов (75% женщин и 25% мужчин), медиана возраста 54,2 ± 15,1 лет, индекс массы тела 27,6±4,7 кг/м^2 с установленным диагнозом легочная гипертензия. Все пациенты были на разделены на 4 группы согласно установленной этиологии ЛГ, пациенты с ИЛГ, портоЛГ, группы ЛАГ, ассоциированная с системной склеродермией (ЛАГ-ССД) и ХТЭЛГ.

2.2 Дизайн исследования

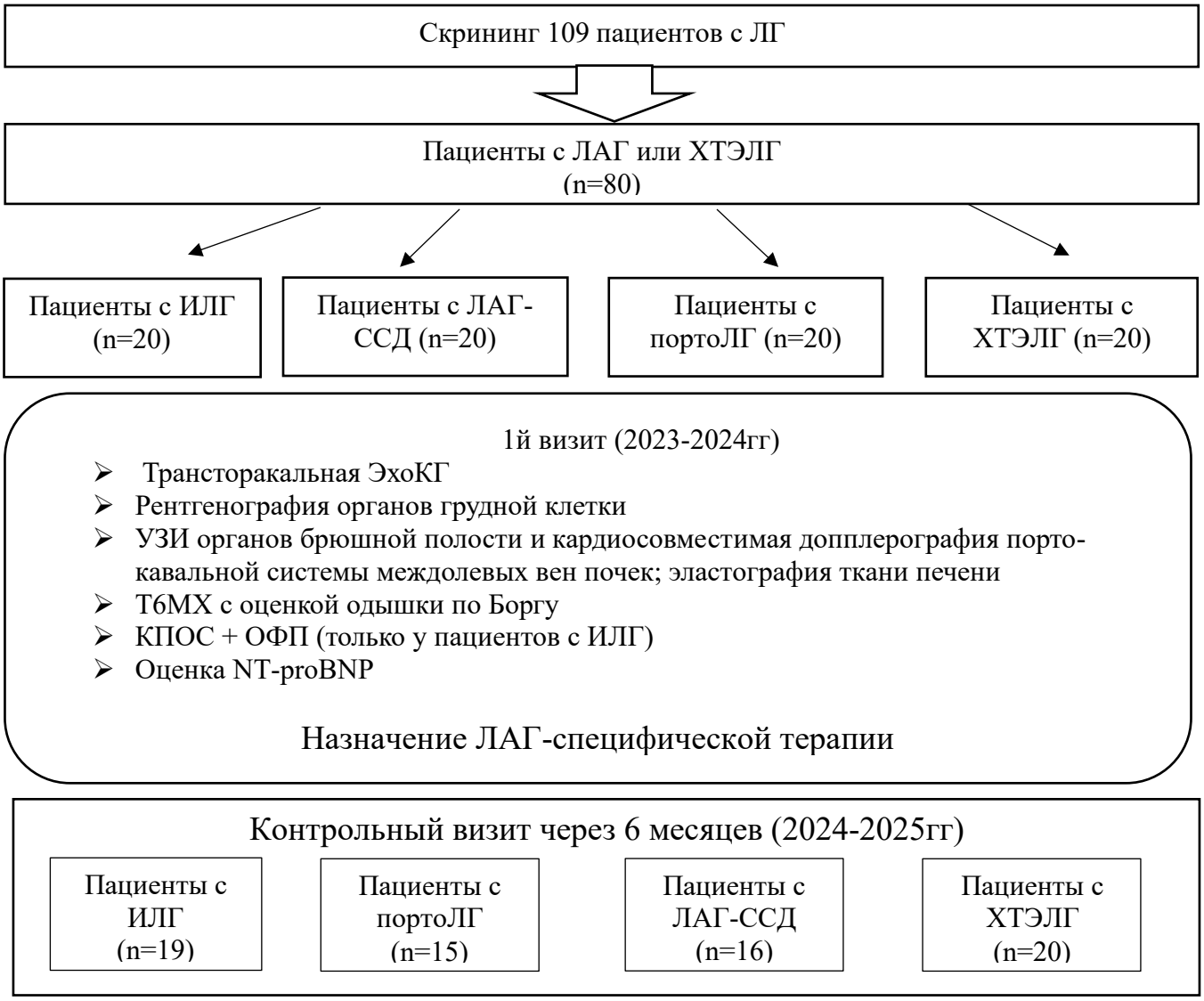


Рисунок 4 – Дизайн исследования

В данной исследовательской работе было проведено 2 серии исследований. На первом этапе была обследована когорта из 80 пациентов с верифицированным диагнозом ЛГ, которые были стратифицированы на четыре равные группы по 20 человек в зависимости от этиологии заболевания: ИЛГ, портоЛГ, ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ. Всем участникам был выполнен комплекс диагностических мероприятий, включавший сбор анамнеза и жалоб, физикальное обследование, клинический и биохимический анализы крови, определение уровня NT-proBNP, рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, эхокардиографию, ТШХ, КПОС, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости с допплерографией

воротной, печеночных и междолевых почечных вен, синхронизированной с ЭКГ. Дополнительно, в зависимости от нозологии, проводились: мультиспиральная компьютерная томография и селективная ангиопульмонография пациентам с ХТЭЛГ и ОФП пациентам с ИЛГ. По завершении диагностического этапа и подтверждении диагноза всем пациентам была инициирована ЛАГ-специфическая терапия, а 15 (75%) пациентам с ХТЭЛГ проведены 1й этап транслюминальной баллонной ангиопластики легочной артерии, последующие этапы выполнены после завершения исследования.

Через шесть месяцев от начала регулярной ЛАГ-специфической терапии был проведен второй этап исследования, в котором приняли участие 70 пациентов из ранее сформированных групп. В рамках данного этапа участникам был проведен идентичный исходному комплекс исследований. Он включал оценку клинического статуса, детальный физикальный осмотр, лабораторные исследования (клинический и биохимический анализы крови, определение уровня NT-proBNP), рентгенографию органов грудной клетки, ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию, ТШХ и катетеризацию правых отделов сердца, а также ультразвуковое исследование органов брюшной полости с допплерографией воротной, печеночных и междолевых почечных вен, синхронизированной с ЭКГ. В данной серии исследования проводилась оценка влияния ЛАГ-специфической терапии, состоящей из 1-3 препаратов, на результаты допплерографии ПКК.

2.3 Методы обследования

2.3.1 Общеклинические методы исследования

В рамках исследования каждому участнику было проведено стандартизированное клиническое обследование. Оно состояло из нескольких этапов: анализа анамнеза с уточнением особенностей одышки, её возможных причин, степени выраженности периферических отеков, эпизодов синкоп, а также

проведение антропометрических измерений (рост, масса тела) и регистрации основных гемодинамических параметров - ЧСС и АД.

ФК оценивался согласно классификации ВОЗ (Таблица 1). Для объективного определения толерантности к физической нагрузке использовался ТШХ. Оценка субъективной переносимости нагрузки проводилась с помощью шкалы Борга. Пациенты самостоятельно указывали балл от 0 до 10, где 0- отсутствие одышки, 10-максимально выраженная одышка.

Таблица 1 - Функциональная классификация [3].

ФК (ВОЗ)	Клиническая характеристика
Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычно физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

2.3.2 Лабораторные методы исследования

В рамках процедуры отбора участников в исследование у каждого пациента проводился забор венозной крови натощак в утренние часы. Оценка уровня NT-proBNP осуществлялось на анализаторе «Cobas 411» (Roche Diagnostics , Швейцария), используя реагенты из набора «Elecsys NT-proBNP».

Д-димер определяли методом ИФА с использованием набора реактивов «Asserachrom D-Di». Диапазон калибровки: 50-2000нг/мл.

В биохимическом анализе крови определяли: общий билирубин, креатинин с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле CKD-EPI, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ) .

В клиническом анализе крови определялись следующие показатели: количество эритроцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула, количество тромбоцитов, уровень гемоглобина и гематокрита и скорость оседания эритроцитов.

2.3.3 Инструментальные методы исследования

Рентгенография органов грудной клетки

Для рентгенографии органов грудной клетки использовались два диагностических аппарата — «APELEM BACCARA» (Франция) и «SIRESCOP CX» (Германия). Снимки делали в прямой и фронтальной проекциях на задержке дыхания в фазе среднего вдоха. Технические параметры были одинаковыми для всех исследований: напряжение 125 кВ, сила тока 60 мА, выдержка 0,04 секунды, расстояние от трубки до кассеты 150 см.

При описании рентгенограмм обращали внимание на признаки легочной гипертензии или перенесенной ТЭЛА, в частности на обеднение сосудистого рисунка на периферии легких. Для объективной оценки рассчитывали индекс Мура (в норме до 30%), индекс Люпи (в норме до 33%) и кардиоторакальный индекс (в норме до 50%).

Трансторакальная эхокардиография

Для визуализации сердца использовалась ультразвуковая система экспертного класса «Vivid E9» (GE Healthcare) с электронным датчиком M5S-D.

ЭхоКГ-протокол включал измерение линейных и объемных параметров: конечный диастолический размер ЛЖ (2–4 см), площадь ПП (< 18 см²), передне-задний размер ПЖ (< 2,9 см), базальный размер ПЖ (<4,2 см), диаметр ЛА (ствол и ветви < 2,7 см), для оценки сократимости ПЖ — показатель TAPSE (≥ 1,7 см) и TAPSE/СДЛА (≥ 0,36 мм/мм рт.ст.). Расчет СДЛА производился по скорости трикуспидальной регургитации через упрощенное уравнение Бернулли. В сочетании с оценкой давления в ПП (ДПП). По упрощенному уравнению Бернулли рассчитывается систолический градиент давления между ПЖ и ПП: ПсГДтк = 4×Vтр2; где ПсГДтк – пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ТК) (= систолический градиент давления между ПЖ и ПП) [3]. Также проводилось измерение диаметра нижней полой вены (НПВ) из субкостального доступа и оценки ее реакции на глубокий вдох.

Катетеризация правых камер сердца

КПОС с проведением селективной ангиопульмонографии выполнялась на ангиографической системе Allura Xper FD-10 (Philips, Нидерланды) с использованием модуля Schwarzer для регистрации манометрических данных и вычисления гемодинамических параметров. Доступ к сосудистому руслу обеспечивался через кубитальную вену после инфильтрационной анестезии 10% раствором лидокаина.

Процедура включала два последовательных этапа. На первом этапе осуществлялась прямая манометрия с помощью катетера Сван-Ганца, позволяющая измерить давление в ПП, ПЖ, легочной артерии и ДЗЛА, а также оксиметрия для определения сатурации смешанной венозной крови (SvO_2). На

втором этапе на основе полученных данных рассчитывались СВ (непрямой метод Фика), ударный объем и ЛСС по формуле: (срДЛА – ДЗЛА) / СВ.

Для визуализации легочного сосудистого русла использовался диагностический катетер Pig 145° диаметром 6 F длиной 110 см, проводимый по жесткому проводнику Amplatz Type Super Stiff J-Tip. Селективное контрастирование правой и левой легочных артерий выполнялось в прямой и боковой проекциях в режиме цифровой субтракционной ангиографии с использованием препарата Ультравист.

Острая фармакологическая проба, проводившаяся только пациентам с ИЛГ, выполнялась с использованием препарата илопрост. Тест считался положительным при соблюдении всех критериев: снижение срДЛА на ≥10 мм рт.ст., при достижении абсолютных значений срДЛА ≤40 мм рт.ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся СВ.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости с допплерографией порто-кавального кровотока с синхронизацией ЭКГ

Согласно клиническим рекомендациям с целью исключения ассоциированных форм ЛГ всем исследуемым выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с акцентом на печеночно-лиенальный сегмент с оценкой воротной и печеночных вен, а также доступных для УЗИ зон порто-кавального шунтирования- сплено-ренальной, круглой связки печени. В ходе этого исследования также проведена качественная и количественная оценка показателей ПКК. УЗИ выполнено на аппаратах Canon Aplio a550 (Canon, Япония) и Logiq E9 (GE Healthcare США) конвексным датчиком 3.5МГц и включало дуплексное сканирование ПКК с синхронизацией ЭКГ.

УЗИ вен печени проводится в положении пациента лежа на спине, абдоминальный датчик располагается параллельно правой реберной дуге. При анализе кавального кровотока пациента просят выполнить задержку дыхания в

конце выдоха. При оценке спектра кровотока воротной вены пациента просят задержать дыхание на вздохе.

Качественная оценка спектров кровотока проводилась в импульсно-волновом режиме в воротной и печеночных венах по стандартизированной методике при сопоставлении с фазами сердечного цикла на ЭКГ.

Количественная оценка проведена в виде расчета индекса пульсации (ИП) портального кровотока и индекса демпфирования (ИД) и индекса фракции систолического наполнения (ИФСН) кавального кровотока.

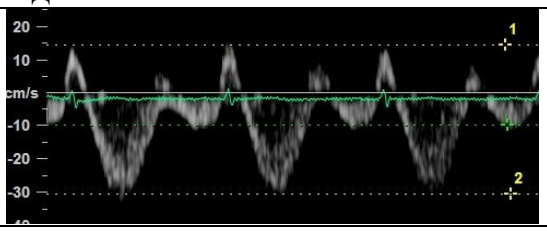
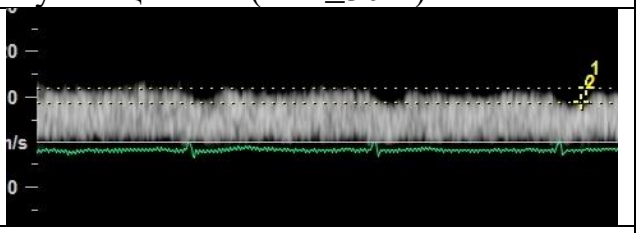
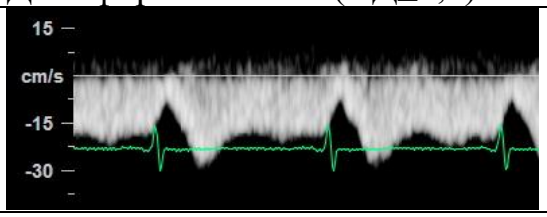
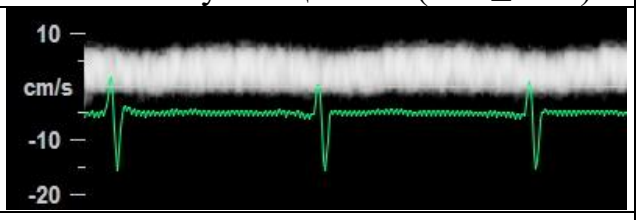
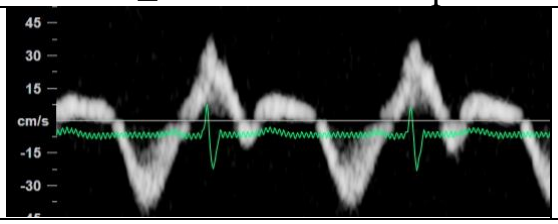
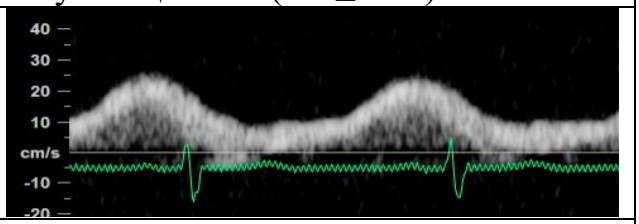
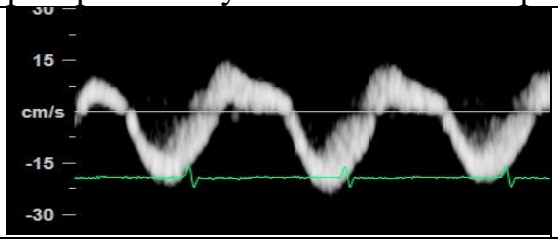
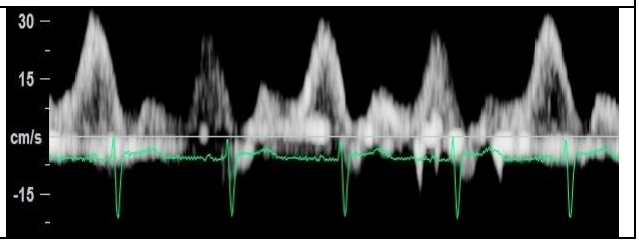
ИП используется для количественной оценки степени пульсации ПК по формуле: ИП (%) = 100 [(Vmax - Vmin)/(Vmax)], где Vmax - максимальная скорость кровотока, Vmin - минимальная скорость кровотока во время сердечного цикла.

ИД (слияния) формы венозной кривой в печеночных венах рассчитывается по отношению минимальной скорости и максимальной скорости нисходящего потока печеночных вен, ИД >0,6 считается признаком тяжелой ПГ у пациентов с диффузным заболеванием печени без СН [57].

ИФСН кавального кровотока — это процентное соотношение, показывающее, какая часть всего антеградного кровотока приходится на систолу желудочков. Рассчитывается по формуле: ИФСН (%) =(Vmax S-волны) / (Vmax S-волны + Vmax D) × 100%, Vmax-пиковая скорость. Исследования демонстрируют, что ИФСН <50% коррелирует с повышением ДПП > 8 мм рт. ст. Значение ретроградной волны S равно 0, в данной ситуации ИФСН также равен 0 , то есть его значение меньше 50% [130].

Согласно полученным данным, мы выявили 4 категории измерений ПКК у пациентов исследуемых групп (Таблица 2).

Таблица 2 -Классификация изменений ПКК у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией

	Кавальный кровоток	Портальный кровоток
1	Сдвиг А-волны КК и минимальная пульсация ПК (ИП ≤30%)	
		
2	Демпфирование КК (ИД≥0,6) и минимальная пульсация ПК (ИП ≤30%)	
		
3	А-волна≥S-волны КК и выраженная пульсация ПК (ИП≥50%)	
		
4	Реверсия S-волны (ИФСН=0) выраженная пульсация ПК (ИП>50%)-реверсивно-пульсативный тип кровотока	
		

Двухмерная сдвиговолновая эластография

Оценку жесткости ткани печени выполняли методом двухмерной сдвиговолновой эластографии на приборе Canon Aplio a550 (Canon, Япония) и Logiq E9 (GE Healthcare США). Исследование проводится через межреберные промежутки справа в положении пациента лежа на спине или с небольшим наклоном влево, с поднятой правой рукой над головой, без задержки дыхания. Датчик размещается перпендикулярно капсуле печени, а измерительный бокс

параллельно капсуле печени, измерение проводится на расстоянии 1,5–2,0 см от капсулы печени, чтобы избежать артефактов реверберации.

Критерием качества исследования является карта распространения, корректный вид которой предполагает параллельные линии с постоянными интервалами. Карта распространения служит для определения локализации измерительной рамки. Критериями качества: количество выполненных исследований и отношение межквартильного размаха к медиане (IQR/M). После получения качественного изображения паренхимы печени контрольный объем устанавливали в пределах цветового окна. Выполняли 10 измерений на различных «замороженных» изображениях в V–VII сегментах печени. Для оценки жесткости печени использовали медиану (M) этих 10 измерений. Показатель IQR/M применяли как фактор качества измерений.

Оценку результатов эластографии печени проводили, руководствуясь обновленному консенсусу общества радиологов [79], согласно которому венозный застой рассматривается как нефиброзная причина повышения жесткости печени. В связи с этим инерпретируются показатели жесткости, а не фиброза. Каждый пациент служил собственным контролем. Клинически значимыми считали изменения жесткости печени (дельту), не превышающие 10%. Дельту рассчитывали по формуле: (новое значение − старое) / старое × 100%. Положительный результат соответствовал приросту, отрицательный — снижению.

2.4 Статистический анализ

Статистическая обработка данных выполнена с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.11.2 (ООО «Статтех», Россия) и с использованием языка программирования Python (версия 3.10) в среде Google Colaboratory с применением библиотек NumPy, pandas, scikit-learn (версия 1.2), SciPy (версия 1.10) и matplotlib (версия 3.7).

Нормальность распределения количественных признаков оценивали по критерию Шапиро–Уилка ($n < 50$) либо Колмогорова–Смирнова ($n \geq 50$). Описание

количественных данных: для нормально распределенных переменных — среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD); при отклонении от нормального — медиана (Me) и межквартильный интервал (Q1–Q3). Категориальные данные представлены абсолютными (n) и относительными (%) частотами; для долей рассчитаны 95% доверительные интервалы по методу Клоппера–Пирсона.

Сравнение четырех независимых групп по нормально распределенным количественным показателям (при гомогенности дисперсий) выполнено с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA); апостериорные попарные сравнения — критерий Тьюки. При ненормальном распределении и сравнении трех и более групп применяли критерий Краскела–Уоллиса с последующими парными сопоставлениями по Данну (с поправкой Холма). Для зависимых выборок использовали парный t-критерий Стьюдента (нормальное распределение) или критерий Уилкоксона (ненормальное).

Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона; апостериорные парные сравнения для категориальных данных — хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Силу связи между категориальными переменными оценивали с помощью V Крамера. Для бинарных показателей в связанных совокупностях применяли тест МакНемара. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах, использовался критерий Уилкоксона.

Взаимосвязь двух количественных признаков (при ненормальном распределении) оценивали по коэффициенту ранговой корреляции Спирмена. Прогностическую модель зависимости количественной переменной от факторов разрабатывали методом линейной регрессии. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Оценка функции выживаемости пациентов проводилась по методу Каплана-Мейера. График оценки функции выживаемости представляет из себя убывающую ступенчатую линию, значения функции выживаемости между точками

наблюдений считаются константными. Анализ выживаемости пациентов проводился по методу регрессии Кокса, подразумевающему прогнозирование мгновенного риска наступления события для рассматриваемого объекта в определенный момент времени и оценку влияния заранее определенных независимых переменных на этот риск. Рассчитывались отношения рисков с 95% доверительными интервалами (HR; 95% ДИ), оценивалась статистическая значимость влияния каждого предиктора.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Особенности клинико-функционального статуса и результатов инструментальных методов исследования у пациентов с впервые выявленной прекапиллярной ЛГ

3.1.1 Исходная клинико-функциональная характеристика пациентов

В исследование было включено 80 пациентов с верифицированной прекапиллярной ЛГ. Средний возраст пациентов составил 54,19 ± 15,13 года. Среди обследованных преобладали женщины– 60 исследуемых (75%) и только 1/4 доля исследуемых представлена 20 мужчинами (25%). Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) соответствовало избыточной массе тела – 27,55 ± 4,71 кг/м².

Анализ жалоб показал, что наиболее частым симптомом являлась одышка: все пациенты (100%, n=80) предъявляли жалобы на одышку при выраженной нагрузке, тогда как одышка в покое встречалась значительно реже – лишь у 4 (5%) пациентов. Второй и третьей по популярности жалобами были слабость, которая беспокоила 44 (55%) пациента и отеки нижних конечностей у 26 (32,5%) больных. Самыми редкими симптомами были кровохарканье (3,8%, n=3) и асцит (1,2%, n=1) (Таблица 3).

Дистанция, пройденная пациентами в ТШХ, составила в среднем 359 ± 111 метров. Большинство пациентов (65%) находились во II–III функциональных классах, что свидетельствует об умеренном или выраженном ограничении физической активности. Доля пациентов с наиболее тяжелым IV функциональным классом была минимальной (Таблица 3).

Таблица 3- Клинико-функциональная характеристика исследуемых пациентов при верификации диагноза

Показатели		Результаты (n=80)
Возраст		54,2 ± 15,1
Пол(%)	мужчины	20 (25%)
	женщины	60 (75%)
Индекс массы тела (кг/м2)		27,6 ± 4,7
Жалобы (%)		
Одышка при выраженной нагрузке		80 (100%)
Одышка при умеренной нагрузке		74 (92,5%)
Слабость		44 (55%)
Отеки н/конечностей		26 (32,5%)
Боль в грудной клетке		20 (25%)
Сердцебиение		20 (25%)
Предобморочные состояния		14 (17,5%)
Кашель		13(16,2%)
Обмороки		11 (13,8%)
Головокружение		10 (12,5%)
Одышка в покое		4 (5%)
Кровохарканье		3 (3,8%)
Асцит		1 (1,2%)
Функциональный статус		
Дистанция ТШХ (м)		359 ± 111

Продолжение таблицы 3

Показатели		Результаты (n=80)
Функциональный класс	I	25 (31,2%)
	II	27(33,8%)
	III	25 (31,2%)
	IV	3 (3,8%)

Примечание: данные представлены в виде M и SD или %.

3.1.2. Данные лабораторного и инструментального обследований

При оценке лабораторных данных медианы большинства показателей находились в пределах референсных значений. Медиана уровня NT-proBNP ожидаемо была повышена и составила 1106,0 пкг/мл с межквартильным интервалом 462,6 – 3124,0 пкг/мл. Уровень Д-димера (медиана 0,47 мкг/мл) не демонстрировал значимого повышения (Таблица 4).

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки индекс Мура, отражающий расширение легочной артерии, составил 36,0%. Кардиоторакальный индекс (КТИ) был равен 52,2, что свидетельствует о умеренной кардиомегалии.

По данным ЭхоКГ медиана площади ПП составила 24,0 [20,0 – 29,25] см², СДЛА измеренное эхокардиографически - 88 [72 – 97] мм рт.ст., что подтверждает наличие высокой легочной гипертензии. Соотношение TAPSE/СДЛА, используемое для оценки функции правого желудочка с учетом постнагрузки, составило 0,19 [0,14 – 0,26] мм/мм рт.ст.

При инвазивном гемодинамическом исследовании медиана срДЛА составила 56 [45 – 64] мм рт.ст. Медиана срДПП равна 8 [5 – 11] мм рт.ст., а ДЗЛА — 9 [7 – 11] мм рт.ст., что находится в пределах нормальных значений и подтверждает прекапиллярный характер ЛГ. СИ равен 2,0 [1,7 – 2,6] л/мин/м². ЛСС было значительно повышено — 957,0 [641,0 – 1384,0] дин×сек/см⁵, что отражает выраженную вазоконстрикцию и ремоделирование легочных сосудов (Таблица 4).

Таблица 4 - Данные лабораторного и инструментального обследований исследуемых пациентов при верификации диагноза

Показатели	Me [Q_1 – Q_3]
Гемоглобин (г/дл)	14,1 [12,6-15,4]
Эритроциты (10^{12}/л)	4,8 [4,4-5,4]
Тромбоциты (10^9/л)	224,5 [173,3-287,5]
Креатинин (мкмоль/л)	76,6 [71,2 – 91,5]
Билирубин общий (мкмоль/л)	23,4 [17,1 – 32,8]
АЛТ (ед/л)	20,5 [17,0 – 35,0]
АСТ (ед/л)	24,0 [19,0 – 30,3]
NT-proBNP (пкг/мл)	1106,0 [462,6 – 3124,0]
Д-димер (мкг/мл)	0,47 [0,29 – 0,87]
Рентгенография органов грудной клетки	
Индекс Мура (%)	36,0 [32,0 – 38,5]
КТИ	52,2 [49-57,8]
Эхокардиография	
S ПП ($см^2$)	24,0 [20,0– 29,3]
ПРЗ ПЖ (см)	3,6 [3,3– 4,4]
ПЖ БР (см)	4,8 [4,5-5,2]
Ствол ЛА (см)	3,2 [3,0– 3,6]
TAPSE (см)	1,5 [1,3-1,7]
СДЛА (мм рт. ст.)	88 [72-97]

Продолжение таблицы 4

Показатели	Me [Q_1 – Q_3]
TAPSE/СДЛА (мм/мм рт.ст.)	0,19 [0,14-0,26]
ДЗЛА (мм рт.ст.)	8,5 [3,0 – 3,6]
НПВ (см)	2,1 [1,9 – 2,3]
Коллабирование НПВ <50% (%)	22 (27,5%)
Трикуспидальная регургитация	3,0 [2,0 – 3,0]
Выпот в перикарде (%)	23 (28,7%)
Катетеризация правых камер сердца	
СДЛА (мм рт. ст.)	94 [77 – 109]
срДЛА (мм рт.ст.)	56 [45 – 64]
срДПП (мм рт.ст.)	8 [5-11]
ДЗЛА (мм рт.ст.)	9 [7-11]
SvO_2 (%)	62 [55 – 68]
Сердечный выброс (л/мин)	3,6 [3,0-4,9]
Сердечный индекс (л/мин/$м^2$)	2,0 [1,7 – 2,6]
ЛСС (дин×сек/см^5)	957,0 [641,0– 1384,0]

Примечания: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] и %.

3.2. Особенности порто-кавального печеночного кровотока с использованием ультразвуковой кардиосовместимой допплерографии у пациентов прекапиллярной ЛГ различной этиологии

3.2.1 Данные УЗИ органов брюшной полости и результаты допплерографии порто-кавального кровотока пациентов всех групп

Для сравнительного анализа 80 пациентов, включенных в исследование, были разделены на 4 группы по 20 человек согласно этиологии ЛГ. В рамках комплексного обследования всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Достоверная разница была выявлена при анализе размеров печени в каждой из групп ($p< 0,05$). Не стало неожиданным, что более разнородные данные были получены в группе портоЛГ, где у 40% больных были увеличены размеры печени, а у 30% исследуемых уменьшены за счет правой доли. В других группах «сморщивание» размеров печени выявлено не было. Закономерно, что также статистически значимые различия выявлены по данным оценки размеров селезенки в каждой из 4-х групп. Среди пациентов групп ИЛГ, ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ процент пациентов со спленомегалией варьировался от 5% до 15%, в группе с первичным заболеванием печени таких пациентов было 45% , а у 2х пациентов (10%) в анамнезе была спленэктомия. Связь этиологии ЛГ и размеров селезенки была средней (V Крамера = 0,36). Вместе с тем, пациенты группы портоЛГ достоверно отличались ($p <0,05$) от других групп наличием особенностей архитектоники сосудистого русла печени (Рисунок 5). Связь этиологии ЛГ и естественных порто-кавальных шунтов была средней (V Крамера = 0,37) (Рисунок 5). При анализе других результатов УЗИ ОБП статистически значимых различий выявлено не было (Таблица 5).

Таблица 5 - Данные УЗИ органов брюшной полости пациентов при верификации диагноза

Показатели		ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Размеры печени (%)	увеличены	8 (40%)	3 (15%) [1]	5 (25%) [2]	2 (10%) [3]
	уменьшены	6 (30%)	0%	0%	0%
Размер печеночных вен (мм)		10 [8; 10]	10 [9; 10]	10 [9; 10]	10 [8; 10]
Размер воротной вены (мм)		10 [7,5; 10]	10 [10; 10]	10 [10; 10]	10 [10; 11]
Размеры селезенки (%)	Не увеличены	9 (45%)	19(95)[1]	17(85%)[2]	18(90%)[3]
	Увеличены	9 (45%)	1 (5%)[1]	3 (15%)[2]	2 (10%)[3]
	Спленэктомия	2 (10%)	0 %[1]	0 %[2]	0 %[3]
Кровоток междолевых почечных вен (%)	Непрерывный	14 (70,0%)	14 (70,0%)	11 (55,0%)	14 (70,0%)
	Двухфазный	5(25,0%)	4(20,0%)	6(30,0%)	4(20,0%)
	Монофазный	1 (5,0%)	2(10,0%)	3(15,0%)	2(10,0%)
Асцит (%)		2 (10,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	3 (15,0%)
Индекс пульсации (%)		0 [0; 20]	5 [0;55]	20[0; 50]	30[0; 55]
Индекс демпфирования (%)		0,28 [0; 0,64]	0 [0;0,26]	0 [0; 0,26]	0 [0; 0,1]
ИФСН (%)		55 [44,0;55]	55 [43,0;55]	55 [37,5;55]	52,5 [0; 55]

Примечания: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %. [1] достоверные различия при сравнении портоЛГ-ИЛГ($p < 0,05$), [2] достоверные различия при сравнении портоЛГ-ЛАГ-ССД ($p < 0,05$), [3] портоЛГ-ХТЭЛГ($p < 0,05$).

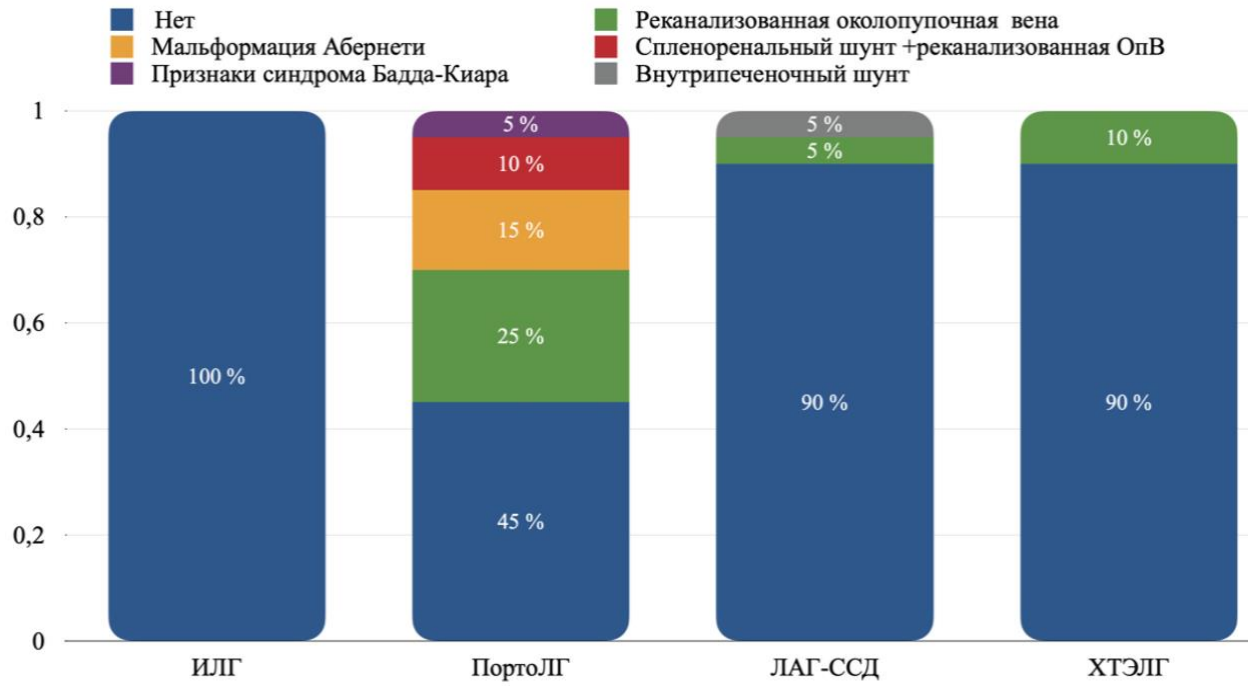


Рисунок 5 - Естественные порто-кавальные шунты по данным УЗИ ОБП

Примечание: ($p < 0,05$). Связь этиологии ЛГ и естественных порто-кавальных шунтов была средней (V Крамера = 0,37).

На основании анализа допплерографических кривых портального и кавального кровотока у всех обследованных пациентов выявлена патологическая синхронизация венозного кровотока с ЭКГ. В зависимости от характера зарегистрированных гемодинамических изменений все пациенты были стратифицированы на четыре категории (рисунок 4). Независимо от этиологии ЛГ, у всех обследованных наблюдалось смещение А-волны кавального кровотока (КК) на комплекс QRS.

К первой категории отнесены 30 пациентов (37,5%) , у которых, помимо указанного смещения, иные нарушения в КК отсутствовали, а индекс пульсации портального кровотока (ПК) составлял менее 30% либо был равен нулю. Доля таких пациентов варьировала от 30 до 45% во всех этиологических группах.

Вторую категорию составили пациенты с феноменом демпфирования в кавальном кровотоке, характеризующимся минимальной пульсацией волн. При этом пульсация портального кровотока также оставалась ниже 30%. Наибольшая доля таких больных (35%) зафиксирована в группе портоЛГ; среди пациентов с ИЛГ этот показатель составил 15%, а в группах ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД — по 20%.

Третья категория включала пациентов, у которых амплитуда А-волны была равна или превышала амплитуду S-волны, а пульсация портального кровотока превышала 50%. Подобные изменения регистрировались у четверти (25%) пациентов с ИЛГ и ХТЭЛГ. В группе портоЛГ доля таких больных была наименьшей (15%), тогда как среди пациентов с системной склеродермией она составляла одну пятую (20%).

К четвертой категории отнесены пациенты с реверсивно-пульсативным типом ПКК, у них отмечается антеградная S-волна и высокая пульсация портального кровотока (индекс пульсации варьировал от 50 до 100%). Наиболее многочисленной в этой категории оказалась группа ЛАГ-ССД, где доля таких пациентов достигла 30%. В группах ХТЭЛГ и ИЛГ соответствующие показатели составили 20% и 15%, тогда как среди пациентов с портоЛГ подобные нарушения выявлены лишь в 10% случаев.

Примечательно, что несмотря на колебания в процентных соотношениях между группами ЛГ, достоверной статистической разницы выявлено не было (Рисунок 6).

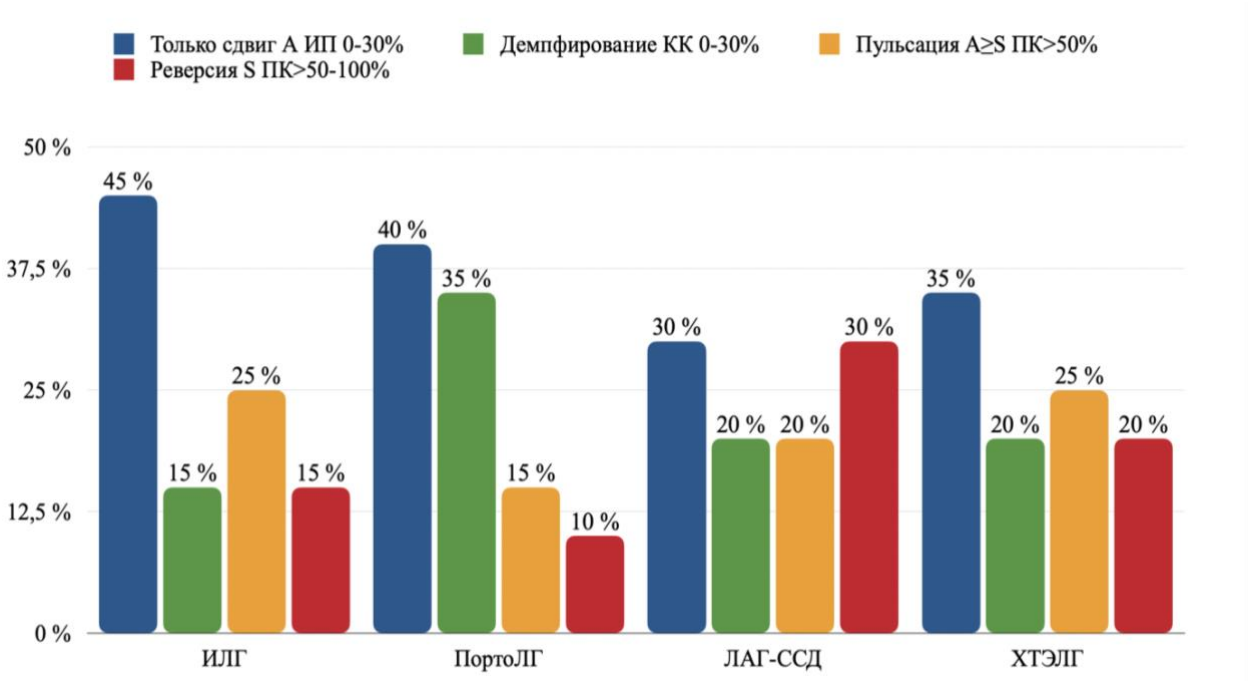


Рисунок 6- Изменения ПКК при верификации диагноза (p>0,05).

3.2.2 Сопоставление параметров клинико-функционального и гемодинамического статусов, ремоделирования сердца с допплерографическими параметрами порто-кавального кровотока

В ходе нашего исследования проведен анализ зависимости показателей лабораторного, функционального и гемодинамического статусов всех исследуемых пациентов согласно категориям изменений ПКК, выявленных при первом визите. Медианы гемоглобина, тромбоцитов, креатинина, как стандартного индикатора функции почек, общего билирубина и печеночных трансаминаз не имели достоверной разницы между группами. При анализе уровня NT-proBNP, отражающего степень нейрогормональной активации и тяжести СН, выявлены статистически значимые различия между группами ($p < 0,05$). Наиболее низкие значения отмечались у пациентов с только сдвигом А-волны КК, медиана - 537,45 пкг/мл и демпфированием КК-665,2 пкг/мл. В других категориях наблюдалось значимое повышение уровня NT-proBNP, достигающее максимальных значений у исследуемых с реверсией S-волны, где медиана была 3163,00 пкг/мл, что подтверждается попарными сравнениями (Таблица 6).

Таблица 6 – Результаты лабораторных исследований у пациентов, в зависимости от категории изменений ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфиро-вание КК (n=18)	А-волна>S-волны + ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны + ИП = 50-100% (n=14)
	ИП <30%			
Гемоглобин (г/дл)	14,1 [13; 15,8]	14,4 [13,4; 15,6]	14,4 [12,3; 15,2]	12,2 [11,0; 15,3]
Эритроциты (10^{12}/л)	4,9 [4,6; 5,3]	4,9 [4,5; 5,4]	4,8 [4,5; 5,5]	4,4 [4,1; 5,4]

Продолжение таблицы 6

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование КК (n=18)	А-волна>S-волны + ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны + ИП = 50-100% (n=14)
	ИП <30%			
Тромбоциты (10^9/л)	259 [177; 286]	193 [159; 266]	257 [218; 296]	193 [172,3; 208,8]
Креатинин (мкмоль/л)	80,1 [70,5; 90,5]	73,1 [70,1; 85,4]	79,2 [71,8; 95,1]	78,5 [73,9; 84,7]
Билирубин общий (мкмоль/л)	24,5 [19,4; 32,7]	17,9 [14,2; 23,7]	22,5 [17,7;30,9]	26,6 [20,7;48,0]
АЛТ (ед/л)	19,5 [17,0; 25,8]	19,5 [15,5; 24,0]	29,5 [22,3; 35,0]	18,5 [13,3; 44,8]
АСТ (ед/л)	23,0 [19,0; 26,8]	23,5 [18,3; 29,5]	27,0 [21,5; 32,8]	24,50 [20,3; 32,8]
NT-proBNP (пкг/мл)	537,5 [345,7; 1633,5]	665,2 [214,2; 1037,0]	1976,0 [1095,0; 5171,5]*	3163,0 [1561,0; 3646,0] *

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %.* достоверные различия при сравнении с каждой из групп с ИП<30% (p <0,05).

При анализе показателей ЭхоКГ также были выявлены достоверные различия. Площадь ПП, являющаяся важным маркером степени риска летальности пациентов [1,3-4], значимо различалась между пациентам с разным паттерном допплерографии КК и ПК ($p < 0,05$). Наименьшая площадь ПП зафиксирована в группе с демпфирование КК и минимальной пульсацией ПК 18,00 [15,50; 20,75] см², в то время как среди пациентов с пульсацией ПК и А-волна ≥ S-волны или реверсией S-волны отмечено прогрессивное увеличение площади ПП 27,00 [21,50; 30,00] и 29,50 [25,25; 34,50] см² соответственно. Систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSE) была значимо ниже у пациентов с наиболее выраженными гемодинамическими нарушениями 1,4 см с

межквартильным интервалом 1,0 и 1,4 см по сравнению с исследуемыми с демпфированием КК и минимальной пульсацией ПК 1,7 [1,55; 1,9] см ($p < 0,05$). ДЗЛА во всех группах оставалось в пределах нормальных значений без межкатегориальных различий (p>0,05), что свидетельствует о преимущественно прекапиллярном характере ЛГ. Степень ТР нарастала по мере утяжеления типа ПКК: от минимальной в группе демпфирование медиана 2,00 [2,00; 2,00] до максимальной у пациентов с реверсивно-пульсативным паттерном (3,00 [3,00; 3,00] (p < 0,001). Аналогичная динамика отмечена для диаметра НПВ: наиболее высокие значения 2,5 [2,3; 2,6] см и наибольший процент снижения коллабирования (78,6%) наблюдались в группе 4 (p < 0,001), что указывает на выраженную венозную гипертензию и повышение давления в правом предсердии. Наличие перикардиального выпота также ассоциировалось с более тяжелым типом кровотока: частота выпота составила 57,1% у пациентов с реверсией и пульсацией ПК против 16,7% в категории сдвиг А-волны ($p<0,05$) (Таблица 7).

Таблица 7 – Результаты ЭхоКГ у всех исследуемых пациентов, в зависимости от категории изменений ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование КК (n=18)	А-волна>S-волны + ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны + ИП = 50-100% (n=14)
	ИП <30%			
Площадь ПП ($см^2$)	23,5 [21,25;27,75][2]	18,0 [15,5; 20,8][1]	27,0 [21,5; 30,0][1,2]	29,5 [25,3;34,5][1,2]
ПЗР ПЖ (см)	3,55 [3,3; 4,07]	3,4 [2,9; 3,7]	3,8 [3,3; 4,6]	3,85 [3,52; 4,67]
БР ПЖ (см)	4,75 [4,60; 5,28][2]	4,4 [4,15;4,78]	4,95 [4,53;5,17][2]	5,2 [4,85;5,97][2]

Продолжение таблицы 7

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование КК (n=18)	А-волна>S-волны + ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны + ИП = 50-100% (n=14)
	ИП <30%			
TAPSE (см)	1,5 [1,4; 1,73]	1,7 [1,55;1,9]	1,33 [1,08; 1,7] [2]	1,4 [1,0; 1,4] [2]
TAPSE/СДЛА (мм/мм рт.ст.)	0,19 [0,13; 0,25][2]	0,25 [0,19;0,29]	0,18 [0,14;0,26][2]	0,15 [0,12;0,20][2]
СДЛА (мм рт.ст.)	90 [73; 102]	72 [57; 90]	87 [76; 97]	90 [81; 105]
ДЗЛА (мм рт.ст.)	9,0[7,0; 10,0]	9,0 [7,0; 9,8]	8,0 [8,0; 9,0]	8,0 [7,0; 9,0]
НПВ (см)	2,0 [1,8; 2,3]	1,9[1,8; 2,0]	2,2 [2,1; 2,5][1,2]	2,5 [2,3; 2,6] [1,2]
Трикуспидальная регургитация	3,0 [2,0; 3,0][2]	2,0 [2,0; 2,0]	3,0 [2,3; 3,0] [2]	3,0 [3,0; 3,0] [1,2]
Коллабирование НПВ <50% (%)	5 (16,7%)[2]	0[1]	6 (33,3%)[2]	11 (78,6%)[2]
Выпот в перикарде (%)	5 (16,7%)	3 (16,7%)	7 (38,9%)[1,2]	8 (57,1%)[1,2]

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %. [1] достоверные различия при сравнении с группой со сдвигом А-волны КК и ИП< 30% (p <0,05).[2] достоверные различия при сравнении с группой с демпфированием КК и ИП< 30% (p <0,05)

Дистанция в ТШХ достоверно не различалась у пациентов с разными категориями ПКК (>0,05). Распределение по ФК также не выявило значимых различий (>0,05), однако в группе с реверсивно-пульсативным паттерном преобладали пациенты с ФК III (50,0%), тогда как в группе с демпфированием КК — с ФК I–II (83,3%) (Таблица 8).

Таблица 8 - Функциональный статус пациентов по категориям ПКК

Показатели		Категории ПКК				p
		Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование (n=18)	А-волна>S-волны +ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны+ИП = 50-100% (n=14)	
		ИП<30%				
Дистанция ТШХ (м)		352 [296; 428]	414 [364; 462]	300 [266; 416]	340 [308; 386]	0,138
ФК	I	11 (36,7%)	8 (44,4%)	4 (22,2%)	2 (14,3%)	0,358
	II	8 (26,7%)	7 (38,9%)	7 (38,9%)	5 (35,7%)	
	III	9 (30,0%)	3 (16,7%)	6 (33,3%)	7 (50,0%)	
	IV	2 (6,7%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %.

При анализе результатов показателей УЗИ ОБП (Таблица 9), медиана диаметра ВВ у пациентов с незначительными изменения ПКК составила 9,8±1,7 мм, у пациентов с пульсацией ПК 10,6±1,3 мм и 10,3± 2,4 мм в группе с реверсивно-пульсативным типом кровотока, средняя величина диаметра ВВ во всех группах была в пределах нормальных значений.

Закономерные различия зарегистрированы для индекса демпфирования, который был максимальным у пациентов 2й категории — 1,0 [0,71; 1,0], тогда как в остальных группах его значения не превышали 0,3 ($p<0,001$). Индекс пульсации (ИП), напротив, оказался характерным исключительно для паттернов с преобладанием А-волны и реверсией кровотока, составив 50,0 [50,0; 65,0] и 85,0 [50,0; 100,0] соответственно ($p<0,001$). При оценке клинико-ультразвуковых признаков ПГ статистически значимых различий по частоте гепатомегалии, спленомегалии ($p>0,05$), наличию реканализованной околопупочной вены и асцита ($p>0,05$) не выявлено.

Таблица 9 - Показатели УЗИ ОБП у пациентов с различными паттернами ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование (n=18)	А-волна>S-волны +ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны+ИП = 50-100% (n=14)
	ИП<30%			
Воротная вена (мм)	9,8±1,7	9,4 ±1,5	10,6±1,3	10,3±2,4
ИФСН (%)	55,0 [55,0; 58,5]	55,0 [55,0; 55,0]	44,0 [0,0; 50,0][1,2]	0[1,2]
Индекс демпфирования	0,0 [0,0; 0,3][2]	1,0 [0,7; 1,0]	0 [0,0; 0,0][2]	
Индекс пульсации (%)	0,0 [0,0; 0,0]		50,0 [50,0;65,0][1,2]	85,0 [50,0;100][1,2]
Гепатомегалия (%)	5 (16,7%)	4 (22,2%)	4 (22,2%)	3 (21,4%)
Реканализованная ОПВ(%)	2 (6,7%)	1 (5,6%)	1 (5,6%)	4 (28,6%)
Асцит (%)	0 (0,0%)	1 (5,6%)	3 (16,7%)	3 (21,4%)
Спленомегалия (%)	4 (13,3%)	5 (27,8%)	2 (11,1%)	4 (28,6%)

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %. ОПВ- околопупочная вена.
[1]достоверные различия при сравнении с группой со сдвигом А-волны КК и ИП< 30% (p <0,05).
[2]достоверные различия при сравнении с группой с демпфированием КК и ИП< 30% (p <0,05)

При сопоставлении параметров инвазивной гемодинамики (Таблица 10) выявлены выраженные межкатегориальные различия по срДПП, которые прогрессивно нарастали от пациентов с минимальными изменениями ПКК (медиана 7 мм рт. ст.) к категориям с пульсацией ПК и А-волна > S-волны КК (медиана 10 мм рт. ст.) и реверсия S-волны (14 мм рт. ст.) ($p < 0,001$).

Насыщение SvO_2 также значимо различалось между категориями ($p < 0,001$). Наиболее высокие значения зарегистрированы у исследуемых демпфированием (67±8%), тогда как у пациентов с пульсацией ПК и реверсия S-волны КК отмечено наиболее выраженное снижение SvO_2 до 51±9%.

Достоверной была разница в величине СВ, который оказался минимальным в группах с патологическими типами кровотока: 3,1 [2,7; 4,3] л/мин и 3,0 [2,6; 3,6] л/мин у пациентов с пульсацией ПК и А-волной ≥S-волны и реверсией S-волны соответственно против 3,9 [3,5; 4,5] л/мин у исследуемых с сдвигом А-волны КК. ЛСС проявляло тенденцию к повышению по мере утяжеления типа ПКК: от 748,5 [471,9; 1179,8] дин×сек/см^5 при демпфировании до 1278,9 [969,8; 1595,7] дин×сек/см^5 у исследуемых с реверсией S-волны, однако эти различия также не достигли порога статистической значимости (p>0,05) (Таблица 10).

Таблица 10 - Данные КПОС у пациентов с разными категориями ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=30)	Демпфирование (n=18)	А-волна≥S-волны + ИП≥50% (n=18)	Реверсия S-волны + ИП = 50-100% (n=14)
	ИП<30%			
СДЛА (мм рт. ст.)	100 [76; 118]	86 [71; 103]	94 [84; 102]	98 [90; 102]
срДЛА (мм рт.ст)	58 [47; 67]	50 [40; 61]	55 [43; 60]	58 [53; 60]
срДПП (мм рт.ст.)	7 [5; 9]	6 [2; 9]	10 [5; 13] [1,2]	14 [14;17] [1,2]
ДЗЛА (мм рт.ст.)	9 [8; 11]	8 [7; 11]	8 [6; 9]	10 [8; 10]
SvO_2 (%)	66 [58; 69]	68 [63; 73]	58 [53; 64] [1,2]	52 [47; 55] [1,2]
Сердечный выброс (л/мин)	3,9 [3,5; 4,5]	4,5 [3,1; 5,3]	3,1 [2,7; 4,3] [1,2]	3,0 [2,6; 3,6] [1,2]
Сердечный индекс (л/мин/м^2)	2,1 [1,7; 2,5]	2,6 [1,8; 2,8]	1,8 [1,7; 2,2]	1,8 [1,5; 2,0]
ЛСС (дин×сек/см^5)	863,0 [649,8; 1371,1]	748,5 [471,9; 1179,8]	1160,0 [955,6; 1458,8]	1278,9 [969,8; 1595,7]

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3]. [1] достоверные различия при сравнении с группой со сдвигом А-волны КК и ИП< 30% (p <0,05).[2] достоверные различия при сравнении с группой с демпфированием КК и ИП< 30% (p <0,05)

3.2.3 Сопоставление параметров клинико-функционального и гемодинамического статуса, ремоделирования сердца исследуемых пациентов с допплерографическими параметрами кровотока междолевых почечных вен

В ходе УЗИ ОБП также была выполнена допплерография междолевых вен почек, при сравнении групп с различными типами венозных кривых (непрерывный, двухфазный, монофазный) статистически значимых различий по большинству анализируемых показателей выявлено не было ($p > 0,05$) (Таблицы 11-12). Достоверная разница выявлена только в уровне общего билирубина, который был значимо выше в группах с непрерывным и двухфазным венозным почечным кровотоком, $p=0,009$ и $0,02$ соответственно.

Таблица 11 - Показатели лабораторного исследования пациентов, разделенных по категориям почечного кровотока

Показатели	Почечный кровоток		
	Непрерывный	Двухфазный	Монофазный
Гемоглобин (г/дл)	14,4 [12,7; 15,6]	13,9 [12,6; 15,1]	13,8 [12,1; 14,8]
Креатинин (мкмоль/л)	81,0 [71,9; 95,8]	72,3 [68,7; 85,9]	73,35 [70,95; 74,7]
Билирубин общий (мкмоль/л)	24,5 [17,7;34,0][1]	23,8 [19,6;30,5][1]	14,7 [10,7; 20,7]
АЛТ (ед/л)	24,0 [17,0;35,0]	20,0 [16,5; 30,5]	18,5 [17,0; 28,8]
АСТ (ед/л)	23,0 [19,0; 31,0]	26,0 [21,0; 31,0]	23,5 [20,0; 26,0]
NT-proBNP (пкг/мл)	846,9 [584,8; 1566,3]	1295,0 [352,1; 4131,0]	1155,5 [496,6; 2887,8]

Примечание: [1] достоверные различия при сравнении с группой монофазного кровотока ($p <0,05$).

Таблица 12 - Показатели инструментального и функционального тестирования пациентов, разделенных по категориям почечного кровотока

Показатели	Почечный кровоток			p
	Непрерывный	Двухфазный	Монофазный	
Площадь ПП ($см^2$)	24,0 [20,0; 29,0]	26,0 [21,5; 30,0]	24,0 [17,3; 29,3]	0,592
TAPSE/СДЛА (мм/мм рт.ст.)	0,18 [0,13; 0,25]	0,2 [0,18; 0,26]	0,2 [0,19; 0,27]	0,752
ДЗЛА (мм рт.ст.)	8,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]	8,0 [6,5; 9,0]	0,185
НПВ (см)	2,1 [1,9; 2,3]	2,1 [2,0; 2,2]	2,1 [1,9; 2,6]	0,929
Степень ТР	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,00; 3,00]	3,00 [2,75; 3,00]	0,626
Дистанция ТШХ(м)	350 [280; 425]	355 [298; 428]	410 [362; 430]	0,546
срДЛА (мм рт.ст.)	52 [45; 63]	58 [48; 66]	58 [46; 61]	0,818
срДПП (мм рт.ст.)	8 [5; 11]	7 [5; 10]	10 [6; 14]	0,442
ДЗЛА (мм рт.ст.)	9 [7; 11]	9 [7; 11]	9 [8; 10]	0,893
SvO2 (%)	62 [55; 68]	65 [57; 68]	60 [52; 67]	0,906
СИ (л/мин/м2)	1,9 [1,6; 2,6]	2,1 [1,8; 2,6]	2,0 [1,8; 2,4]	0,840
ЛСС (дин×сек/см^5)	990,5 [656,5; 1403,0]	860,4 [643,0; 1356,0]	997,0 [567,5; 1402,3]	0,909

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3]. [1]достоверные различия при сравнении групп монофазный– непрерывный кровоток($p<0,05$),[2]достоверные различия при сравнении групп монофазный– двухфазный кровоток($p<0,05$)

3.3 Результаты эластографии ткани печени у пациентов с разной этиологией ЛГ и различными изменениями порто-кавального кровотока при верификации диагноза

При анализе взаимосвязи этиологии ЛГ с показателями эластографии были выявлены статистически значимые различия (p=0,013). Ожидаемо медиана жесткости печени оказалась максимальной в группе пациентов с портоЛГ и составила 12,52 с межквартильными интервалами 11,00 и 13,20 кПа, что значимо выше, чем в группе ИЛГ 6,75 [6,57; 7,63] кПа, (p=0,01 при попарном сравнении). В группах ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД показатели эластичности составили 7,53 [7,13; 7,71] кПа и 6,97 [6,79; 8,37] кПа соответственно (Рисунок 7).

При оценке влияния характера ПКК на жесткость ткани печени наблюдалась тенденция к различиям в некоторых категориях (p=0,055). Наиболее высокие значения эластичности печени зафиксированы у пациентов с реверсией S-волны — 11,50 [10,70; 12,52] кПа, тогда как при других типах кровотока медиана показателя не превышала 7,68 кПа (Рисунок 8).

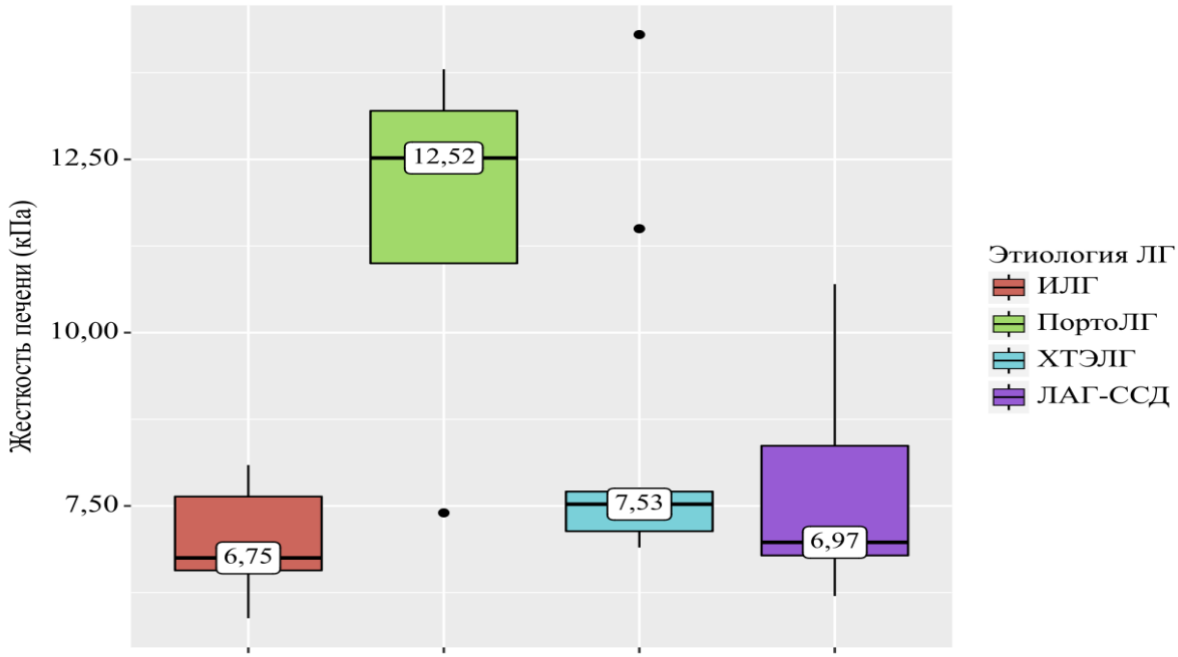


Рисунок 7- Анализ жесткости печени в зависимости от этиологии ЛГ, представленных групп (p=0,013).

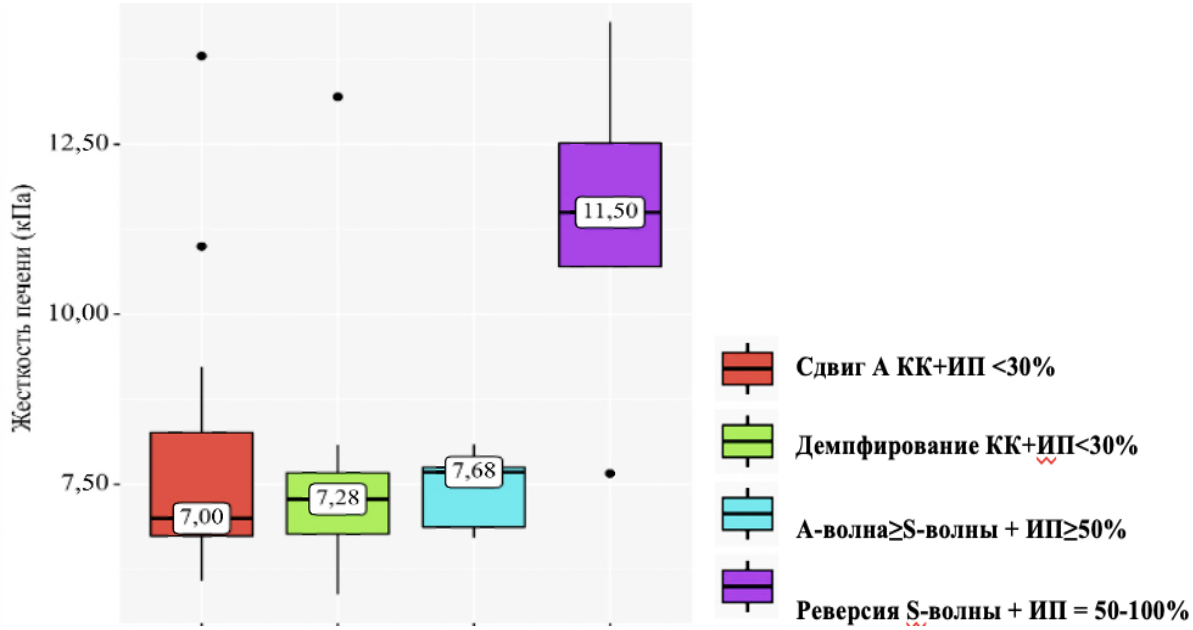


Рисунок 8- Анализ жесткости печени в зависимости от изменений порто-кавального кровотока, представленных групп (p>0,05).

Был проведен корреляционный анализ взаимосвязи срДПП, как показателя ЦВД, и ЖП с исключением результатов пациентов группы портоЛГ. При оценке связи ЖП, измеряемой в кПа и срДПП была установлена умеренная корреляция прямой связи. При увеличении срДПП на 1 мм рт.ст. следует ожидать увеличение ЖП на 0,178 кПа. Полученная модель объясняет 25,1% наблюдаемой дисперсии результатов эластографии печени (Таблица 13, Рисунок 9).

Таблица 13 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи срДПП и жесткости печени

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
срДПП – Жесткость ткани печени	0,369	Умеренная	0,022

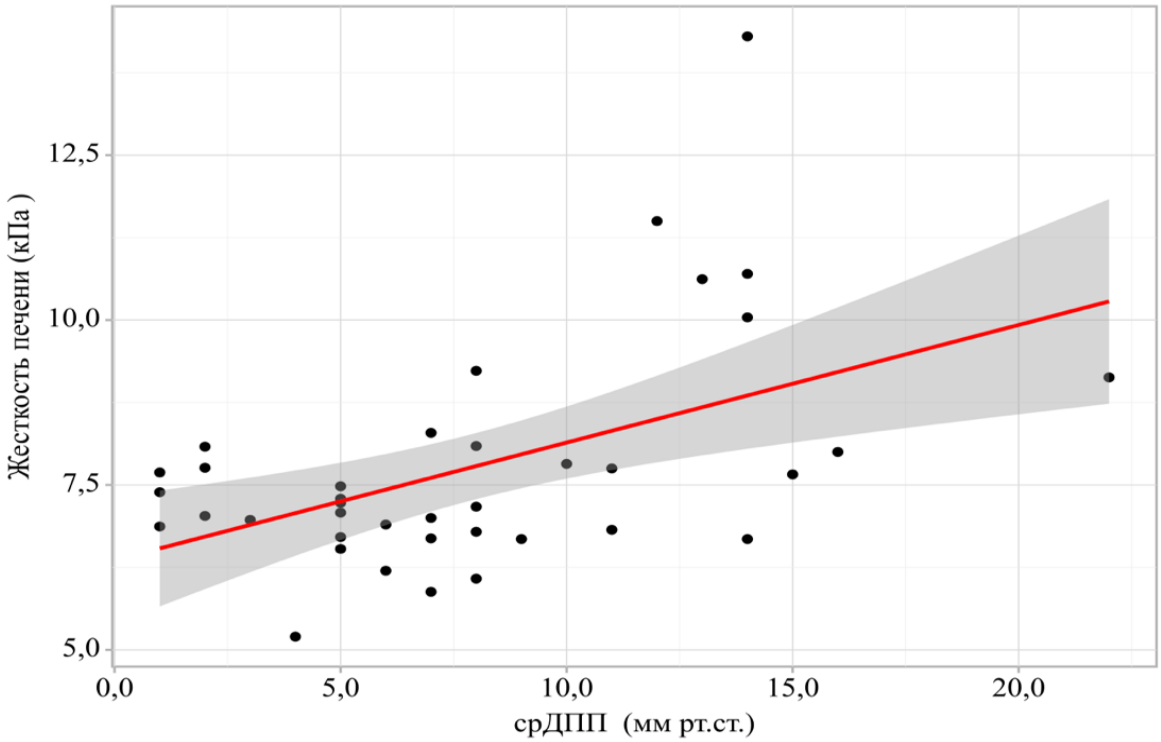


Рисунок 9 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи срДПП и жесткости печени

Также был проведен корреляционный анализ взаимосвязи NT-proBNP и ЖП у пациентов групп ИЛГ, ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД. При оценке связи ЖП и NT-proBNP была установлена прямая связь заметной тесноты. При увеличении ЖП на 1 кПа следует ожидать увеличение NT-proBNP на 408,747 пкг/мл. Полученная модель объясняет 10,4% наблюдаемой дисперсии NT-proBNP (Таблица 14, Рисунок 10) .

Таблица 14– Результаты корреляционного анализа взаимосвязи NT-proBNP и ЖП

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
NT-proBNP – жесткость ткани печени	0,529	Заметная	< 0,001

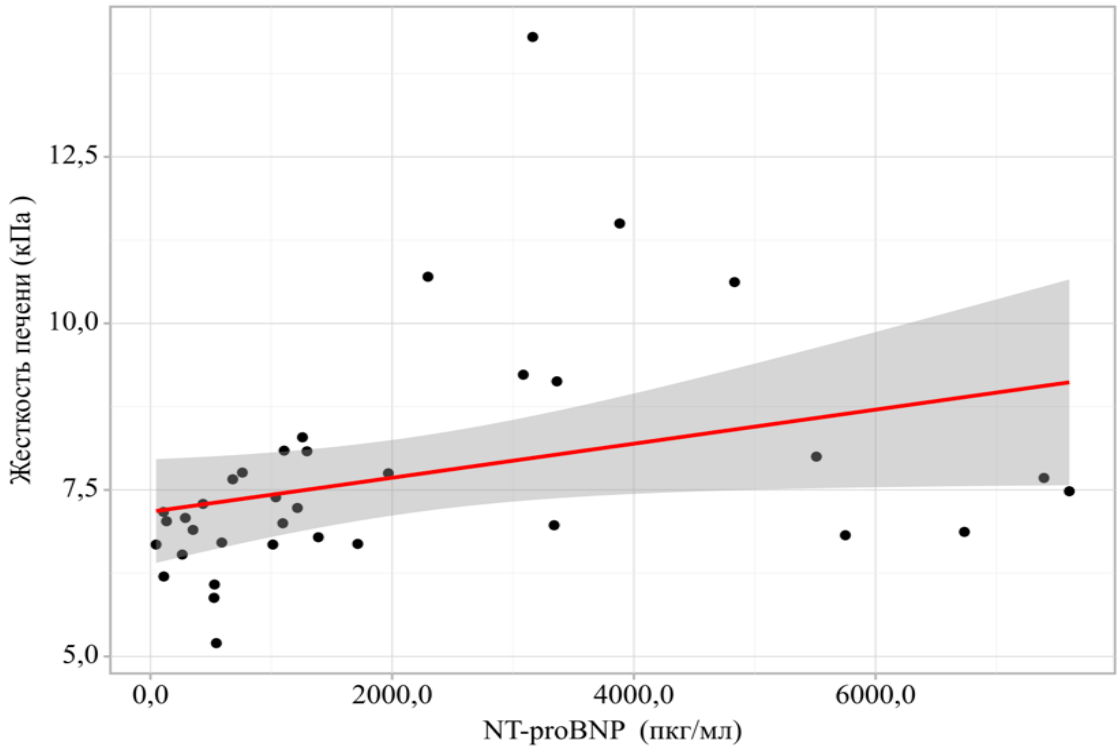


Рисунок 10 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи NT-proBNP и ЖП

3.4. Сравнительная характеристика клинико-функционального, гемодинамического статусов и показателей порто-кавального печеночного кровотока пациентов с портолегочной гипертензией в сравнении с другими этиологическими группами

3.4.1. Клинико-функциональная характеристика пациентов с портоЛГ в сравнении с другими этиологическими группами ЛГ

Как и во всех группах ЛГ, среди портоЛГ преобладали женщины (60%), однако именно в этой группе зафиксировано самое большое число мужчин 40%, в то время среди ИЛГ и ХТЭЛГ представителей мужского пола – 25% и 35% соответственно, а в группе ЛАГ-ССД мужчины отсутствовали (Таблица 15).

При сравнении возрастного распределения между группами наблюдались статистически значимые различия. Наиболее молодой состав выявлен в группе ИЛГ (41 ± 11,1 лет). Исследуемые группы портоЛГ были старше (55,5 ± 11,6 лет) в сравнении с группой ИЛГ, однако достоверно моложе пациентов в группах ЛАГ-

ССД и ХТЭЛГ, средний возраст в которых составил 60,2 ± 12,5 лет и 60,1 ± 16,6 лет соответственно.

Потенциальным показателем, влияющим на результаты проведенного пациентам ультразвукового исследования [113] был индекс массы тела (ИМТ). Во всех анализируемых группах его медианы соответствовали критериям избыточной массы тела, при этом статистически значимых межгрупповых различий по данному показателю установлено не было.

Таблица 15- Общая характеристика пациентов

Показатели		Пациенты с ЛГ			
		ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Возраст(лет)		55,5 ±11,6	41 ±11,1*	60,2 ±12,5	60,1 ±16,6
Пол	женщины	12 (60,0%)	15 (75,0%)	20 (100%)*	13 (65,0%)
	мужчины	8 (40,0%)	5 (25,0%)	0	7 (35,0%)
Индекс массы тела (кг/м^2)		28,1 ±5,3	26,6 ±4,6	27,5 ±4,8	28 ±4,3

Примечание: данные представлены в виде M и SD или %. * достоверные различия в сравнении с группой портоЛГ (p <0,05).

При анализе клинической симптоматики статистической разницы между жалобами пациентов всех групп выявлено не было. Все пациенты (100%) отмечали наличие одышки при выраженной физической нагрузке, в то время как 90–95% больных во всех группах сообщали о её возникновении при нагрузке меньшей интенсивности. Общая слабость была распространённым симптомом, о котором сообщали 65% пациентов с ЛАГ-ССД и 60% пациентов с портоЛГ. В группах ИЛГ и ХТЭЛГ частота данного симптома была ниже — 55% и 40% соответственно. Отеки нижних конечностей наблюдались у 40% пациентов с ИЛГ и 35% пациентов с ЛАГ-ССД. В группах ХТЭЛГ и портоЛГ этот симптом встречался реже — у 25–

30% обследуемых. Сердцебиение беспокоило 40% пациентов с ЛАГ-ССД, 30% пациентов с портоЛГ и лишь 15% пациентов в группах ИЛГ и ХТЭЛГ. Кровохарканье и асцит были наиболее редкими симптомами и отмечались не более, чем у трёх пациентов среди всех групп (Таблица 16).

Таблица 16- Клинические симптомы при верификации диагноза

Клинические симптомы	Пациенты с ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Одышка при значительной физ. нагрузке (%)	20 (100%)			
Одышка при умеренной физ. нагрузке (%)	19 (95%)	18 (90%)	18 (90%)	19 (95%)
Слабость (%)	12 (60%)	11(55%)	13 (65%)	8 (40%)
Боль в грудной клетке (%)	8 (40%)	3 (15%)	7 (35%)	2 (10%)
Головокружение (%)	7 (35%)	4 (20%)	5 (25%)	1 (5%)
Отеки (%)	6 (30%)	8(40%)	7(35%)	5(25%)
Сердцебиение (%)	6 (30%)	3(15%)	8(40%)	3(15%)
Обмороки (%)	5 (25%)	4(20%)	2(10%)	0 (0%)
Предобморочные состояния (%)	5 (25%)	6(30%)	3(15%)	0 (0%)
Кровохарканье (%)	2 (10%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
Кашель (%)	2 (10%)	2 (10%)	6 (30%)	3 (15%)
Асцит (%)	0 (0%)	0(0%)	0 (0%)	1 (5%)
Одышка в покое (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	3 (15%)

Примечание: данные представлены в виде %.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего во всех группах пациентов фигурировал диагноз гипертоническая болезнь, которая была установлена у 40-45% пациентов с ЛАГ-ССД и портоЛГ, и 35-45% с ИЛГ и ХТЭЛГ. Не исключено, что из-за более старшего возраста, у большего количества пациентов с ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ был выявлен периферический атеросклероз 45% и 30% соответственно , в то время как среди пациентов с ИЛГ и портоЛГ он был зафиксирован в 15-20% случаев. Однако статистически значимым отличием среди сопутствующих заболеваний было только наличие тромбоцитопении у 50% пациентов с портоЛГ [87], в то время как в других группа она была установлена только у 1 пациента (5%) в группе ЛАГ-ССД (Таблица 17).

Таблица 17- Сопутствующие заболевания при верификации диагноза

Показатели	Пациенты с ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Тромбоцитопения	10 (50%)	0 (0%)*	1 (5%)*	0 (0%)*
Гипертоническая болезнь	8 (40%)	7 (35%)	12 (60%)	9 (45%)
Заболевания ЖКТ	6 (30%)	5 (25%)	6 (30%)	2 (10%)
Анемия	6 (30%)	0 (0%)	3 (15%)	4 (20%)
Нарушение ритма сердца	5 (25%)	1 (5%)	7 (35%)	5 (25%)
Периферический атеросклероз	4 (20%)	3 (15%)	6 (30%)	9 (45%)
Ожирение	4 (20%)	3 (15%)	5 (25%)	6 (30%)
Атеросклероз коронарных артерий	3 (15%)	2 (10%)	3 (15%)	5 (25%)

Продолжение таблицы 17

Показатели	Пациенты с ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Онкологические заболевания	3 (15%)	0 (0%)	2 (10%)	2 (10%)
Хронические заболевания легких	2 (10%)	1 (5%)	4 (20%)	4 (20%)
Сахарный диабет 2 типа	1 (5%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (5%)
Хронические заболевания нервной системы	0 (0%)	0 (0%)	3 (15%)	1 (5%)

Примечания: данные представлены в виде %. * достоверные различия при сравнении с группой портоЛГ ($p < 0,05$).

3.4.2 Сравнительная характеристика лабораторных данных пациентов с портоЛГ в сравнении с другими этиологическими группами

При анализе лабораторных показателей пациентов представленных групп при первой госпитализации была выявлена статистически значимая разница между медианами уровня гемоглобина среди пациентов с ИЛГ и групп ХТЭЛГ ($p= 0,024$) и ЛАГ-ССД ($p<0,001$). Как было указано ранее, тромбоцитопения была особенностью пациентов с портоЛГ, что подтверждалось статистически значимой разницей в уровне тромбоцитов между этой группой и др. группа пациентов с ЛГ ($p<0,001$). К тому же пациенты с первичным заболеванием печени имели статистически значимую разницу в уровне общего билирубина, медиана которого в этой группе была 32,6 мкмоль/л, по сравнению с 20,15 мкмоль/л в группе ЛАГ-ССД ($p=0,035$) и 21,4 мкмоль/л и 26,25 мкмоль/л в группах ХТЭЛГ и ИЛГ соответственно ($p<0,05$). При анализе печеночных трансаминаз у пациентов с

портоЛГ, значимой была разница только в уровне АСТ 33,5 ед/л при сопоставлении с группами ЛАГ-ССД 21 ед/л (p=0,011) и ХТЭЛГ 23 ед/л (p=0,032) (Рисунок 11). Статистически значимой разницы между медианами уровня NT-proBNP не выявлено (Таблица 18).

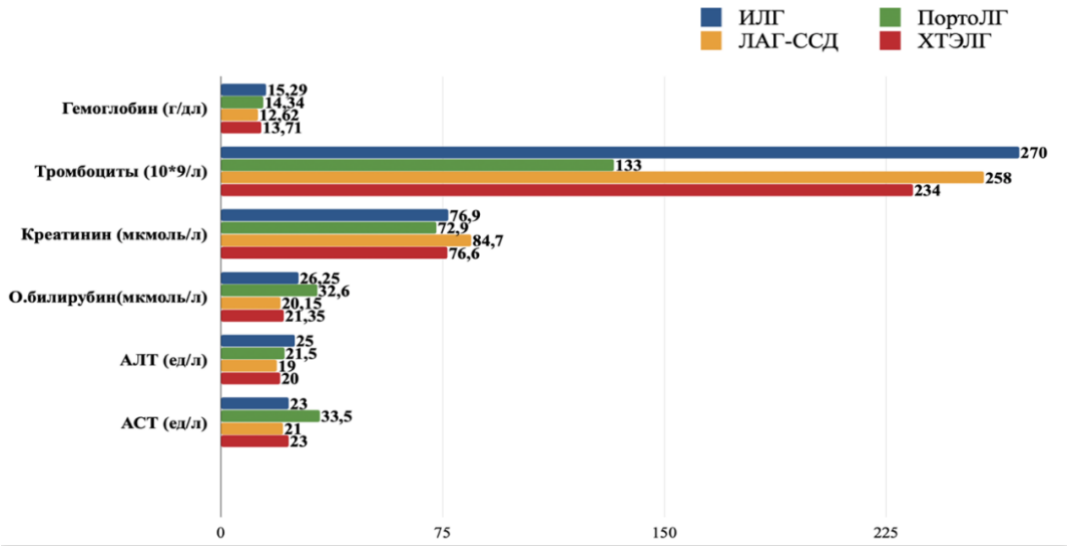


Рисунок 11- Медианы лабораторных показателей исследуемых пациентов

Таблица 18 - Значение NT-proBNP и D-димера при верификации диагноза

Показатели	Группа ЛГ				p
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)	
NT-proBNP, пкг/мл	620,2 [375,2; 1911,5]	1210,5 [541,2; 3345,8]	2136 [528,6; 4270,3]	1037 [396,2; 3163]	>0,05
Д-димер, мкг/мл	0,8 [0,4; 1,2]	0,3 [0,2; 0,4]	0,6 [0,3; 1]	0,5 [0,4; 0,6]	<0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3].

Проведенный анализ не выявил статистически значимых различий в средней дистанции, пройденной в ТШХ, между сравниваемыми группами. Медианные значения дистанции во всех группах соответствовали диапазону, характерному для II функционального класса по ВОЗ (Таблица 19). Однако по сравнении ФК выявлена достоверная разница (p<0,05)- в группе ИЛГ 55% пациентов относились к I ФК, в то время как среди пациентов с портоЛГ и ХТЭЛГ большинства пациентов

относилась к III ФК , пациенты с ЛАГ-ССД заняли промежуточную позицию 35-40% относились к II-III ФК (Таблица 19).

Таблица 19- Дистанция и ФК в ТШХ при верификации диагноза

Показатели		Этиология ЛГ			
		ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Дистанция ТШХ (м)		390 ±103	380 ±112	316 ± 132	354 ± 85
Функциональный класс	I	3 (15%)	11 (55,0%)*	5 (25,0%)	6 (30,0%)*
	II	8 (40%)	8 (40,0%)	8 (40,0%)	3 (15,0%)*
	III	9 (45%)	1 (5,0%)*	7 (35,0%)	8 (40,0%)
	IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (15,0%)*

Примечание: ТШХ-тест 6минутной ходьбы, ФК-функциональный класс* достоверные различия при сравнении с группой портоЛГ (p <0,05).

3.4.3 Инструментальные методы исследования групп пациентов с портоЛГ в сравнении с другими группами исследуемых пациентов

Таблица 20- Результаты рентгенографии органов грудной клетки

Показатели	Этиология ЛГ				*p*
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)	
Индекс Мура (%)	34,00 [33,00; 38,50]	36,0 [30,5; 38,0]	36,50 [32,00; 38,50]	36,50 [33,50; 41,25]	>0,05
КТИ	53,0±9,2	52,53±7,0	56,1±6,3	52,4±6,3	>0,05

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или M и SD. КТИ- кардиоторакального индекса

При обработке данных рентгенографического исследования органов грудной клетки не установлено статистически значимой разницы между значениями индекса Мура и КТИ во всех группах исследуемых (Таблица 20).

При проведении ЭхоКГ, являющейся ключевым методом верификации диагноза ЛГ, были получены следующие данные. Наибольшая медианная площадь ПП зарегистрирована у пациентов группы ХТЭЛГ (25,5 см²). В остальных группах данный показатель был ниже: 23 см² у пациентов с ЛАГ-ССД, 24 см² в группах ИЛГ и портоЛГ. Закономерно, что такие признаки декомпенсации кровообращения, как снижение коллабирования НПВ и наличие перикардиального выпота имели практически равные значения в каждой из групп, но лидирующие позиции закреплены за пациентами с ССД, у 50% которых был зафиксирован перикардиальный выпот, у 40% которых выявлено уменьшение эффективного сокращения НПВ, в других группах эти изменения были отмечены не более, чем у 25% пациентов. Однако достоверно значимых различий по этим показателям, а также по остальным эхокардиографическим параметрам между исследуемыми группами установлено не было (Таблица 21).

Таблица 21 - Данные ЭхоКГ при верификации диагноза

Показатели	Этиология ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
Площадь ПП ($см^2$)	24 [18; 28,8]	24 [20,9; 29]	23 [20,5; 26,3]	25,5 [19,4; 30,3]
ПРЗ ПЖ (см)	3,5 [3,2; 4,3]	3,9 [3,5; 4,7]	3,5 [3,1; 3,9]	3,6 [3,1; 4,0]
TAPSE (см)	1,5 [1,35; 1,65]	1,5 [1,4; 1,6]	1,4[1,0; 1,7]	1,7 [1,4; 1,9]
Трикуспидальная недостаточность	3,0 [2,0; 3,0]	2,5 [2,0; 3,00]	3,0 [2,0; 3,0]	2,50 [2,0; 3,0]

Продолжение таблицы 21

Показатели	Этиология ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
СДЛА (мм рт.ст.)	92 [79; 96]	90 [73; 102]	82 [74; 97]	82 [61; 96]
TAPSE/СДЛА (мм/мм рт.ст.)	0,20 [0,13; 0,23]	0,16 [0,14; 0,26]	0,23 [0,18; 0,26]	0,15 [0,11; 0,29]
ДЗЛА (мм рт.ст.)	9,0 [8,0; 10,0]	7,5 [6,8; 9,0]	9,0 [7,0; 10,0]	9,0 [8,0; 10,0]
НПВ (см)	2,0 [1,9; 2,2]	2,1 [1,9; 2,4]	2,0 [1,9; 2,3]	2,2 [2,0; 2,3]
Коллабирование НПВ (<50%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)	8 (40,0%)	5 (25,0%)
Наличие выпота в полости перикарда (%)	5 (25,0%)	4 (20,0%)	10 (50,0%)	4 (20,0%)

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %.

3.4.4 Данные катетеризации правых камер сердца пациентов с портоЛГ в сравнении с другими исследуемыми группами

В отличие от ЭхоКГ и рентгенографии органов грудной клетки, по результатам инвазивной диагностики показателей центральной гемодинамики-КПОС была выявлена статистическая разница. Наибольший уровень СДЛА и срДЛА выявлен у пациентов с ИЛГ, 109± 32 мм рт.ст. и 62 [58; 72] мм рт. ст. соответственно, в других группах медиана уровень СДЛА не превышает 100 мм рт. ст., с наименьшая медиана уровня срДЛА зафиксирована в группе ХТЭЛГ 50 [44; 52] мм рт.ст. Уровень ДЗЛА достоверно выше был в группах портоЛГ и ЛАГ-ССД 10±3 мм рт.ст., в то время как в группе ИЛГ средний уровень 7±2 мм рт.ст. и 9± 3

мм рт.ст. у пациентов с ХТЭЛГ. При портоЛГ отмечен наименьший в сравнении с другими группами медианный показатель ЛСС — 889,3±397,6 дин×сек/см^5 (Таблица 22).

Таблица 22 - Данные катетеризации правых камер сердца при верификации диагноза

Показатели	Этиология ЛГ			
	ПортоЛГ (n=20)	ИЛГ (n=20)	ЛАГ-ССД (n=20)	ХТЭЛГ (n=20)
СДЛА (мм рт. ст.)	87 ± 22	109 ± 32*	87 ± 23	96 ± 24*
срДЛА (мм рт. ст.)	52 ± 11,9	60 ± 15,4*	55 ± 13,9	52 ± 10,9
срДПП (мм рт.ст.)	9 ± 6	8 ± 5	10 ± 6	8 ± 5
ДЗЛА (мм рт.ст.)	10 ± 3	7±2*	10 ± 3	9 ± 3*
SvO_2 (%)	63 ± 9	65 ± 7	62 ± 9	56 ± 11*
СИ (л/мин/м^2)	2,2 ± 0,7	2,1± 0,5	2,2 ± 0,6	2,1 ± 0,6
ЛСС, (дин×сек/см^5)	889,3 ± 397,6	1339,8 ± 522,8*	969,4 ± 530*	962,7 ± 429,2*

Примечания: данные представлены в виде M и SD. * достоверные различия относительно группы портоЛГ (p <0,05).

3.4.5 Корреляция данных допплерографии порто-кавального кровотока с клиническим, функциональным и гемодинамическим статусом у пациентов с портоЛГ

В группе портоЛГ обнаружены значимые различия по уровню общего билирубина (p<0,05). Отмечалось прогрессивное увеличение его концентрации по мере утяжеления нарушений кровотока. Минимальные значения наблюдались в

категории только сдвиг А и демпфирования КК (медианы 32,95 мкмоль/л и 24,50 мкмоль/л соответственно), тогда как в категории с пульсацией портального кровотока и А-волна≥S-волны КК уровень общего билирубина возрастал до 68,60 мкмоль/л, достигая максимума у пациентов с реверсивно-пульсативным типом— 167,10 мкмоль/л.

Также выявлены достоверные различия в диаметре НПВ (<0,05). Наибольший диаметр НПВ зафиксирован в категории, где А-волна≥S-волны (медиана 3,0 см), что, отражает наличие выраженного венозного застоя.

Площадь ПП значительно выше в группах с патологическим кровотоком (А-волна≥S-волны - 52 см², реверсия S-волны 34 см², в то время как 24 см² и 18 см² в двух других группах), однако между группой с наименьшим значением площади ПП и группой с наибольшим p=0,082, и не достигает статистической достоверности.

Таблица 23 - Лабораторные и гемодинамические данные пациентов с портоЛГ при различных изменениях ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=8)	Демпфирование (n=7)	А-волна>S-волны +ИП≥50% (n=3)	Реверсия S-волны+ИП = 50-100% (n=2)
	ИП<30%			
Билирубин общий (мкмоль/л)	32,95 [21,4; 46,77]	24,5 [20,45; 31,85]	68,6* [50,05; 78,1]	167,1* [118,5; 215,7]
NT-proBNP (пкг/мл)	449,15 [257,15; 509,68]	1270,60 [438,68; 2100,50]	1514,85 [950,28; 2079,43]	1149,10 [1037,15; 1261,05]
Площадь ПП ($см^2$)	24,5 [22,75;26,25]	18,0 [16,50; 22,00]	52,0 [32,5; 52,0]	34,0 [33,5; 34,5]

Продолжение таблицы 23

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=8)	Демпфирование (n=7)	А-волна>S-волны +ИП≥50% (n=3)	Реверсия S-волны+ИП = 50-100% (n=2)
	ИП<30%			
НПВ (см)	2,0 [1,9; 2,3]	1,9 [1,9; 2,0]	3,0* [2,6; 3,4]	2,2 [2,1; 2,2]
Степень ТР	3,00 [2,75; 3,0]	2,00 [2,0; 2,50]	4,00 [3,0; 4,0]	2,50 [2,25; 2,75]
Дистанция в ТШХ (м)	415 [290; 514]	370 [370; 405]	416 [356; 508]	345 [322; 368]

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3]. * достоверные различия относительно группы со сдвигом А-волны (p <0,05).

Таблица 24 - Результаты КПОС исследуемых пациентов с портоЛГ в зависимости от категории изменений ПКК

Показатели	Категории ПКК			
	Сдвиг А КК (n=8)	Демпфирование (n=7)	А-волна>S-волны +ИП≥50% (n=3)	Реверсия S-волны+ИП = 50-100% (n=2)
	ИП<30%			
срДЛА (мм рт.ст.)	59 [51; 65]	45 [36; 54]	42 [41; 42] *	60 [59; 60]
срДПП (мм рт.ст.)	8 [4; 10]	7 [4; 9]	11 [10; 12] *	15 [14; 16] *
Сердечный выброс (л/мин)	4,7 [3,6; 5,1]	3,6 [3,0; 4,9]	3,1 [2,8; 3,3]	3,4 [3,1; 3,8]
СИ л/мин/м2	2,2 [1,8; 2,8]	2,2 [1,8; 2,8]	1,6 [1,6; 1,6]	1,8 [1,6; 1,9]

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3]. * достоверные различия относительно группы со сдвигом А-волны (p <0,05).

Согласно результатам КПОС у пациентов с портоЛГ (Таблица 24), медианы среднего давления в ПП продемонстрировали статистически значимые различия ($p<0,05$) при сравнении всех категорий. Самое высокое давление 15 мм рт. ст. зафиксировано у пациентов с реверсией S-волны и выраженной пульсацией портального кровотока. Для сравнения, у пациентов с демпфированием КК этот показатель равен 7 мм рт. ст., а у пациентов с изолированным сдвигом А-волны — 8 мм рт. ст.

Интересно, что СВ и СИ также имели динамику от наиболее благоприятного паттерна ПКК к более выраженным изменениям венозного кровотока, но статистической достоверности в этих показателях выявлено не было.

3.5 Выбор стартовой терапии у впервые выявленных пациентов с прекапиллярной легочной гипертензии

3.5.1 ЛАГ-специфическая терапия, назначенная при верификации диагноза в рамках первого визита

В ходе исследования анализировались схемы ЛАГ-специфической терапии, назначенной после установления диагноза у пациентов с различными формами ЛГ. Оценивалась частота назначения монотерапии, двухкомпонентной и трехкомпонентной схем в зависимости от нозологической формы. В группе ИЛГ одной пациентке (5%) ввиду положительной ОФП был назначен только амлодипин. Монотерапия являлась преобладающей стратегией лечения у пациентов с портоЛГ и ХТЭЛГ в 85% и 75% случаев соответственно. В группах ИЛГ и ЛАГ-ССД, чаще использовалась двухкомпонентная терапия (45% и 55% соответственно), тогда как среди пациентов с портоЛГ и ХТЭЛГ данная схема назначалась лишь в 10–20% наблюдений. Трехкомпонентная терапия наиболее часто применялась у пациентов с ЛАГ-ССД (20%), реже — в группе ИЛГ (10%), и лишь в единичных случаях (по 5%) в когортах портоЛГ и ХТЭЛГ (Рисунок 12).

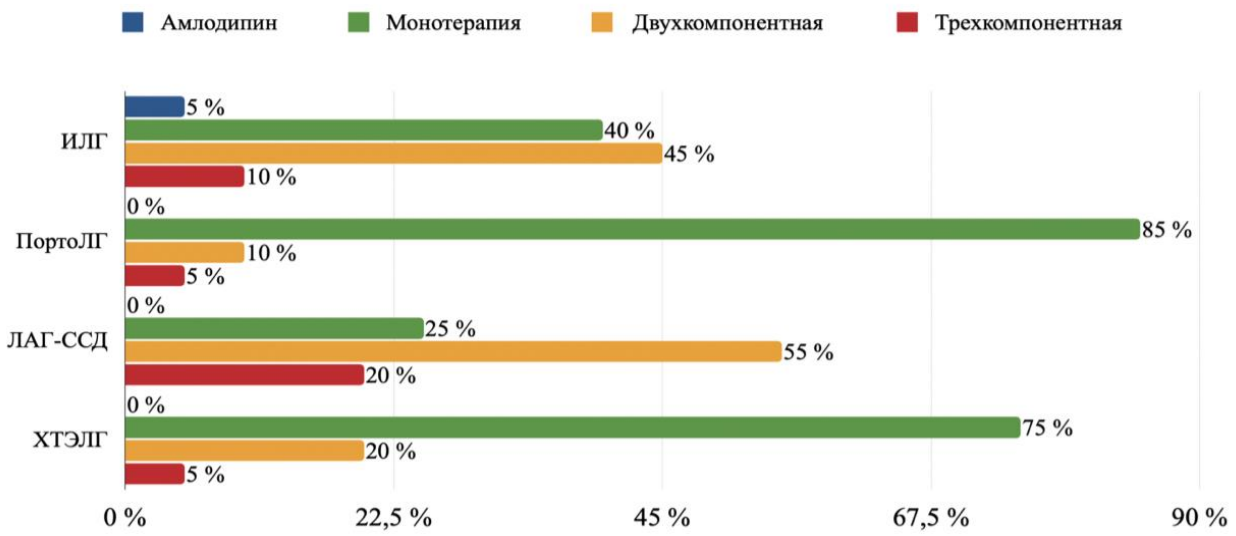


Рисунок 12 - Схемы ЛАГ-специфической терапии при верификации диагноза

Группа ИЛГ получилась самой разнородной по вариантам схем ЛАГ-специфического лечения (Рисунок 13). Чаще всего пациентам с этим орфанным заболеванием назначалась монотерапия мацитентаном 21% случаев, из двухкомпонентной терапии предпочтение отдавалось (11%) комбинациям риоцигуата и мацитентана и тадалафила и бозентана, и только 2м пациентам была назначена стартовая трехкомпонентная терапия комбинации риоцигуат+бозентан+селексипаг (5%) и силденафил+бозентан+илопрост (5%). Монотерапия в этой группе была представлена риоцигуатом, мацитентаном , тадалафилом.

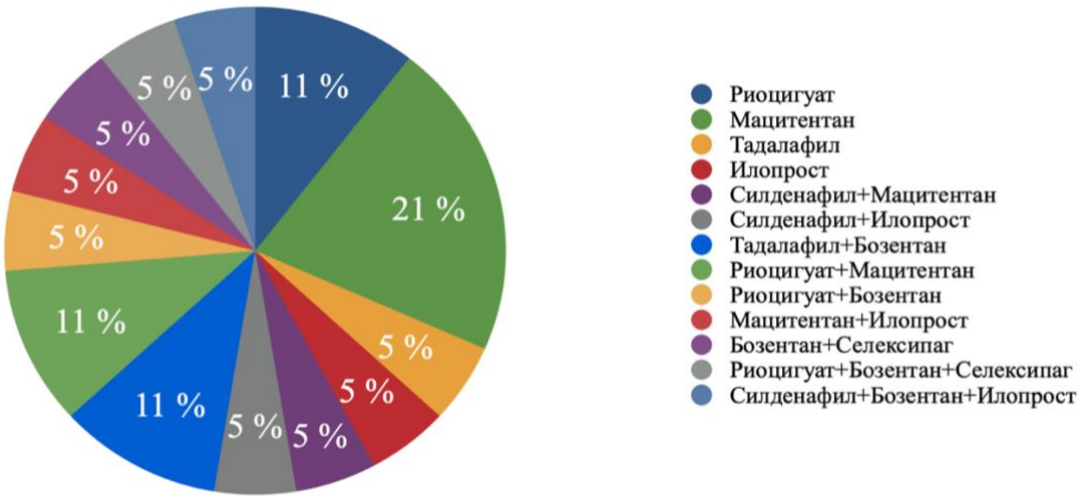


Рисунок 13- Схемы ЛАГ-специфической терапии у пациентов с впервые установленной ИЛГ

Спектр ЛАГ-специфической терапии у пациентов с лёгочной гипертензией на фоне первичного заболевания печени отличался меньшей вариабельностью (Рисунок 14). Препаратом выбора являлся ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 силденафил, который назначался 45% больных; несколько реже применялся стимулятор гуанилатциклазы риоцигуат (25%). Комбинированные режимы с участием силденафила (в сочетании с илопростом или мацитентаном) использовались с одинаковой частотой — по 5% в каждой группе. Тройная терапия (силденафил + мацитентан + илопрост) была рекомендована одному пациенту (5%).

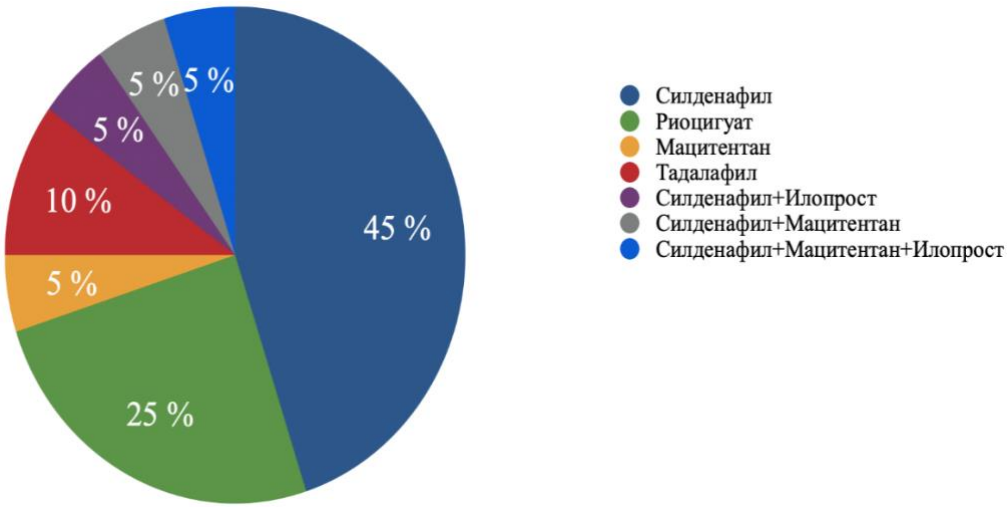


Рисунок 14- Схемы ЛАГ-специфической терапии у пациентов с впервые установленной портоЛГ

В когорте пациентов с ХТЭЛГ, напротив, доминировало применение риоцигуата (40%), тогда как силденафил назначался 35% исследуемых. Среди комбинированных режимов наиболее распространенной являлась схема силденафил + илопрост (15%). Комбинация риоцигуата с мацитентаном, а также тройная терапия (силденафил + мацитентан + илопрост) применялись с одинаковой частотой — по 5% в каждом случае (Рисунок 15).

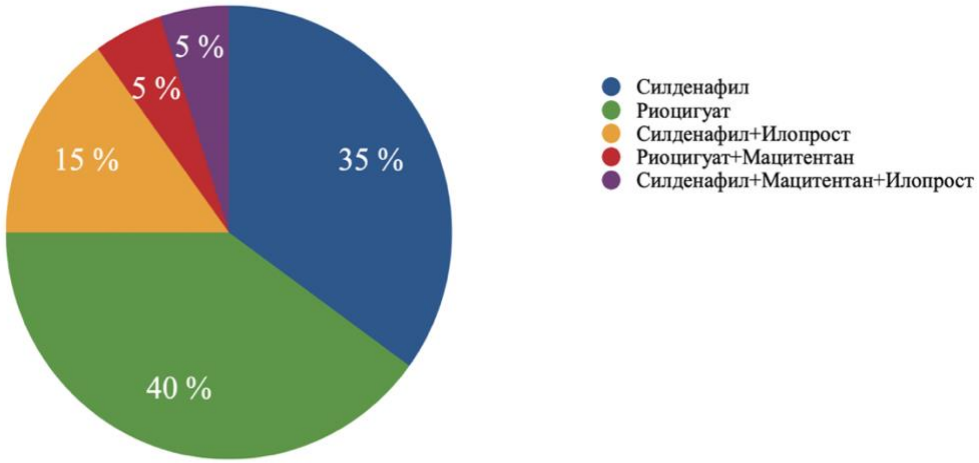


Рисунок 15- Схемы ЛАГ-специфической терапии у пациентов с впервые установленной ХТЭЛГ

Для группы ЛАГ-ССД также была характерна гетерогенность назначаемых схем лечения. Лидирующую позицию занимала двойная терапия мацитентаном и селексипагом (20%). При этом частота применения монотерапии силденафилом совпадала с распространенностью трехкомпонентного режима на его основе (с добавлением мацитентана и илопроста) — по 15%. Равная доля участников исследования (по 10%) находилась либо на монотерапии антагонистом рецепторов эндотелина (мацитентан), либо получала комбинацию риоцигуата и селексипага (Рисунок 16).

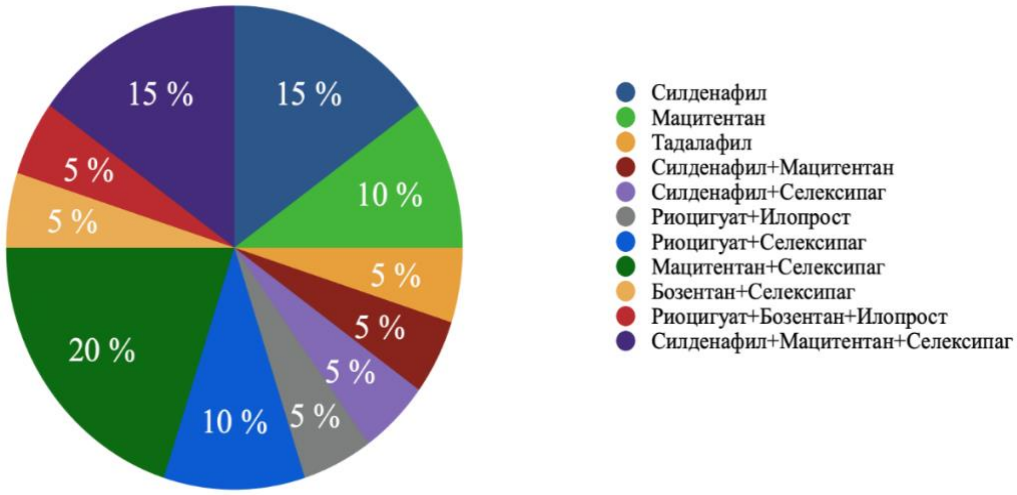


Рисунок 16- Схемы ЛАГ-специфической терапии у пациентов с впервые установленной ЛАГ-ССД

3.5.2 Поддерживающая терапия, назначенная в рамках первого визита

Анализ поддерживающей терапии показал, что антагонисты альдостерона назначались наиболее часто — в 75–90 % случаев — вне зависимости от этиологии ЛГ. Достоверные межгрупповые различия выявлены для антикоагулянтной и гиполипидемической терапии ($p<0,05$); ожидаемо, данные препараты преимущественно применялись в группах ХТЭЛГ, что объясняется патогенетическими особенностями заболевания и возрастным составом пациентов. Вероятно, различия по возрасту также оказали влияние на назначение ритмурежащей терапии: в группах с более молодыми пациентами (— ИЛГ, - портоЛГ) она применялась в 30 % случаев, тогда как в более возрастных группах (ЛАГ-ССД, и ХТЭЛГ) этот показатель составил 60 %.

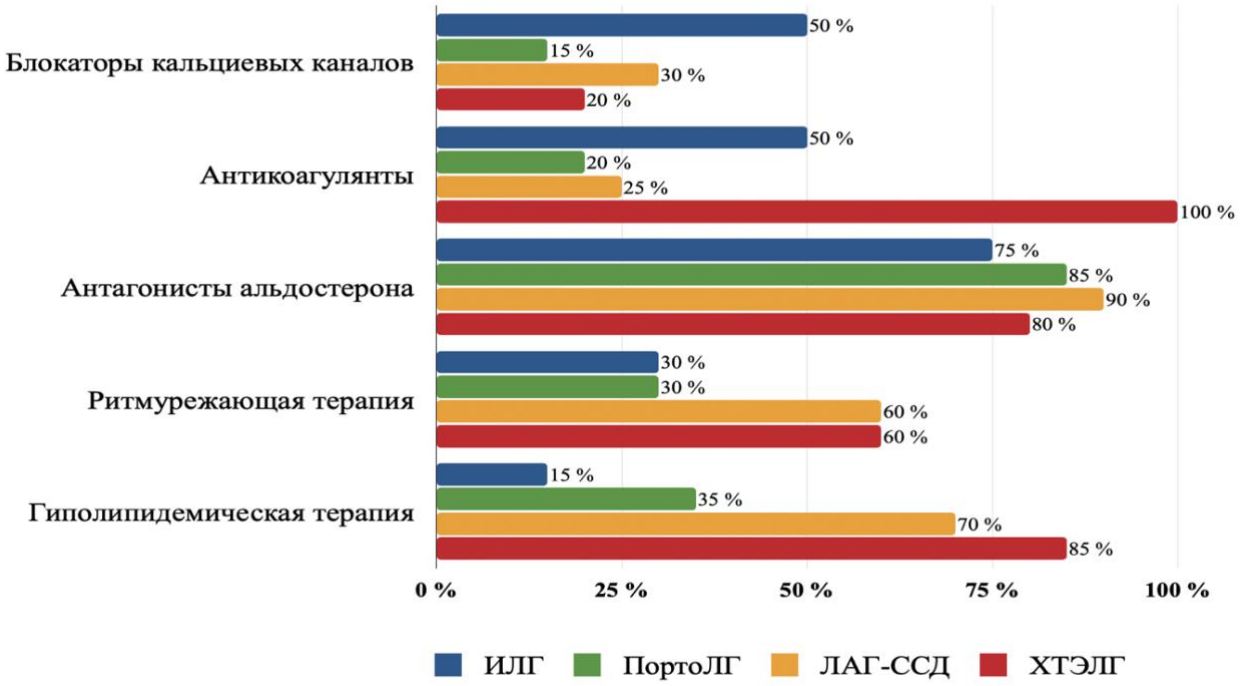


Рисунок 17 - Группы препаратов и частота их назначения (%) в исследуемых группах

При сравнительном анализе частоты назначения петлевых диуретиков статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было ($p>0,05$). В разрезе представленных групп ЛГ прослеживается следующая тенденция: наименьшая доля пациентов, получавших данный вид терапии, зафиксирована в группе ИЛГ, где показатель составил 70%. Несколько выше, в пределах 80–85%,

оказалась частота назначения диуретиков в группах портоЛГ и ХТЭЛГ. Максимальная потребность в петлевых диуретиках отмечена у пациентов с ЛАГ-ССД: в данной группе терапию получали 90% больных.

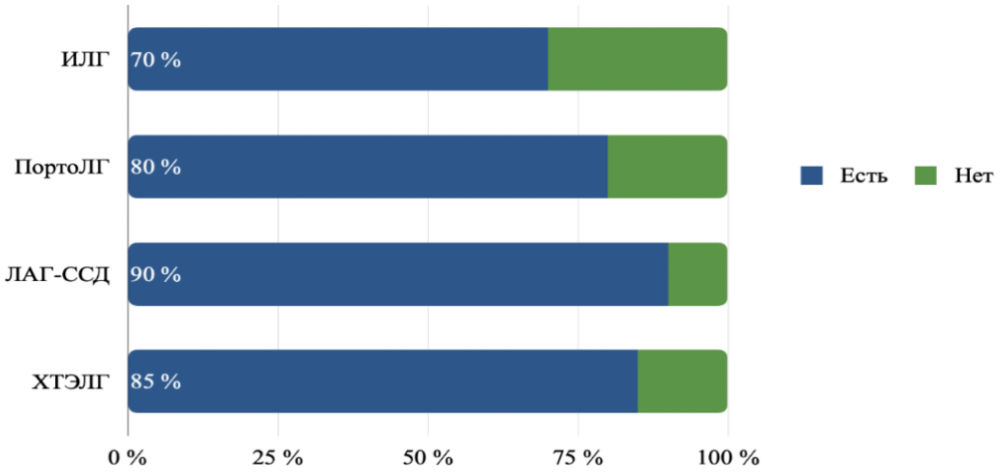


Рисунок 18 -Диуретическая терапии при первой госпитализации

3.6 Оценка эффективности различных схем ЛАГ-специфической терапии через 6 месяцев

3.6.1 Динамическая оценка функционального статуса, уровня NT-proBNP и показателей ЭхоКГ при различных режимах ЛАГ-специфической терапии исходно и через 6 месяцев

В выделенных группах выполнен анализ показателей, продемонстрировавших статистически значимые корреляционные связи в зависимости от типа ПКК (Таблица 25).

В ходе анализа динамики клинико-инструментальных показателей до и после шести месяцев терапии были получены следующие результаты. Пациенты, получавшие тройную ЛАГ-специфическую терапию, характеризовались заведомо более тяжёлым течением заболевания в сравнении с группами моно- и двойной терапии. В частности, у них отмечался в 2,2 раза более высокий уровень NT-proBNP (2733 против 1221 пкг/мл; p = 0,04), СИ — 1,82 против 2,21 л/мин/м² (p = 0,04), повышенное на 50 % ЛСС — 1197 против 798 дин×сек/см⁵ (p = 0,02) , а также меньшая на 24 % дистанция ТШХ — 295 против 390 м (p = 0,02). Таким

образом, назначение тройной терапии соответствовало более тяжёлому клиническому статусу.

Таблица 25 - Динамика параметров NT-proBNP, ЭхоКГ и КПОС исследуемых пациентов в зависимости от режима ЛАГ-специфической терапии

	Монотерапия (n=40)	Двойная (n=24)	Тройная (n=6)	p
NT-proBNP (пкг/мл)				
Исходно	1221 [168; 3217]	2197 [250; 4145]	2733 [824; 4642]	0,04
Через 6 месяцев	682 [84; 2402]	1218 [112; 2985]	734 [416; 1052]	0,12
Δ	-540 [-1815; +55]	-979 [-1160; -799]	-1999 [-2590; -1408]	0,03
Площадь ПП ($см^2$)				
Исходно	23 [18; 28]	26 [22; 30]	26,5 [23; 30,3]	0,09
Через 6 месяцев	20 [18; 25]	21,5 [19,5; 25]	23 [21,5; 24,5]	0,21
Δ	-3 [-5; 0]	-4,5 [-6; -2]	-3,5 [-5; -0,5]	0,18
НПВ (см)				
Исходно	2,0 [1,9; 2,3]	2,3 [2,0; 2,6]	2,0 [1,8; 2,3]	0,34
Через 6 месяцев	2,0 [1,7; 2,1]	2,2 [1,9; 2,5]	1,9 [1,8; 2,1]	0,28
Δ	0 [-0,2; +0,1]	-0,1 [-0,3;+0,1]	-0,1 [-0,2; 0]	0,28
Коллабирование НПВ < 50% (n (%))				
Исходно	9 (22,5%)	10 (41,7%)	3 (50%)	0,08
Через 6 месяцев	6 (15%)	10 (41,7%)	0 (0%)	0,04
Δ	0 [-0,2; +0,1]	-0,1 [-0,3; +0,1]	-0,1 [-0,2; 0]	0,28
срДПП (мм рт.ст.)				
Исходно	6 [4; 9]	9 [7; 14]	12 [10; 13]	0,06
Через 6 месяцев	4,5 [1,8; 8,3]	8,5 [6,0; 11,8]	10 [6,5; 11]	0,09
Δ	-1,5 [-4,2; +0,8]	-0,5 [-3,0; +1,0]	-2 [-4,5; +0,5]	0,07

Продолжение таблицы 25

	Монотерапия (n=40)	Двойная (n=24)	Тройная (n=6)	p
СИ (л/мин/м²)				
Исходно	2,21 [1,63; 2,79]	2,08 [1,36; 2,80]	1,82 [1,31; 2,33]	0,04
Через 6 месяцев	2,71 [2,09; 3,33]	2,78 [2,10; 3,46]	2,72 [2,23; 3,21]	0,12
Δ	+0,50 [+0,08; +0,92]	+0,70 [+0,17; +1,23]	+0,90 [+0,48; +1,32]	0,02
ЛСС (дин×сек/см⁵)				
Исходно	798 [500; 1096]	948 [596; 1300]	1197 [799; 1595]	0,02
Через 6 месяцев	648 [373; 923]	698 [400; 996]	847 [502; 1192]	0,08
Δ	-150 [-252; -48]	-250 [-398; -102]	-350 [-547; -153]	0,01
SvO_2 (%)				
Исходно	62,3 [54,5; 70,1]	58,1 [49,2; 67,0]	52,4 [45,2; 59,6]	0,01
Через 6 месяцев	67,5 [59,4; 75,6]	66,2 [57,1; 75,3]	64,3 [55,8; 72,8]	0,15
Δ	+5,2 [+1,1; +9,3]	+8,1 [+2,8; +13,4]	+11,9 [+7,4; +16,4]	0,01
Дистанция ТШХ (м)				
Исходно	390 [300; 440]	348 [298; 420]	295 [218; 324]	0,02
Через 6 месяцев	415 [355; 460]	420 [325; 470]	300 [269; 530]	0,15
Δ	+25 [-10; +60]	+72 [+27; +152]	+5 [-55; +312]	0,01
Жесткость ткани печени (кПа)				
Исходно	7,34 [6,97; 8,02]	7,72 [6,63; 8,73]	8,01 [7,4; 8,62]	0,08
Через 6 месяцев	7,39 [6,54; 8,67]	6,94 [6,38; 8,34]	6,91 [6,4; 8,22]	0,12
Δ	+0,05 [-0,43; +0,65]	-0,78 [-1,15; -0,39]	-1,10 [-1,38; -0,40]	0,02

Примечание: данные представлены в виде Me [Q1 – Q3] или %.

Через 6 месяцев терапии во всех группах отмечена положительная динамика большинства показателей, однако её выраженность варьировала. В группе монотерапии NT-proBNP снизился на 44 % (–540 пкг/мл), в группе двойной терапии — на 45 % (–979 пкг/мл), в группе тройной терапии — на 73 % (–1999

пкг/мл), полученная динамика была статистически достоверной (p = 0,03). Прирост СИ составил +0,50 л/мин/м² в группе монотерапии, +0,7 в группе двойной терапии и +0,9 л/мин/м² в группе тройной терапии (p=0,02). Снижение ЛСС было минимальным в группе монотерапии (–150 дин×сек/см^5), тогда как в группах с двумя и тремя препаратами –250 и –350 дин×сек/см^5 (p = 0,01). Прирост SvO_2 также нарастал от моно- к тройной терапии: 8 % (+5,2 %), 14 % (+8,1 %) и 23 % (+11,9 %) соответственно, p = 0,01.

В группе тройной терапии также выявлено снижение жесткости ткани печени более, чем на 1 кПа.

Динамика ТШХ оказалась наиболее выраженной в группе двойной терапии (+72 м, 21 %), в группе монотерапии прирост составил +25 м (6 %), а в группе тройной терапии — всего +5 м (2 %) (p = 0,01).

3.6.2 Оценка динамики результатов допплерографии порто-кавального кровотока у пациентов с различными режимами ЛАГ-специфической терапии исходно и через 6 месяцев

Проведен сравнительный анализ динамики параметров порто-кавального кровотока в зависимости от режима назначаемой ЛАГ-специфической терапии. Оценка распределения пациентов по категориям гемодинамических изменений проводилась в динамике между первым и вторым визитами (Таблица 26).

При анализе группы пациентов, получавших монокомпонентную терапию, выявлено статистически значимое перераспределение частот встречаемости паттернов кровотока на фоне лечения (p=0,041). Обращает на себя внимание положительная динамика, выражающаяся в увеличении доли пациентов с менее выраженными нарушениями с 38,5% до 51,3%, а также снижение доли наблюдений в категориях с наиболее серьезными гемодинамическими сдвигами (А-волна ≥ S-волны + ИП >50% и реверсия S-волны + ИП >50%) с 17,9% до 10,2% и с 12,8% до 7,7% соответственно.

В группе пациентов, находящихся на терапии комбинации двух ЛАГ-специфических препаратов, статистически значимых изменений в структуре паттернов порто-кавального кровотока за период наблюдения не зарегистрировано (p=0,083). Несмотря на отсутствие значимых сдвигов в целом, можно отметить тенденцию к изменению картины в части случаев: доля пациентов в категории А-волна ≥ S-волны + ИП >50% возросла с 25,0% до 37,5%, вероятнее всего за счет существенного сокращения доли наиболее тяжелого паттерна с 33,3% до 12,5%, одновременно с этим вдвое увеличилась доля лиц с демпфированием КК + ИП <50% с 12,5% до 25,0%.

Таблица 26 - Динамика порто-кавального кровотока у пациентов до лечения и на фоне различных режимов ЛАГ-специфической терапии

ЛАГ-специфическая терапия	Категории	Этапы наблюдения	
		Порто-кавальный кровоток (1визит) (n=70)	Порто-кавальный кровоток (2 визит) (n=70)
Монотерапия	Сдвиг А-волны+ИП <50%	38,5	51,3*
	Демпфирование КК+ ИП<50%	30,8	30,8
	А-волна≥S-волны+ ИП≥50%	17,9	10,2*
	Реверсия S-волны+ ИП>50%	12,8	7,7*
Двухкомпонентная терапия	Сдвиг А-волны+ИП <50%	29,2	25,0
	Демпфирование КК+ ИП<50%	12,5	25,0
	А-волна≥S-волны+ ИП≥50%	25,0	37,5
	Реверсия S-волны+ ИП>50%	33,3	12,5

Продолжение таблицы 26

ЛАГ-специфическая терапия	Категории	Этапы наблюдения	
		Порто-кавальный кровоток (1визит) (n=70)	Порто-кавальный кровоток (2 визит) (n=70)
Трехкомпонентная терапия	Сдвиг А-волны+ИП <50%	50,0	33,4
	Демпфирование КК+ ИП<50%	16,7	33,3
	А-волна≥S-волны+ ИП≥50%	33,3	33,3

Примечание: данные представлены в %. ИП -индекс пульсации, КК-кавальный кровоток
*достоверные различия относительно данных при первом визите (p <0,05).

Анализ результатов в группе трехкомпонентной терапии также не показал статистически значимой динамики в распределении категорий кровотока (p =0,452). При визуальной оценке данных обращает на себя внимание разнонаправленность изменений: доля пациентов с исходно наименее измененным паттерном (сдвиг А-волны) снизилась с 50,0% до 33,4%, тогда как доля категории демпфирование КК + ИП <50% увеличилась в два раза (с 16,7% до 33,3%). При этом доля пациентов с выраженной гепатофугальной направленностью (А-волна ≥ S-волны) осталась без динамики (33,3%) (Таблица 26, Рисунок 19).

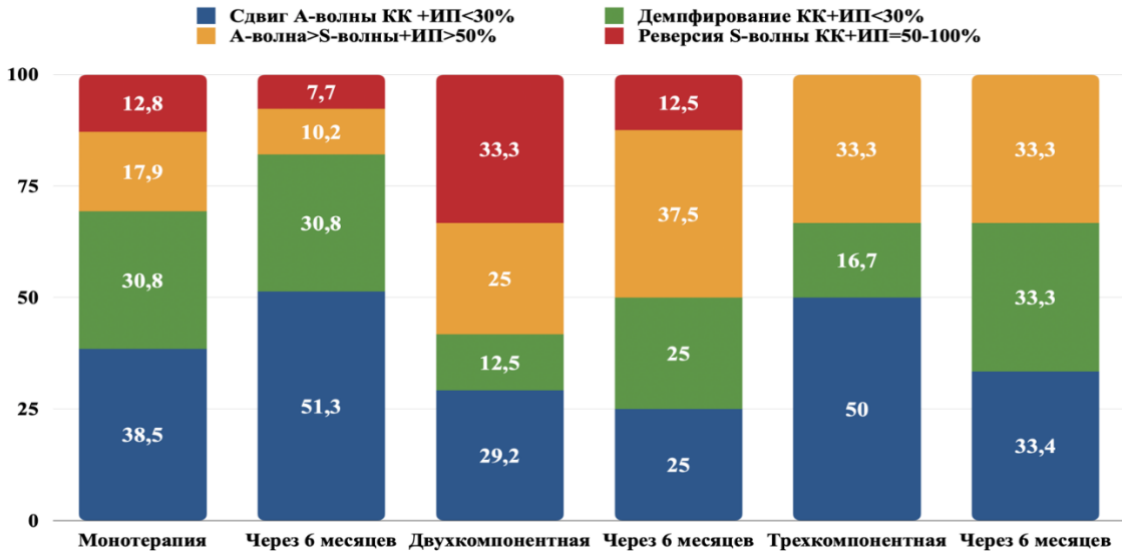


Рисунок 19 - Динамика изменений ПКК у пациентов до лечения и на фоне различных режимов ЛАГ-специфической терапии

3.7 Оценка динамики результатов допплерографии порто-кавального кровотока у пациентов в зависимости от достижения клинического улучшения

Пациенты (n=70) были разделены на 2 группы в зависимости от достижения ими 3х и более факторов клинического улучшения (n=31) и тех, у кого отмечалось только 2 и менее критериев низкого риска на фоне 6 месяцев постоянного приема ЛАГ-специфической терапии (n=39). Факторами клинического улучшения считались: ФК I-II, срДЛА по данным КПОС ≤ 40 мм рт.ст, ЛСС ≥400 дин×сек/см^5, СИ ≥ 2,5 л/мин/м^2, снижение NT-proBNP или BNP > 30% по сравнению с исходной, увеличение ДТ6МХ >30м по сравнению с исходной.

Проведен анализ распределения показателей ПКК на двух этапах наблюдения при верификации диагноза и через 6 месяцев регулярного приема ЛАГ-специфической терапии в полученных двух группах. На исходном этапе при сопоставлении групп с клиническим улучшением и без него статистически значимых различий в распределении показателей выявлено не было (p = 0,398). Это указывает на сопоставимость групп по исходным характеристикам кровотока перед началом терапии. Однако при анализе данных через 6 месяцев были зафиксированы статистически значимые межгрупповые различия (p=0,041).

При динамическом сопоставлении изменений ПКК в группе с наименьшим количеством факторов клинического улучшения не удалось установить статистически значимых изменений (p=0,222). В группе с благоприятной динамикой выявлены статистически значимые изменения (p=0,025), проявившиеся перераспределением типов ПКК: чаще регистрировались менее выраженные нарушения, а случаи венозного застоя либо уменьшились, либо полностью отсутствовали.

Таблица 27 - Динамика изменений порто-кавального кровотока у пациентов с 3 и более признаками клинического улучшения и без него.

Клиническое улучшение	Показатели	Этапы наблюдения	
		До лечения (%)	Через 6 месяцев приема ЛАГ-специфической терапии (%)
Группа < 3 факторов клинического улучшения (n=39)	Сдвиг А-волны+ИП <50%	33,3	38,5
	Демпфирование КК+ ИП <50%	17,9	20,5
	А-волна≥S-волны+ ИП≥50%	28,2	28,2
	Реверсия S-волны+ ИП>50%	20,5	12,8
Группа ≥ 3 факторов клинического улучшения (n=31)	Сдвиг А-волны+ИП <50%	41,9	48,4*
	Демпфирование КК+ ИП <50%	29,0	38,7*
	А-волна≥S-волны+ ИП≥50%	16,1	12,9
	Реверсия S-волны+ ИП>50%	12,9	0,0*
p		0,398	0,041

Примечание: *достоверные различия относительно данных до начала лечения (p <0,05).

3.8 Прогностическая модель оценки давления в правом предсердии у пациентов с лёгочной гипертензией на основе неинвазивных инструментальных показателей

ДПП является ключевым показателем гемодинамики малого круга и венозного застоя. Учитывая его корреляцию с данными допплерографии и эластографии печени, актуальной задачей настоящего исследования явилась разработка неинвазивного алгоритма определения данного показателя.

В анализ включены пациенты с верифицированными диагнозами ХТЭЛГ, ИЛГ и ЛАГ-ССД. Пациенты с портоЛГ были исключены в виду высоких значений эластографии на фоне первичного заболевания печени. Объём выборки после исключения составил 55 пациентов. Для прогнозирования уровня срДПП по данным КПОС были отобраны три ультразвуковых параметра, анализируемых в нашем исследовании: ИФСН кавального кровотока, ИП портального кровотока и уровень жесткости ткани печени по данным эластографии.

Все предикторы были бинаризованы на основании предварительного ROC-анализа с определением оптимальных пороговых значений по критерию максимальной суммы чувствительности и специфичности. Интегральный показатель риска рассчитывался как сумма баллов (от 0 до 3), отражающая количество одновременно присутствующих предикторов. Целевым событием являлось наличие высокого срДПП (> 10 мм рт. ст.), определённого инвазивно. Оптимальный порог классификации (сумма баллов ≥ 2) выбран на основе максимизации индекса Юдена.

Разработанный алгоритм основан на комбинации трёх неинвазивных параметров (ИФСН< 50%, ИП > 50%, медиана жесткости печени > 8,0 кРа). Наличие одного из них соответствует 1 баллу. Полученная модель продемонстрировала высокую диагностическую эффективность (чувствительность 84,6% (95% ДИ: 59,8-95,8%), специфичность 90,5% (95% ДИ: 77,5–96,6%)) в прогнозировании повышения срДПП > 10 мм рт. ст. у пациентов с ЛГ (Рисунок 20). Однако полученные показатели требуют валидации на независимой выборке ввиду небольшого объема исследуемой группы.

Согласно полученной модели:

- 0 баллов – срДПП ≤ 5 мм рт.ст.
- 1 балл (ЖП > 8кПа/ ИФСН<50%): срДПП ≤5 мм рт.ст.
- 1 балл (только в случае ИП> 50%) – срДПП 6-10 мм рт.ст.
- ≥ 2 баллов : срДПП > 10 мм рт.ст.

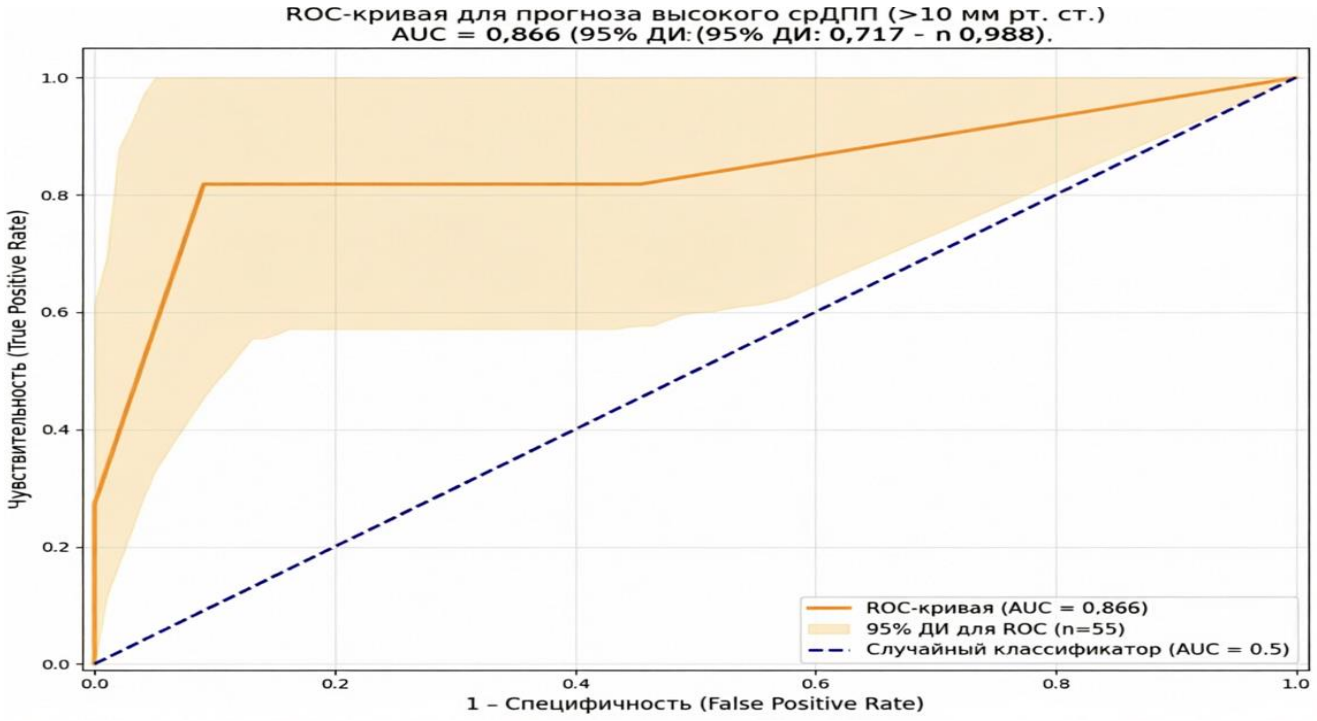


Рисунок 20 -Модель прогнозирования уровня срДПП> 10 мм рт.ст. у пациентов с ЛГ. ROC-анализ

Также был проведен сравнительный анализ разработанной модели и модели с 4мя критериями (рисунок 21), к 3м известным (ИП > 50%, эластография печени > 8,0 кПа и ИФСН <50%) добавлен критерий диаметра НПВ> 2,0 см, оптимальный порог также ≥ 2 баллов. В данном случае модель продемонстрировала высокую чувствительность 100% (95% ДИ: 83,9-100%), более низкую специфичность 57,1% (95% ДИ: 40,8–72,1%), а также более высокое значение AUC, площади под кривой.

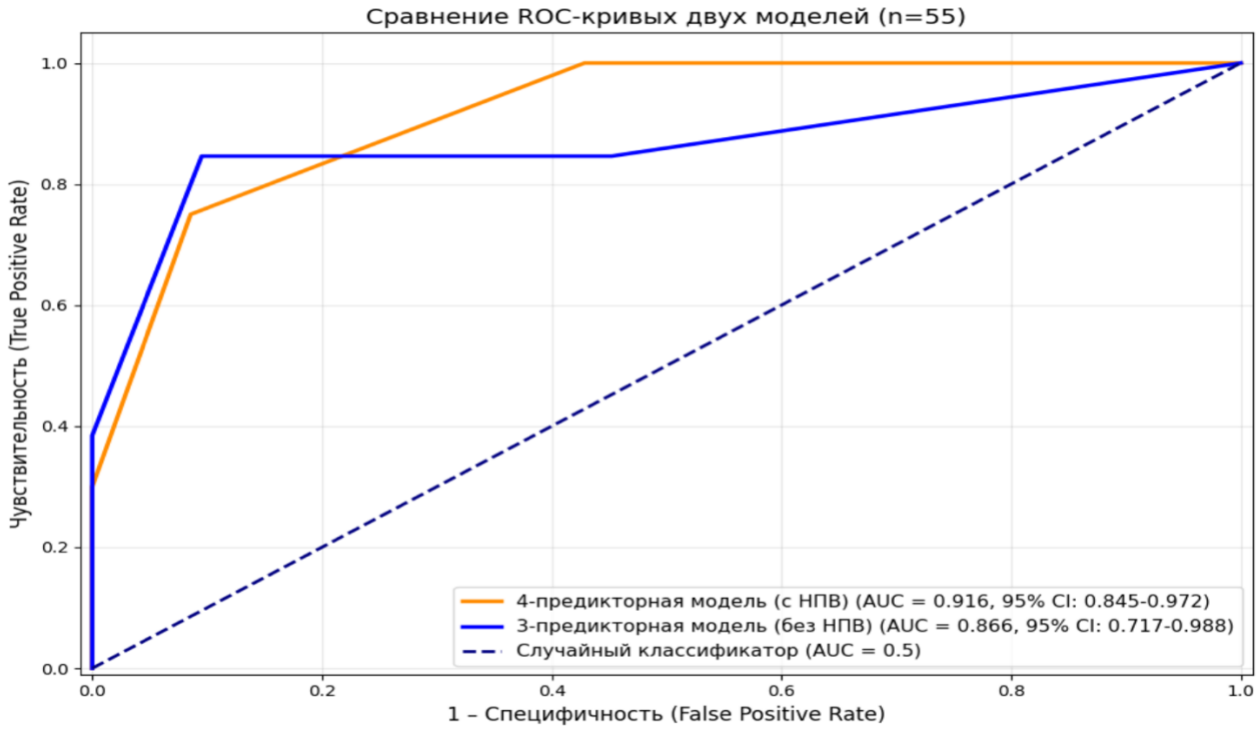


Рисунок 21- Сравнение двух моделей прогнозирования срДПП> 10 мм рт.ст. с тремя и четырьмя параметрами

3.9 Общая выживаемость пациентов с различными категориями порто-кавального кровотока в течение 6 месяцев

Общая выживаемость всех исследуемых пациентов (n=80) составила 92,5% (74 пациента), летальность — 7,5% (6 пациентов). У 4 (5%) пациентов причина смерти была связана с острым прогрессированием декомпенсации СН, у 2 (2,5%) в связи с осложнениями после перенесенной респираторной вирусной инфекции. При стратификации по типам кровотока (рисунок 22) выявлены статистически значимые различия (p<0,01). Наиболее низкая выживаемость отмечена среди пациентов с реверсивно-пульсативным типом кровотока — 71,4% (10 из 14), тогда как среди пациентов других категорий выживаемость составила от 94,4-100 % (Рисунок 20).

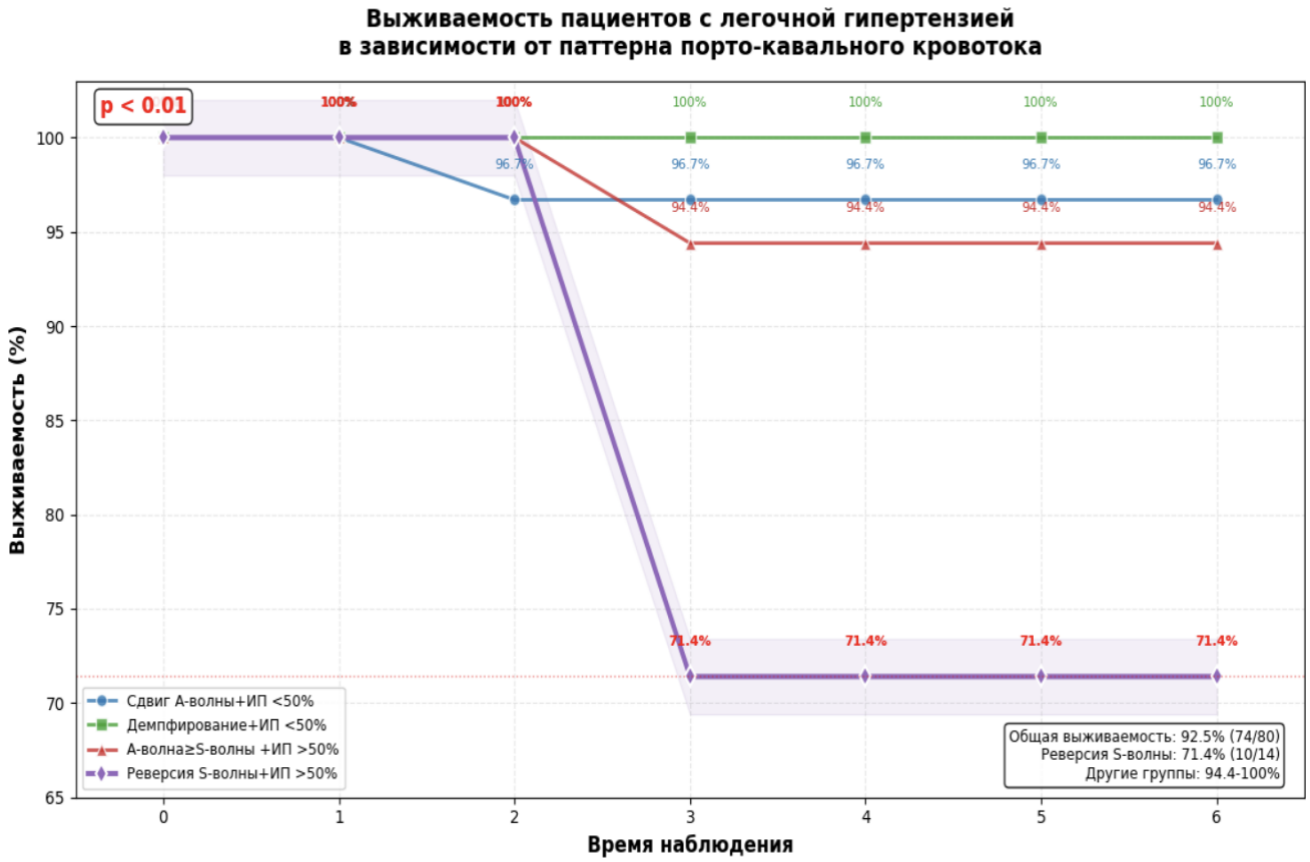


Рисунок 22- Общая выживаемость пациентов с различными категориями порто-кавального кровотока

Клинические примеры

Клинический пример №1.

Пациентка И., 49 лет, госпитализирована в отделение легочной гипертензии и заболеваний сердца в октябре 2024 года с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке. В июле 2023 года находилась на стационарном лечении по месту жительства с жалобами на одышку, отеки нижних конечностей и увеличение объема живота. При обследовании впервые выявлен гепатит С, проведена эластография, диагностирован цирроз печени. В 2024 году в связи с прогрессированием одышки выполнена эхокардиография, зафиксировано повышение СДЛА до 64 мм рт. ст.; специфическая терапия легочной артериальной гипертензии не назначалась, рекомендована госпитализация в экспертный центр.

При осмотре: акцент II тона над легочной артерией, SpO2 97%, иные особенности не выявлены. Лабораторно: тромбоциты 155×10⁹/л, остальные

показатели в пределах референсных значений; биохимия: общий билирубин 8,8 мкмоль/л, креатинин 69 мкмоль/л, АЛТ 19 Ед/л, АСТ 22 Ед/л, NT-proBNP 343,5 пкг/мл. По данным теста с 6-минутной ходьбой пройденная дистанция — 410 м (II функциональный класс), одышка по шкале Борга — 4 балла. По данным эхокардиографии: площадь правого предсердия 12 см², СДЛА 46 мм рт. ст., среднее ДЛА 29 мм рт. ст., диаметр нижней полой вены 1,9 см, коллабирование в норме. УЗИ органов брюшной полости: печень обычных размеров, диффузные изменения паренхимы с неровностью контуров, печеночные вены — 5 мм рт. ст., воротная вена — 12 мм рт. ст., выявлен шунт по околопупочной вене. Допплерография ПКК с ЭКГ-синхронизацией: демпфированный кровоток, индекс демпфирования (ИД) ≈ 1, ИФСН 54%, портальный кровоток непрерывный (Рисунок 23). Указанные признаки свидетельствуют об отсутствии венозного застоя, однако ИД соответствует хроническому прогрессирующему заболеванию печени, что подтверждается медианой жесткости печени 13 кПа.

При катетеризации правых отделов сердца: СДЛА 50 мм рт. ст., среднее ДЛА 28 мм рт. ст., среднее давление в правом предсердии 4 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии 10 мм рт. ст., сатурация смешанной венозной крови (SvO2) 76%, СИ 2,1 л/мин/м².

Клиническая ситуация представленной пациентки соответствует хроническому компенсированному заболеванию печени без признаков декомпенсации ПЖ СН и компенсированной ПГ.

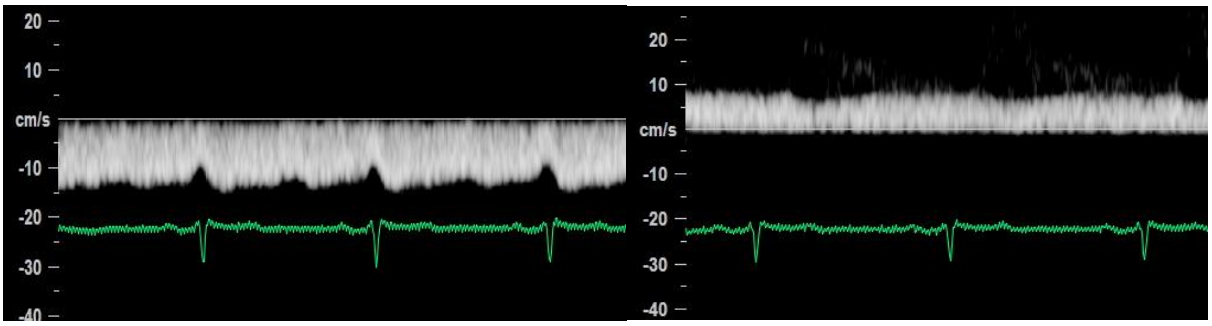


Рисунок 23 - Кавальный и портальный кровоток пациентки с портоЛГ без признаков ПЖ СН.

Клинический пример №2.

Пациентка С. 59 лет, была госпитализирована в июле 2024г. с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке, появление этих симптомов отмечает около 2 лет с постепенным прогрессированием. При осмотре выявлены отеки до верхней трети голеней, акцент II тона над легочной артерией, SpO_2 92-93%, в остальном без особенностей. По данным лабораторных исследований- в клиническом анализе крови показатели в пределах референсных значений, в биохимическом анализе - общий билирубин 20,6 мкмоль/л, креатинин 74,8 мкмоль/л, АЛТ 17 ед/л, АСТ 25 ед/л, уровень NT-proBNP 680,8 пкг/мл. По данным ТШХ пройденная дистанция составила 330 метров, что соответствует II функциональному классу, одышка по Боргу 4 балла. По данным ЭхоКГ площадь ПП 29 $см^2$, СДЛА 83 мм рт.ст., срДЛА 50 мм рт.ст., диаметр НПВ 2,3 см, коллабирование НПВ меньше 50%, следовое количество перикардиального выпота. При проведении УЗИ органов брюшной полости -эхокартина печени характеризуется нормальными размерами и нерезко выраженными диффузными изменениями без нарушения ровности контуров, печеночные вены 10 мм рт.ст., воротная вена 10 мм рт.ст.. По данным допплерографии порто-кавального кровотока, выполненного с синхронизацией ЭКГ, регистрируется неполная реверсия S-волны и её слияние с А-волной, ИФСН ≈ 0-12,5% индекс пульсации портального кровотока >50% (Рисунок 24). Совокупность указанных признаков свидетельствует об умеренном венозном застое. Дополнительным подтверждением служит наличие двухфазного спектра кровотока в междолевых почечных венах. По данным эластографии медиана жесткости печени 7,66 кПа.

Пациентке выполнена КПОС- СДЛА 116 мм рт. ст., срДЛА 59 мм рт.ст., срДПП 15 мм рт.ст. ДЗЛА 8 мм рт. ст. , SvO2 39%, СИ 1,88 л/мин/$м^2$. По данным ангиопульмонографии: двустороннее поражение сегментарных ветвей, преимущественно нижней доли правого легкого.

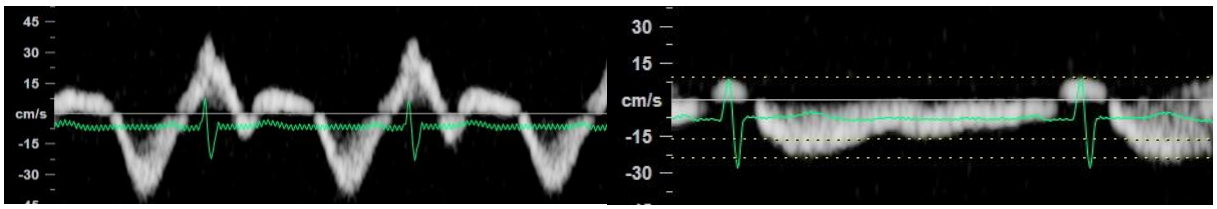
Результаты срДПП также указывает на высокий уровень ЦВД, как и результаты допплерографии порто-кавального кровотока.

Принимая во внимание наличие у пациентки факторов риска неблагоприятного прогноза, ей назначена терапия Риоцигуатом по 0,5мг 3р/сутки с последующей титрацией. Также назначена диуретическая терапия торасемидом 20мг/сутки и спироналактон 25мг/сутки и антикоагулянт ривароксабан в дозе 20мг/сутки.

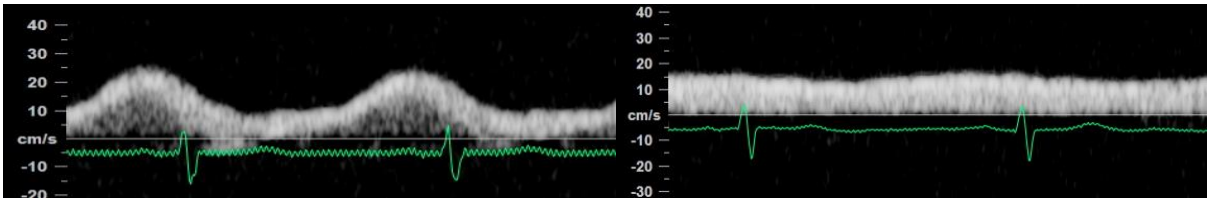
В течение 6ти последующих месяцев пациентке выполнен 1 этап баллонной ангиопластики средней доли правой легочной артерии. Проблем с титрацией и приемом назначенного стимуляторна гуанилатциклазы не возникало.

При повторной госпитализации через 6 месяцев: акцент II тона над легочной артерией сохранен, SpO_2 92%, иные показатели без изменений. Лабораторно: билирубин общий 20,6 мкмоль/л, креатинин 99,3 мкмоль/л, АЛТ 37 Ед/л, АСТ 37 Ед/л, NT-proBNP 217,7 пкг/мл. ТШХ: дистанция 404 м (II функциональный класс), одышка 4 балла. ЭхоКГ: ПП 22 см², СДЛА 68 мм рт.ст., срДЛА 42 мм рт. ст., НПВ не расширена, коллабирование >50%, следы перикардиального выпота. Допплерография порто-кавального кровотока: сдвиг А-волны кавального кровотока без иных нарушений венозных кривых (рисунок 24). Медиана жесткости печени 6,5 кПа. КПОС: положительная динамика — СДЛА 76 мм рт. ст., срДЛА 55 мм рт. ст., срДПП 8 мм рт. ст.

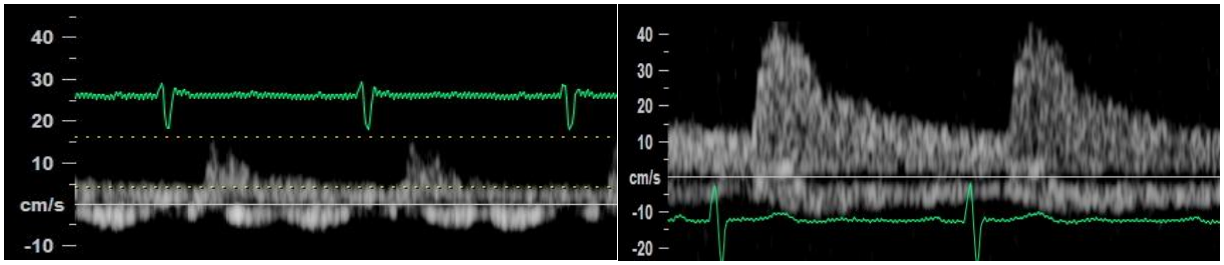
Таким образом, через 6 месяцев ЛАГ-специфической терапии и баллонной ангиопластики отмечена положительная динамика по данным ТШХ, ЭхоКГ и КПОС. По результатам наблюдается регресс венозного застоя (отсутствие пульсации портального кровотока, нормализация соотношения А-волна < S-волны кавального кровотока, непрерывный почечныый кровоток), что подтверждается нормализацией параметров НПВ и снижением срДПП при инвазивной оценке.



(а)



(б)



(в)

Рисунок 24 - Изменения кавального (а), портального(б) и междолевого почечного венозного кровотока (в) у пациентки С. до (слева) и на фоне назначенного лечения (справа).

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Прекапиллярная ЛГ является тяжелым жизнеугрожающим заболеванием, с неблагоприятным прогнозом при отсутствии своевременного лечения. Патогенетической основой заболевания выступает рост давления в легочной артерии, неизбежно ведущий к ремоделированию и дисфункции правых отделов сердца. Сложности своевременной диагностики, характерные для всех этиологических форм ЛГ, приводят к тому, что к моменту верификации заболевания у пациентов уже наблюдаются признаки системного венозного застоя. Как следствие, в патологический процесс вовлекаются внутренние органы, в первую очередь печень, в силу ее чувствительности к повышению давления в системе нижней полой вены и особенностей кровообращения. Это определяет необходимость комплексной оценки не только центральной гемодинамики, но и гепатобилиарного статуса у данной категории больных.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей порто-кавального печеночного кровотока с использованием ультразвуковой допплерографии с синхронизацией ЭКГ и анализ взаимосвязи состояния печеночного кровотока и показателей клинического, функционального и гемодинамического статусов у больных прекапиллярной ЛГ различной этиологии.

В исследование были включены пациенты с ЛГ следующих этиологических групп: идиопатическая ЛГ, портоЛГ, ЛГ, ассоциированная с системной склеродермией и ХТЭЛГ. Выбор ИЛГ и ХТЭЛГ обусловлен их высокой распространенностью в структуре прекапиллярной ЛГ, тогда как включение портоЛГ и ЛАГ-ССД продиктовано наличием исходных гемодинамических нарушений — редукцией портального кровотока и уменьшением объема портального русла на фоне первичного заболевания печени при портоЛГ, а также системным характером поражения и потенциальным вовлечением печени и её сосудов при ССД. «В клинической практике печень и ее микрососудистая структура не входят в число целей системной склеродермии. Тем не менее у

пациентов с ССД может редко присутствовать аутоиммунное поражение печени» [5].

Всем пациентам, выполнено комплексное обследование, согласно клиническим рекомендациям с целью подтверждения диагноза прекапиллярной легочной гипертензией и исключения ассоциированных форм ЛГ, также включая ультразвуковое исследование ОБП [3-4]. Стандартный протокол дополнялся оценкой венозных кривых порто-кавального кровотока посредством допплерографии с синхронизацией ЭКГ. Согласно изменениям венозных кривых портального и кавального русла все пациенты были разделены на 4 категории (Таблица 3).

«Изменения гемодинамики, возникающие в правых камерах сердца при ЛГ, влекут за собой и изменения в ПКК» [5]. Всем пациентам, независимо от этиологии ЛГ, было свойственно смещение А-волны кавального кровотока на комплекс QRS, хотя в норме эта волна регистрируется после зубца Р на ЭКГ, так как отражает сокращение предсердий, которое происходит в конце диастолы [84-85]. Смещение этой волны на комплекс QRS, происходит ввиду сохранения высокого давления в полости правого предсердия даже во время систолического закрытия трикуспидального клапана, из-за этого кровь продолжает возвращаться в печеночные вены в течение более длительного времени, что и приводит к увеличению длительности А-волны [5, 86-87].

Установлено, что нормальная венозная кривая печеночных вен становится монофазной у пациентов с циррозом печени без ПЖ СН, что описывается как демпфирование венозной кривой [5, 88]. По данным Kim MY и соавторов, ИД>0,6 кровотока в печеночных венах значительно чаще соответствовал тяжелой портальной гипертензии у пациентов с диффузным заболеванием печени без сердечной недостаточности [57]. Полученные нами данные также соответствуют этому тезису, так как это явление наиболее часто встречалось именно среди пациентов с портоЛГ, у них же отмечался самый высокий ИД. Но и среди других групп у около 20% пациентов отсутствовала пульсация кавального кровотока. «У этих пациентов не было зарегистрировано ни случаев клинически

диагностированных патологий печени, ни отклонений в стандартных печеночных пробах» [5]. Sun DD и соавторы в своей работе сообщают о пациентах из группы ЛАГ, у которых при допплерографии печеночных вен наблюдалась монофазная допплеровская волна без фазы ретроградного потока, отсутствие у них первичного заболевания печени было определено с помощью серологического анализа и ультразвукового исследования. Исследователи предположили, что монофазная волна отражала повышенную жесткость паренхимы печени вокруг печеночных вен и снижение их податливости [5, 86]. В дополнении к этому явление демпфирования характерно для пациентов с абдоминальным ожирением и жировой инфильтрацией печени [6]. Также обнаружена связь между задержкой конечного вдоха и притуплением венозных кривых печеночных вен, это притупление может произойти из-за комбинации аспирационного эффекта, улучшающего наполнение ПЖ, и, возможно, повышенного внутрибрюшного давления, если пациент непреднамеренно выполняет маневр Вальсальвы [5,96]. «Однако мы предполагаем, что такие ситуации маловероятны ввиду возможности проследить за актом дыхания пациента во время проведения исследования и при необходимости дать пациенту более четкие инструкции» [5].

Увеличение волны-А относительно высоты S-волны в совокупности с ИП >50% выявлено у 15-25% всех групп. В систолу при увеличении давления в правом предсердии происходит реверсивный ток крови в нижнюю полую вену, что на спектре волн ПВ выглядит как высокая ретроградная А-волна. Zhang-An и соавторы утверждают, что у пациентов с ЛГ по сравнению с контролем значительно возрастает ретроградный кровоток во время предсердной систолы [97]. «Поскольку у пациентов с ЛГ обычно повышено конечное диастолическое давление ПЖ, ПП должно сокращаться с большей силой, чтобы наполнить кровью ПЖ. Это приводит к увеличению давления в ПП и усилению ретроградного кровотока в полые вены» [5].

Другие китайские исследователи Sun DD и соавторы получили увеличение А-волны у пациентов с ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца [86]. «Длительная перегрузка давлением приводит к гипертрофии ПЖ, расслабление

которого может уменьшиться во время ранней диастолы, что ограничивает быстрое наполнение ПП, и затем ПП расширяется во время поздней диастолы за счет увеличения ёмкости. Компенсаторное сокращение волокон миокарда ПП усиливалось за счет эффекта Франка-Старлинга, что увеличивало скорость венозного рефлюкса и делало волну А более высокой» [5,86]. Еще в одном давнем исследовании, проведенном японской командой во главе с Sakoda S., также подтверждено, что волна А была увеличена в случаях ЛГ, а скорость А-волны в ПВ коррелировала с СДЛА [5,98].

Четвертая категория исследуемых нами пациентов представлена пациентам с реверсией S-волны и выраженной пульсацией портального кровотока от 50 до 100%. Считается, что изменение формы, высоты и направления S-волны связано с ТР. Во время систолы сокращаются не только стенки ПЖ, которые проталкивают кровь в его выходной тракт, но также происходит движение кольца ТК к верхушке сердца, и эти действия создают относительное отрицательное давление в ПП, вызывая антеградный отток крови из печени в сердце во время S-волны. В нормальном сердце наибольшее количество антеградного кровотока наблюдается во время этой фазы, причем легкая степень ТР не оказывает заметного влияния на допплеровский профиль ПВ, в то время как умеренная ТР может вызвать ослабление систолической формы волны. При значительной ТР давление в ПП возрастает, что сопровождается дилатацией его полости, а также увеличением диаметра НПВ и ПВ. Во время систолы трикуспидальное кольцо также движется к верхушке сердца, как обычно, однако из-за ТР кровь вытесняется ретроградно в предсердие, НПВ и печень, что дает уменьшенную или даже ретроградную S-волну [69,83,99].

В соответствии данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени, ЛГ может быть одной из причин постпеченочной ПГ, т.е. ПГ, когда место препятствия ПКК находится после выхода крови из печени (Таблица 28) [100]. Феномен пульсации венозных кривых ПК при постпеченочной ПГ на фоне ЛГ обусловлен прямым гемодинамическим влиянием правых отделов сердца на сосудистое русло печени. В норме кровь по воротной вене течёт с постоянной

скоростью в направлении печени, поэтому портальный кровоток имеет монофазный или слабопульсирующий характер. Однако при ЛГ и/или ТР , когда повышенное давление из ПЖ передаётся в ПП , далее ретроградно через НПВ и ПВ в портальную систему, это создаёт функциональный барьер для антеградного ПК, сопровождаясь временным повышением давления в воротной вене и замедлением линейной скорости кровотока вплоть до развития его реверсивного направления [83,101]. Напротив, в фазу диастолы желудочков, когда давление в правом предсердии снижается, условия для венозного оттока восстанавливаются, что обеспечивает возобновление антеградного портального кровотока с характерным увеличением его скорости. Указанный феномен объясняет регистрируемый при допплерографическом исследовании пульсирующий характер кривой портального кровотока в некоторых случаях с систолическим ретроградными потоками, который выступает ключевым ультразвуковым маркером кардиогенной портальной гипертензией и отражает степень гемодинамического влияния правожелудочковой недостаточности на портальную систему. Установлено, что эти изменения могут косвенно свидетельствовать об отклонении транспеченочного градиента давления от нормы, то есть о застойной ПГ, обусловленной ПЖ СН [84].

Таблица 28 - Классификация ПГ [100].

Классификация ПГ	Уровень	Примеры
Предпеченочная	Воротная вена и её ветви	Тромбоз воротной вены
Внутрипеченочная	Пресинусоидальный (портальные триады)	Шистосомоз, первичный желчный холангит, саркоидоз, портосинусоидное сосудистое расстройство
	Синусоидальный	Цирроз (все причины), гепатит, связанный с алкоголем
	Постсинусоидальный (центральная вена)	Синдром синузодиальной обструкции
Постпеченочная	Печеночные вены, нижняя полая вена	Синдром Бадда-Киари, застойная гепатопатия (несколько причин, включая, но не ограничиваясь легочной гипертензией, сердечной недостаточностью, констриктивным перикардитом)

Согласно VII обновленному консенсусу Baveno и американской ассоциации по лечению заболеваний печени [100,102], транспеченочный градиент венозного давления является золотым стандартом верификации клинически значимой портальной гипертензии у пациентов с внутрипечёночными формами заболевания, в частности при вирусном и алкогольном циррозе печени. Пороговое значение градиента ≥10 мм рт. ст. достоверно коррелирует с риском декомпенсации, развитием варикозного расширения вен пищевода и желудка, формированием портосистемных коллатералей, а также появлением гепатофугального кровотока в воротной вене. В указанных клинических ситуациях измерение обоснованно и клинически информативно [102].

Однако у пациентов с кардиогенной (постпечёночной) портальной гипертензией определение транспеченочного градиента не является диагностически значимым и не рекомендуется к рутинному применению. Патофизиологической основой данного ограничения служит механизм повышения давления в системе печёночных вен, который в этом случае обусловлен не увеличением внутрипечёночного сопротивления (пресинусоидального или синусоидального), а ретроградной передачей повышенного давления из правого предсердия. К тому же как указывалось ранее ПГ имеет преимущественно систолический характер. В связи с чем измерение давления заклинивания печеночной вены и свободное давление в ней может дать некорректные результаты.

В исследовании J.T. Hu и соавторов было продемонстрировано, что у пациентов с высоким давлением в ПП (более 10 мм рт. ст.) пульсация ПК превышала 40%, тогда как в группе с более низкими значениями давления данный показатель был выражен в значительно меньшей степени. Также в ходе исследования выявлена статистически значимая корреляционная связь между степенью пульсации портального кровотока и ДЗЛА, а также конечно-диастолическим давлением ПЖ. Авторы интерпретируют эти данные как свидетельство того, что повышение давления наполнения правых отделов сердца передаётся через ПВ в портальную систему, обусловливая временное уменьшение ПК непосредственно после окончания систолы желудочков, что отражает

повышенную чувствительность портального венозного русла к колебаниям ЦВД [103].

Результаты нашего исследования также подтверждают этот механизм. Пациенты с наиболее неблагоприятными паттернами — пульсацией ПК и А-волной ≥ S-волны или реверсией S-волны кровотока в ПВ — демонстрировали максимальные значения срДПП по данным КПОС. В группе ИЛГ срДПП у пациентов с пульсацией ПК и реверсией S-волны достигало 17 мм рт. ст., в группах портоЛГ и ЛАГ-ССД — 15 мм рт. ст., а в группе ХТЭЛГ — 14 мм рт. ст. Это позволяет утверждать, что появление реверсивного характера кровотока в ПВ и выраженная пульсация ПК являются объективным допплерографическими маркерами повышения ЦВД и кардиогенной ПГ. К тому же показатель срДПП является одним из маркеров, определяющих степень риска летальности пациентов с ЛАГ, и чем он выше, тем выше риск неблагоприятного исхода, что также укладывается в тезис, что повышение ЦВД приводит к ПГ и последующей висцеральной дисфункции [1,3-4].

На основании полученных данных, медиана диаметра ВВ у пациентов во всех категориях ПКК составила 10,0 мм, при этом наличие статистически значимого различия обусловлено главным образом межквартильными интервалами. Отсутствие значимого расширения воротной вены связано с преимущественно систолическим характером кардиогенной портальной гипертензии у пациентов с прекапиллярной ЛГ в отличие от классической внутрипеченочной формы ПГ. Кроме того, в исследуемой группе пациентов не было выявлено статистически значимых различий в отношении спленомегалии и асцита при различных паттернах изменений порто-кавального кровотока, что согласуется с данными исследовательской группы под руководством Fouad Y.M., согласно которым, несмотря на наличие гепатомегалии, асцит наблюдался лишь в 25% случаев, еще реже спленомегалия [104]. Вероятно, в связи с транзиторным характером портальной гипертензии у пациентов с ПЖ СН развитие характерных симптомов ПГ, а в последующем кардиогенного цирроза печени наблюдается редко [105].

Согласно литературным источникам [52,68,106], для пациентов с застойной гепатопатией характерно повышение общего билирубина, с преимущественно неконъюгированной фракцией, без повышение печеночных трансаминаз, которые как правило повышены у пациентов с остро возникшей сердечной недостаточностью. По нашим данным также не было выявлено статистически значимой разницы между медианами АЛТ и АСТ среди пациентов с различными изменениями ПКК. Вместе с тем среди исследуемых категорий не выявлено достоверной разницы между медианами креатинина. Мы предполагаем, что отсутствие повышенных маркеров печеночной и почечной дисфункции во всех категориях ПКК связано с эффективным буферным механизмом порто-кавальной системы на фоне хронической сердечной недостаточности.

Kubo S.H. и соавторы проанализировали биохимические профили и внутрисердечная гемодинамика у 133 пациентов со стабильной хронической застойной сердечной недостаточностью, выявлено, что изменения в уровне общего билирубина и щелочной фосфатазы были распространёнными, но, как правило, имели небольшую величину, особенно у пациентов с СИ >1,5 л/мин [107]. В нашем исследовании медиана сердечного индекса у пациентов с реверсией S и выраженной пульсацией ПКК была 1,8 л/мин.

При анализе уровня NT-proBNP во всех группах, за исключением портоЛГ, где различия не достигли статистической значимости, наблюдалось прогрессивное увеличение уровня NT-proBNP по мере утяжеления паттерна печеночного кровотока. Наиболее высокие значения регистрировались в группах с реверсией S-волны и выраженной пульсацией ПК. Эта закономерность подтверждает, что нарушения в системе ПКК отражают не локальный застой в печени, а системную гемодинамическую декомпенсацию.

Согласно данным Morales A., увеличение А-волны без реверсии S-волны характерно для пациентов с ПЖ СН без выраженной ТР, уменьшение размера S-волны с последующим её ретроградным током может демонстрировать прогрессирование ТР [108].

Таким образом, сочетание прогрессирования пульсации ПК и динамика размеров и направления А и S-волн КК совместно демонстрируют прогрессирование ПЖ СН, что органически проявляется дилатацией правых отделов сердца, усугублением функциональной ТР и повышением давления в правых камерах сердца и ЦВД. Паттерн, характеризующийся реверсией S-волны и выраженной пульсацией ПК, коррелирует с более тяжелыми проявлениями декомпенсации по сравнению с вариантом, при котором А-волна ≥ над S-волной, а пульсация составляет около 50%, что свидетельствует в пользу переходного характера последнего из указанных паттернов и определяет более высокую вероятность обратимости соответствующих гемодинамических изменений.

В то же время обращает на себя внимание гетерогенность частоты встречаемости различных паттернов в зависимости от нозологической формы ЛГ. Так, минимальные изменения венозных кривых (изолированный сдвиг А-волны без пульсации ПК) преобладали в группе ИЛГ, тогда как при ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ чаще регистрировались более тяжелые паттерны. Это различие, вероятно, обусловлено разной скоростью прогрессирования заболевания, исходным состоянием правого желудочка и наличием сопутствующих факторов, влияющих на венозный возврат.

Одной из задач нашей работы является сравнительный анализ клинико-функционального, гемодинамического статуса и показателей порто-кавального печеночного кровотока пациентов с портолегочной гипертензией в сравнении с другими этиологическими группами. «ПортоЛГ определяют как ЛАГ, ассоциированную с ПГ при наличии или отсутствии патологии печени» [83,131]. Анализ международных регистровых исследований (REVEAL, UK National Registry) и российских данных позволяет составить обобщенный портрет пациента с портоЛГ. Заболевание дебютирует преимущественно на пятом десятилетии жизни (средний возраст 50–53 года) без четкого гендерного доминирования, однако в испанской регистре REHAP отмечается преобладание мужчин. Ведущей жалобой является одышка, при этом большинство пациентов на момент диагностики относятся ко II–III ФК ВОЗ. Основными этиологическими факторами

ПГ выступают алкогольная болезнь печени и вирусные гепатиты (особенно гепатит С) [89-90,109-111].

В нашем исследовании при анализе демографического состава обращает на себя внимание преобладание лиц женского пола во всех группах (60-75%), что согласуется с известными эпидемиологическими данными о более высокой восприимчивости женщин к развитию ЛГ [1,4, 111]. Важным проявлением этой тенденции стало отсутствие мужчин в группе ЛАГ-СЗСТ, что, отражает гендерную специфику самой системной склеродермии [111-112].

Возрастная структура групп продемонстрировала статистически значимые различия. Подтверждено, что пациенты с ИЛГ (41,0 ± 11,1 года) были достоверно моложе остальных категорий больных, что сопоставимо с данными отечественного регистра ЛГ [97]. Интересно, что пациенты с портоЛГ, хотя и были старше группы ИЛГ (55,5 ± 11,6 лет), но также относились к группе среднего возраста, что согласуется с данными мировых регистров [89,109-111,131]. Отсутствие значимых различий между средним возрастом пациентов ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ может свидетельствовать о схожих сроках манифестации заболевания на фоне основного патологического процесса.

Отсутствие статистически значимых межгрупповых различий по ИМТ, медианы которого во всех группах соответствовали избыточной массе тела, позволило нивелировать влияние данного фактора на результаты ультразвукового исследования ОБП, учитывая, что у пациентов со сниженной массой тела пульсация портального кровотока может быть на фоне нормального давления в ПП [113]. А ожирение выступает дополнительным фактором, усугубляющим выраженность одышки и снижающим толерантность к физической нагрузке у пациентов с ЛГ. Согласно исследованию J. Weatherald с соавторами, у больных ЛАГ с ожирением на момент верификации диагноза регистрировались более низкий ФК, более высокие показатели давления в ПП и правом желудочке ПЖ, а также более низкий сердечный индекс по данным КПОС в сравнении с пациентами, имеющими нормальный ИМТ [111, 114].

Клиническая картина ЛГ имела как общие черты во всех группах, так и некоторые особенности. Одышка, как частый индикатор прогрессирования и наличия ЛГ, была выявлена у 100% пациентов при высокой нагрузке [3-4, 97]. Общая слабость чаще встречалась в группах ЛАГ-ССД и портоЛГ, что, вероятно, связано с вкладом первичных заболеваний. Отеки нижних конечностей несколько чаще фиксировались при ИЛГ и ЛАГ-ССД, что может отражать более раннее и выраженное развитие правожелудочковой недостаточности в этих группах. Жалобы на сердцебиение, как проявление компенсаторной тахикардии или аритмий, чаще беспокоило пациентов с ЛАГ-ССД, что вероятно связано с миокардиальным фиброзом, как одно из проявлений ССД [115-116]. Редкие симптомы (кровохарканье, асцит) встречались единично во всех группах и не имели диагностической значимости при межгрупповом сравнении.

Лабораторные данные подтвердили этиологическую неоднородность сравниваемых групп. Выявлена статистически значимая разница в уровнях гемоглобина. Несмотря на соответствие медиан референсным значениям, наиболее низкие показатели гемоглобина отмечались в группе ЛАГ-ССД. При системном склеродермии анемия часто носит воспалительный или аутоиммунный характер, а также связана со склеротическим поражением слизистой ЖКТ [115-117].

Специфичным маркером портоЛГ выступила тромбоцитопения. Статистически значимое снижение уровня тромбоцитов в группе портоЛГ по сравнению со всеми остальными группами закономерно и объясняется, что одним из наиболее частых гематологических осложнений у пациентов с прогрессирующими хроническими заболеваниями печени является тромбоцитопения, которая часто наблюдается как при компенсированном, так и при декомпенсированном ЦП [118-119].

Печеночный профиль также подтвердил нозологическую специфику. У пациентов с портоЛГ ожидаемо выявлены более высокие уровни общего билирубина по сравнению с другими группами ЛГ. Аналогичная тенденция прослеживалась и для уровня АСТ, что также согласуется с данными, что при ЦП активность АСТ чаще выше активности АЛТ [118].

Примечательным фактом является то, что несмотря на повышенный уровень NT-proBNP во всех группах, статистически значимых различий между группами не выявлено, что сопоставимо с данными отечественного регистра [111]. Это может свидетельствовать о том, что к моменту первичной госпитализации все пациенты, независимо от этиологии ЛГ, в среднем имели сопоставимую степень декомпенсации СН.

Несмотря на отсутствие значимой динамики между медианами дистанции ТШХ, среди пациентов исследуемых групп выявлена достоверная разница в функциональном статусе. Обнаруженные различия в ФК могут быть обусловлены возрастными характеристиками когорт, так вероятно высокий ФК у пациентов с ИЛГ связан с их меньшим средним возрастом. В свою очередь, доминирование III ФК в группах портоЛГ и ХТЭЛГ полностью соответствует распределению функциональных классов, представленному в российских и зарубежных регистрах [89-90,111,120-122].

В отличие от неинвазивных методов, инвазивная оценка центральной гемодинамики позволила выявить ряд статистически значимых различий, характеризующих патофизиологические особенности каждой группы. Наиболее тяжелые гемодинамические нарушения зарегистрированы в группе ИЛГ. У этих пациентов отмечались максимальные значения срДЛА и СДЛА, в то время как данные портоЛГ были сопоставимы с результатами ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ. Однако самый низкий уровень медиан ЛСС зафиксирован именно в группе портоЛГ.

Интересные данные получены при анализе ДЗЛА. Достоверно более высокие значения ДЗЛА зафиксированы в группах портоЛГ и ЛАГ-ССД (по 10±3 мм рт. ст.). Хотя все средние значения остаются в пределах, характерных для прекапиллярной ЛГ, данная тенденция может отражать наличие скрытого вклада посткапиллярного компонента у пациентов с ПГ и ССД, что может быть связано с периферической артериальной вазодилатацией при гепатопульмональном синдроме у пациентов с ПГ [4, 118] и осложнениями различных форм ССД [116].

Одним из примечательных результатов статистического анализа УЗИ ОБП между группами ЛГ стало выявление достоверных различий в размерах печени.

Прогнозируемо наиболее гетерогенная картина наблюдалась в группе портоЛГ, где у 40% пациентов были зафиксированы увеличенные размеры печени, а у 30% — уменьшение органа за счет правой доли. Известно, что гепатомегалия на УЗИ определяется на ранних стадиях хронического прогрессирующего заболевания печени, а уменьшение соответствует поздним стадиям цирроза [91]. В остальных четырех группах, подобных изменений не наблюдалось, что подтверждает вторичный характер гепатомегалии в этих случаях, связанный преимущественно с венозным застоем на фоне ПЖ СН [68,123].

Закономерным продолжением анализа была оценка размеров селезенки. Статистически значимые различия подтверждают, что увеличение селезенки не является общим признаком всех форм ЛГ. Наиболее часто спленомегалия или спленэктомия в анамнезе были зарегистрированы именно в группе портоЛГ. Известно, что спленомегалия возникает на фоне нарушения оттока крови в систему ВВ и является одним из диагностических признаком ПГ [118]. В остальных группах доля пациентов с увеличенной селезенкой составила от 5% до 15%, что согласуется с литературными данными о ее возможном развитии при выраженной ПЖ СН , что обусловлено нарушением оттока крови из селезеночной вены, так и иммунными взаимодействиями между сердцем и селезенкой [92].

Также особенностью группы портоЛГ является выявление достоверных различий в архитектонике сосудистого русла печени, связь этого признака с этиологией ЛГ также оценивалась как средняя. У пациентов с первичным заболеванием печени выявлены естественные порто-кавальные шунты, включающие реканализацию околопупочной вены и спленоренальный шунт, что представляет собой компенсаторный механизм в условиях ПГ. Развитие порто-кавальных коллатералей представляет собой адаптивную реакцию сосудистой системы на повышение портального давления, реализующуюся либо за счет функционирования существующих анастомозов, либо посредством ангиогенеза с формированием новых сосудистых структур. Формирование коллатерального кровообращения способствует снижению портальной гипертензии, уменьшению

нагрузки на миокард и ограничению поступления кишечных токсинов в системный кровоток [93-94].

Мальформация Абернети — это врожденная патология порто-кавального кровотока, при которой большая часть кишечной и селезеночной венозной крови обходит ВВ и печень, стекая непосредственно в системные вены через аномальные пути сообщения. Влияние портосистемных шунтов на легочный кровоток всегда рассматривалось как важная составляющая патогенеза портоЛГ [83].

«В 2020 году в журнале Gepatology было опубликовано обсервационное многоцентровое международное исследование, в котором были проанализированы клинические случаи 66 пациентов. Средний возраст на момент окончания наблюдения составил 30 лет. Из десяти симптомных пациентов у восьми выявлена ЛГ. При этом именно клинические проявления ЛГ привели пациентов на обследование, где была обнаружена мальформация Абернети. По данным КПОС, среднее давление в легочной артерии у этих пациентов составило 46,5±5,3 мм рт. ст. Из девятнадцати, прицельно обследованных бессимптомных пациентов, легочная гипертензия выявлена у двух пациентов. Семь из 10 пациентов с ЛГ оставались стабильными на фоне специфического лечения (медиана периода наблюдения 7,5 лет). Другим 3 пациентам выполнено закрытие шунта, у двух из них отмечено явное клиническое улучшение (у одного подтвержденное КПОС), что позволило прекратить медикаментозное лечение» [83,124].

Долгое время мальформация Абернети рассматривалась изолировано от портоЛГ. Согласно С. Зилбернаглю и Ф. Лангу при уменьшении площади поперечного сечения сосудистого русла печени давление в ВВ возрастает, возникает ПГ [125]. В исследовании H. Yonemitsu и соавторов пациенту с мальформацией Абернети 2 типа выполнена КТ-портография во время баллонной окклюзии шунта, по результатам которой выявлены гипоплазированные воротная вена и ее ветви. Предположительно, висцеральное венозное шунтирование в НПВ приводит к резкому снижению кровотока нормально развитой ВВ и ее ветвей и в конечном итоге к их гипопластическому состоянию, то есть к уменьшению поперечного сечения сосудистого русла печени [83, 126].

Однако «согласно Lambert V. и соавторам портоЛГ определялся по трем характерным признакам: 1) заболевание печени, приводящее к портосистемному шунтированию; 2) плексогенная легочная артериопатия; 3) и, как результат, ЛАГ» [83]. Все эти признаки встречаются и у пациентов с этой мальформацией, отличает их только исходное наличие порто-кавального шунтирования без первичного заболевания печени [83,95].

Исходя из полученных данных, портоЛГ представляет собой уникальный фенотип ЛГ, характеризующийся специфическими гематологическими и печеночными маркерами, а также гемодинамическими особенностями, что диктует необходимость персонализированного подхода к ведению этой категории больных.

В ходе анализа взаимосвязи этиологии легочной гипертензии с показателями эластографии печени были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,013$). Закономерно наиболее высокие значения жесткости паренхимы печени наблюдались в группе пациентов с портоЛГ, где медиана жесткости составила 12,52 кПа. Данный показатель оказался значимо выше не только по сравнению с группой ИЛГ, но и относительно других форм заболевания. В группах ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД значения жесткости были сопоставимы между собой и составили 7,53кПа и 6,97кПа соответственно. Полученные результаты подтверждают, что повышенная жесткость печени при портоЛГ в первую очередь обусловлено наличием хронического компенсированного заболевания печени, тогда как при других этиологических формах ЛГ изменения эластограммы выражены в меньшей степени.

При оценке влияния характера ПКК на жесткость ткани печени наблюдалась тенденция к статистически значимым различиям ($p = 0,055$). Наиболее высокие значения жесткости были зафиксированы в подгруппе пациентов с реверсией S-волны — 11,5 кПа с межквартильным размахом от 10,7 до 12,52 кПа, что существенно превышало показатели в группах с другими типами кровотока, где медиана жесткости не превышала 7,68 кПа. Дополнительно был проведен корреляционный анализ взаимосвязи срДПП и ЖП, установлена умеренная прямая корреляция.

Исследовательская команда со главе с G. Millonig выявила, что повышение жесткости ткани печени напрямую связано с ЦВД. Они использовали модели свиней, которым был выполнен поэтапный зажим верхней и нижней полой вен, ВВ и печеночной артерии, при этом линейным образом фиксировалось увеличение жесткости печени. Это говорит о том, что ЖП может быть суррогатным маркером застойной гепатопатии у пациентов с СН [51, 71].

В другом исследовании по руководством A. Demirtas было выявлено, что среднее ДПП тесно связано со значением ЖП, диаметром НПВ на вдохе и уровнем NT-proBNP. Установлено, что значение ЖП и диаметр НПВ на вдохе позволяют выявлять пациентов со средним ДПП > 5 мм рт. ст. и > 10 мм рт. ст. При пороговом значении ЖП, равном 7 кПа, было выявлено, что среднее ДПП > 10 мм рт. ст. определяется с чувствительностью 89,6% и специфичностью 87,5% [127].

Taniguchi T. и соавторы обнаружили, что ЖП сильно коррелирует с ЦВД, инвазивно измеренным у пациентов с СН. Точность, чувствительность и специфичность ЖП ≥10,6 кПа для обнаружения повышенного ЦВД>10 мм рт.ст. была 0,90, 0,85 и 0,93 соответственно. Они пришли к выводу, что ЖП может быть точным неинвазивным диагностическим методом для оценки ЦВД у пациентов с СН [51, 128].

Важной задачей исследования явился анализ влияния ЛАГ-специфической терапии на показатели порто-кавального печеночного кровотока у пациентов с ЛГ различной этиологии. В ходе нашего исследования проведен анализ клинического, функционального и гемодинамического статуса пациентов через 6 месяцев на фоне различных схем ЛАГ-специфической терапии. Наибольшее разнообразие терапевтических режимов зафиксировано в группе ИЛГ. У пациентов данной когорты применялись различные режимы лечения — от монотерапии до трехкомпонентных комбинаций, что согласуется с современными рекомендациями, допускающими как стартовую монотерапию у пациентов низкого риска, так и интенсивные комбинированные режимы при более тяжелом течении [1,3-4]. В группах ИЛГ и ЛАГ-ССД преобладала двухкомпонентная терапия (45%

и 55% соответственно), причем в группе ЛАГ-ССД наиболее часто использовалась комбинация мацитентана с селексипагом (20%).

Принципиально иная картина наблюдалась в группах портоЛГ и ХТЭЛГ. В этих когортах доминирующей стратегией являлась монотерапия, применявшаяся в 85% и 75% случаев соответственно. В настоящем исследовании препаратом выбора у пациентов с портоЛГ являлся силденафил (45%), что коррелируют с результатами международных регистров REVEAL и испанским REHAP, согласно которым пациентам с портоЛГ зачастую предпочитают назначать монотерапию ингибиторами ФДЭ-5 типа ввиду их благоприятного профиля и безопасности в отношении гепатотоксичности [4, 90,109,129].

В группе ХТЭЛГ чаще назначался риоцигуат (40%), что логично согласуется с актуальными клиническими рекомендациями [1,3-4] при этом силденафил также широко применялся (35%), комбинированные режимы назначались существенно реже, что вероятно связано с планируемым проведением эндоваскулярного лечения.

Трехкомпонентная терапия наиболее часто применялась в группе ЛАГ-ССД (20%). Пациенты, которым было назначено сразу три ЛАГ-специфических препарата, изначально имели наиболее тяжелое течение заболевания — у них в 2,2 раза выше был уровень NT-proBNP, ниже СИ (1,8 л/мин/м²), на 50% выше ЛСС и на 24% меньше дистанция ТШХ по сравнению с группами моно- и двойной терапии. Это подтверждает, что выбор более интенсивного режима был обусловлен исходной клинической тяжестью.

Через полгода лечения во всех группах отмечалось улучшение клинических и гемодинамических параметров, однако выраженность эффекта напрямую зависела от количества компонентов терапии. Наиболее значительная положительная динамика наблюдалась в группе тройной терапии: здесь зафиксировано максимальное снижение NT-proBNP, наиболее выраженный прирост СИ и SvO_2, а также лучшее уменьшение ЛСС и жесткости печени. Промежуточные результаты демонстрировала группа двойной терапии, тогда как наименьшие сдвиги отмечались при монотерапии. Исключением стал тест с 6-

минутной ходьбой, где лидировала двойная комбинация, тогда как в группе тройной терапии прирост оказался минимальным, что более вероятно связано с исходными различиями пациентов и небольшим объемом выборки в группе тройной ЛАГ-специфической терапии (n=6).

Особый интерес представляет анализ динамики паттернов ПКК. В группе пациентов, получавших монотерапию, зарегистрировано статистически значимое перераспределение частоты встречаемости паттернов кровотока, характеризующееся увеличением доли лиц с наименее выраженными нарушениями и сокращением наиболее тяжелых категорий. В группах двух- и трехкомпонентной терапии статистически значимых изменений в динамике изменений ПКК за 6 месяцев не выявлено. Однако в этих группах наблюдались разнонаправленные тенденции. Так, при двухкомпонентной терапии произошло существенное сокращение доли наиболее тяжелого паттерна. А в группе трехкомпонентной терапии, динамика отмечается только в группах без выраженных изменений ПКК, в сторону увеличения доли пациентов с явлением демпфирования КК. Слабая динамика в группах комбинированной терапии можно объяснить несколькими факторами: исходно более тяжелыми морфофункциональными нарушениями, для коррекции которых требуется больше времени; отсутствием прямого влияния ЛАГ-специфических препаратов на преднагрузку правого желудочка и венозный кровоток печени; а также весомым ограничением - малым объемом выборки в подгруппе тройной терапии.

Учитывая двойственность полученных результатов, в ходе исследования дополнительно проведен сравнительный анализ изменений ПКК у пациентов с ≥3 и <3 критериев клинического улучшения на фоне 6-месячного приема ЛАГ-специфической терапии. Исходные характеристики ППК у полученных групп были сопоставимы. Однако через 6 месяцев терапии были выявлены статистически значимые межгрупповые различия в распределении показателей кровотока ($p = 0,041$). При этом значимая положительная динамика допплерографических параметров зафиксирована только в группе пациентов, достигших 3 и более критериев клинического улучшения ($p = 0,025$), тогда как у пациентов с

недостаточным ответом на терапию (менее 3 факторов) значимых изменений не отмечено (p = 0,222). Полученные результаты демонстрируют, что регресс патологических допплерографических паттернов ПКК, в частности элиминация реверсивно-пульсативного типа в этой группе пациентов (снижение с 12,9% до 0%), сопряжен с достижением целевых клинико-гемодинамических параметров. Данное наблюдение позволяет рассматривать положительную динамику ПКК в качестве дополнительного УЗИ-предиктора ответа на ЛАГ-специфическую терапию.

Полученная нами корреляция паттернов портального кровотока и жесткости печени с гемодинамическими показателями при прекапиллярной ЛГ согласуется с данными A. Demirtas [127] и T. Taniguchi [128] о взаимосвязи центрального венозного давления и эластографических параметров, а также с результатами J.T. Hu и соавторами [103], показавшими, что пульсация портальной вены >40% ассоциирована с давлением в правом предсердии >10 мм рт. ст. В работе M. Murayama [130] отмечена корреляция снижения ИФСН (<55%) с повышением давления в ПП, однако при выраженной жесткости печени достоверность была ограничена.

Нами разработана балльная модель, включающая три неинвазивных критерия (ИП портального кровотока >50%, жесткость печени >8,0 кПа, ИФСН <50%), которая продемонстрировала высокую диагностическую точность в прогнозировании срДПП >10 мм рт. ст. у пациентов с ЛГ (чувствительность 84,6%, специфичность 90,5%). Пороговое значение суммы баллов ≥2 позволяет надежно идентифицировать гемодинамически значимый венозный застой. Добавление четвертого критерия (диаметр НПВ >2,0 см) повысило чувствительность до 100% и AUC, но снизило специфичность до 57,1%, что ограничивает его клиническую ценность. Предложенный трехпараметрический алгоритм является перспективным неинвазивным скрининговым инструментом, отличающимся доступностью, простотой расчета, интеграцией данных двух независимых методов исследования и малым числом входных параметров. Вместе с тем, ввиду ограниченного объема выборки (n = 55), необходима его последующая валидация на независимой когорте.

Помимо вышеперечисленного в рамках проведённого исследования была проанализирована 6-месячная общая выживаемость пациентов в зависимости от изменений ПКК. Минимальный показатель выживаемости (71,4%; 10 из 14) зафиксирован в группе пациентов с реверсией S-волны и ИП более 50%. В остальных категориях пациентов выживаемость варьировала от 94,4% до 100%. В доступной литературе нам не удалось обнаружить исследований, посвященных изучению выживаемости пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией в зависимости от допплерографической картины порто-кавального кровотока. Полученные нами результаты являются закономерными, учитывая, что для пациентов с реверсивно-пульсативным паттерном ПКК характерны наиболее высокий уровень NT-proBNP и неблагоприятные результаты по данным КПОС. Результаты выживаемости пациентов также демонстрируют необходимость анализа изменений ПКК, как дополнительного маркера тяжести состояния пациентов с прекапиллярной ЛГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При изучении особенностей порто-кавального печеночного кровотока с использованием ультразвуковой допплерографии с синхронизацией ЭКГ у больных прекапиллярной ЛГ установлена взаимосвязь допплерографических паттернов с тяжестью гемодинамических нарушений, выраженностью дисфункции правого желудочка и венозного застоя. Несмотря на этиологическую разнородность изученных групп, удалось выделить ряд общих закономерностей, свидетельствующих о единых патофизиологических механизмах, лежащих в основе прогрессирования ПЖ недостаточности.

Важным результатом стало выявление статистически достоверной низкой выживаемости пациентов с выраженными изменениями ПКК, по сравнению с другими категориями, что подтверждает ценность результатов допплерографии ПКК с синхронизацией ЭКГ у пациентов с прекапиллярной ЛГ.

Проведённое исследование позволило уточнить клинико-патофизиологические особенности портоЛГ как самостоятельного фенотипа ЛГ. Установлено, что портоЛГ характеризуется специфическим сочетанием гематологических (тромбоцитопения), биохимических (гипербилирубинемия, повышение АСТ) и гемодинамических (относительно низкое ЛСС) характеристик, что отличает её от идиопатической и других форм ЛГ.

Сравнительный анализ групп показал, что пациенты с ИЛГ были достоверно моложе, для этой группы характерны наиболее высокие значения систолического и среднего давления в ЛА, более высокий функциональный статус и минимальная коморбидность. Напротив, группы ЛАГ-ССД и ХТЭЛГ представлены пациентами более старшего возраста. Несмотря на общее преобладание женщин во всех группах, исключительно женской оказалась когорта больных с ЛАГ-ССД. Кроме того, именно в группе ХТЭЛГ наиболее часто регистрировался IV функциональный класс, а по данным КПОС у этих пациентов отмечался самый низкий уровень SvO_2.

В работе также впервые продемонстрировано, что положительная динамика допплерографических паттернов ПКК на фоне ЛАГ-специфической терапии

сопряжена с достижением клинического улучшения, что позволяет рассматривать эти изменения как дополнительный предиктор ответа на лечение.

Эластография печени может служить дополнительным маркером повышения срДПП и застойной гепатопатии. Наиболее высокие значения жесткости паренхимы печени зафиксированы в группе портоЛГ (12,52 кПа), что обусловлено хроническим прогрессирующим заболеванием печени. При оценке влияния характера порто-кавального кровотока на жесткость наиболее высокие показатели (11,5 кПа) отмечены в подгруппе с реверсивно-пульсативным типом ПКК.

Важным практическим результатом работы стала разработка балльной модели, включающей три неинвазивных критерия (ИП >50%, жесткость печени >8,0 кПа, ИСФН <50%). Данный алгоритм с высокой чувствительностью (84,6%) и специфичностью (90,5%) позволяет прогнозировать повышение давления в правом предсердии >10 мм рт. ст., что может быть использовано для скрининга и динамического наблюдения.

Полученные результаты, основанные на ограниченной выборке, требуют подтверждения на более крупных группах пациентов с более длительным периодом наблюдения, что позволит уточнить прогностическую ценность разработанных критериев, определить их роль в принятии клинических решений и оценить возможность экстраполяции предложенной модели на более широкую популяцию пациентов с прекапиллярной ЛГ.

ВЫВОДЫ

1. При анализе допплерографических параметров печеночного кровотока и показателей гемодинамического и функционального статуса у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией выявлена статистически значимая взаимосвязь между тяжестью дисфункции правого желудочка и показателями порто-кавального печеночного кровотока. Выраженная правожелудочковая недостаточность независимо от причины ЛГ приводит к сходным изменениям венозного печеночного кровотока, нивелируя исходные этиологические различия.

2. При оценке общей выживаемости пациентов с прекапиллярной ЛГ при реверсивно-пульсативном типе порто-кавального кровотока отмечаются наихудшие показатели (71,4%), 100%- выживаемость – у группы с демпфированием кавального кровотока, что соответствует выраженности дилатации правых камер сердца, значениям NT-proBNP и среднего давления в правом предсердии по данным КПОС.

3. Пациенты с портоЛГ образуют уникальную группу, для которой характерны тромбоцитопения, повышенные уровни билирубина и АСТ, значительная вариабельность размеров печени и селезенки, высокая жесткость ткани печени, а также наиболее низкие значения легочного сосудистого сопротивления по сравнению с группами ИЛГ, ХТЭЛГ и ЛАГ-ССД. При портоЛГ чаще наблюдается демпфирование кавального кровотока и формирование порто-кавальных коллатералей.

4. При оценке влияния 6-месячного приема ЛАГ-специфической терапии на показатели венозного печеночного кровотока выявлено статистически достоверное улучшение паттернов порто-кавального кровотока в группе пациентов, достигших не менее трех критериев клинического улучшения ($p = 0,025$) в отличие от группы с недостаточным ответом ($p = 0,222$).

5. Показатели эластографии печени у пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией различной этиологии достоверно коррелируют с величиной

среднего ДПП и уровнем NT-proBNP, что позволяет применять неинвазивный подход для оценки тяжести этой категории пациентов.

6. Модернизированный протокол ультразвукового исследования для оценки параметров печеночного кровотока у пациентов с прекапиллярной ЛГ, включающий три предиктора (ИП > 50%, жесткость печени > 8,0 кПа, ИФСН < 50%), показывает высокую диагностическую ценность (чувствительность 84,6% и специфичность 90,5%) в прогнозировании среднего давления в правом предсердии > 10 мм рт. ст. при катетеризации правых камер сердца.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки тяжести пациентов с прекапиллярной лёгочной гипертензией рекомендовано применение допплерографии порто-кавального кровотока с ЭКГ-синхронизацией (расчет ИП и ИФСН) в сочетании с эластографией печени для получения дополнительной информации о выраженности правожелудочковой декомпенсации.
2. Пациентам с прекапиллярной легочной гипертензией целесообразно выполнять допплерографическую оценку порто-кавального кровотока (с определением типа кровотока и индекса пульсации) на этапе верификации диагноза и повторно через 6 месяцев ЛАГ-специфической терапии для объективизации ответа на лечение.
3. Проведение эластографии печени рекомендуется пациентам без правожелудочковой сердечной недостаточности для выявления вероятности хронического компенсированного заболевания печени и больным с наличием дисфункции правого желудочка- для дополнительной оценки выраженности застойной гепатопатии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ-аланинаминотрансфераза

АСТ- аспартатаминотрансфераза

БР ПЖ - базальный размер правого желудочка

ВОЗ - всемирная организация здравоохранения

ВПКШ- врожденные порто-кавальные шунты

ВПС - врожденный порок сердца

ГМК- гладкомышечных клеток

ДЗЛА - давление заклинивания в легочной артерии

ДЛА - давление в легочной артерии

ДПП - давление в правом предсердии

ЖП - жесткость печени

ИД- индекс демпфирования

ИЛГ- идиопатическая легочная гипертензия

ИМТ - индекс массы тела

ИП- индекс пульсации

ИФСН -индекс фракции систолического наполнения

КК- кавальный кровоток

КТИ - кардиоторакальный индекс

КПОС - катетеризация правых камер сердца

ЛАГ- легочная артериальная гипертензия

ЛАГ-СЗСТ – легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системным заболеванием соединительной ткани

ЛАГ-ССД - легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией

ЛГ- легочная гипертензия

ЛЖ - левый желудочек

ЛСС - легочное сосудистое сопротивление

мм рт. ст.-миллиметры ртутного столба

мм вод. ст.-миллиметры водяного столба

НПВ- нижняя полая вена

ОПП - острое почечное повреждение

ОФП - острая фармакологическая проба

ПЖ - правый желудочек

ПЖ СН - правожелудочковая сердечная недостаточность

ПК - портальный кровоток

ПКК - порто-кавальный кровоток

ПортоЛГ- портолегочная гипертензия

РКИ- рандомизированное клиническое исследование

СВ- сердечный выброс

СИ- сердечным индекс

СН - сердечная недостаточность

ССД- системная склеродермия

срДЛА- среднее давление в легочной артерии

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УЗИ - ультразвуковое исследование

ХБП - хроническая болезнь почек

ХТЭЛГ- хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦВД - центральное венозное давление

ЦП - цирроз печени

ЭхоКГ - эхокардиография

SvO_2- сатурация смешанной венозной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Humbert M. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / M. Humbert, G. Kovacs, M.M. Hoeper [et al.] // European Heart Journal. – 2022. – Vol. 43. – № 38. – P. 3618-3731.
2. Kovacs, G. Definition, classification and diagnosis of pulmonary hypertension / G. Kovacs, S. Bartolome, C.P. Denton [et al.] // European Respiratory Journal. – 2024. – Vol. 64. – № 4. – P. 2401324.
3. Чазова, И.Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, А.А. Шмальц [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2024. – № 1. – С. 6–85.
4. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024 / С.Н. Авдеев, О.Л. Барбараш, З.С. Валиева [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2024. – Т. 29. – № 11. – С. 6161.
5. Барковская, М.К. Особенности портокавального кровотока у пациентов с легочной артериальной гипертензией / М.К. Барковская, В.В. Кушнир, Т.В. Мартынюк // Российский кардиологический журнал. – 2025. – Т. 30. – № 2S. – С. 6443.
6. Берестень, Н. Кардиосовместимая доплерография кавального кровообращения печени / Н. Берестень, С. Романов, Л. Барвиченко [и др.] // SonoAce International. – 2003. – № 9 (11). – С. 38–47.
7. Берестень, Н.Ф. Кардиосовместимая доплерография портального кровообращения печени / Н.Ф. Берестень, О.Н. Нельга // SonoAce International. – 2001. – № 9. – С. 81–93.
8. Beaubien-Souligny, W. Alterations in portal vein flow and intrarenal venous flow are associated with acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective observational cohort study / W. Beaubien-Souligny, A. Benkreira, P. Robillard [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2018. – Vol. 7. – № 19. – P. e009961.

9. Beaubien-Souligny, W. Quantifying systemic congestion with Point-Of-Care ultrasound: development of the venous excess ultrasound grading system / W. Beaubien-Souligny, P. Rola, K. Haycock [et al.] // The Ultrasound Journal. – 2020. – Vol. 12. – P. 16.

10. Simonneau, G. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau, D. Montani, D.S. Celermajer [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 1801913.

11. Savarese, G. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials / G. Savarese, S. Paolillo, P. Costanzo [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Vol. 60. – P. 1192–1200.

12. Gabler, N.B. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials / N.B. Gabler, B. French, B.L. Strom [et al.] // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 349–356.

13. Hoeper, M.M. Idiopathic pulmonary arterial hypertension phenotypes determined by cluster analysis from the COMPERA registry / M.M. Hoeper, C. Pausch, E. Grünig [et al.] // Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2020. – Vol. 39. – № 12. – P. 1435–1444.

14. Барковская, М.К. Портрет пациента с портолегочной гипертензией / М.К. Барковская, В.В. Кушнир, З.С. Валиева, Т.В. Мартынюк // Евразийский кардиологический журнал. – 2025. – № 2. – С. 52–57.

15. 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. – Т. 91. – № 1. – С. 25–31.

16. Hernández, M. Portopulmonary hypertension: Success with combined medical treatment / M. Hernández, V. Esteban, P. Ruiz [et al.] // Respirology Case Reports. – 2023. – Vol. 11. – № 4. – P. e01114.

17. Чазова, И.Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020) / И.Е. Чазова, Т.В. Мартынюк, З.С. Валиева [и др.] // Евразийский Кардиологический Журнал. – 2021. – № 1. – С. 6–43.

18. Мартынюк, Т.В. Консенсус экспертов о подходах к стратификации риска и выбору терапии у пациентов с неоперабельной и резидуальной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией / Т.В. Мартынюк, И.Е. Чазова, С.Н. Авдеев [и др.] // Терапевтический архив. – 2025. – Т. 97. – № 3. – С. 279–288.

19. Liu, J. Right Ventricle Remodeling in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension / J. Liu, P. Yang, H. Tian [et al.] // Journal of Translational Internal Medicine. – 2022. – Vol. 10. – № 2. – P. 125–133.

20. Авдеев, С.Н. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020 / С.Н. Авдеев, О.Л. Барбараш, А.Е. Баутин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 12. – С. 4683

21. Simonneau, G. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension / G. Simonneau, A. Torbicki, P. Dorfmüller, N. Kim // European Respiratory Review. – 2017. – Vol. 26. – № 143. – P. 160112.

22. Wilkens, H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 / H. Wilkens, S. Konstantinides, I.M. Lang [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 272S. – P. 69–78.

23. Giangregorio, F. Assessing Venous Congestion in Acute and Chronic Heart Failure: A Review of Splanchnic, Cardiac and Pulmonary Ultrasound: Part 1: Conventional B-Mode, Colordoppler, and Vexus Protocol / F. Giangregorio, E. Centenara, S. Mazzocchi [et al.] // J. Clin. Med. – 2025. – Vol. 14. – № 22. – P. 8147.

24. Naeije, R. The physiological basis of pulmonary arterial hypertension / R. Naeije, M.J. Richter, L.J. Rubin // European Respiratory Journal. – 2022. – Vol. 59. – № 6. – P. 2102334.

25. Guignabert, C. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: current insights and future directions / C. Guignabert, J. Aman, S. Bonnet [et al.] // European Respiratory Journal. – 2024. – Vol. 64. – № 4. – P. 2401095

26. Westöö, C. Distinct types of plexiform lesions identified by synchrotron-based phase-contrast micro-CT / C. Westöö, C. Norvik, N. Peruzzi [et al.] // American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2021. – Vol. 321. – № 1. – P. L17–L28.

27. Heath, D. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease; a description of six grades of structural changes in the pulmonary arteries with special reference to congenital cardiac septal defects / D. Heath, J.E. Edwards // Circulation. – 1958. – Vol. 18. – P. 533–547.

28. Cosarderelioglu, C. Portopulmonary Hypertension and Liver Transplant: Recent Review of the Literature / C. Cosarderelioglu, A.M. Cosar, M. Gurakar [et al.] // Experimental and Clinical Transplantation. – 2016. – Vol. 14. – № 2. – P. 113–120.

29. Maehara, T. Cytotoxic CD4+ T lymphocytes may induce endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis / T. Maehara, N. Kaneko, C.A. Perugino [et al.] // Journal of Clinical Investigation. – 2020. – Vol. 130. – № 5. – P. 2451–2464.

30. Gur, C. LGR5 expressing skin fibroblasts define a major cellular hub perturbed in scleroderma / C. Gur, S.Y. Wang, F. Sheban [et al.] // Cell. – 2022. – Vol. 185. – № 8. – P. 1373–1388.e20.

31. Papadimitriou, T.I. CD7 activation regulates cytotoxicity-driven pathology in systemic sclerosis, yielding a target for selective cell depletion./ T.I. Papadimitriou, P. Singh, A. van Caam [et al.] // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2024. – Vol. 83. – № 4. – P. 488–498.

32. Humbert, M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives / M. Humbert, C. Guignabert, S. Bonnet [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 1801887.

33. Dorfmüller, P. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases / P. Dorfmüller, M. Humbert, F. Perros [et al.] // Human Pathology. – 2007. – Vol. 38. – № 6. – P. 893–902.

34. Papadimitriou, T.I. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension is characterized by a distinct peripheral T helper cell profile / T.I. Papadimitriou, J.M.J. Lemmers, A.P.M. van Caam [et al.] // Rheumatology. – 2024. – Vol. 63. – № 9. – P. 2525–2534.

35. Dupont, M. Impact of Systemic Venous Congestion in Heart Failure / M. Dupont, W. Mullens, W.H.W. Tang // Current Heart Failure Reports. – 2011. – Vol. 8. – P. 233–241.

36. Arrigo, M. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment / M. Arrigo, L.C. Huber, S. Winnik [et al.] // Cardiac Failure Review. – 2019. – Vol. 5. – № 3. – P. 140–146.

37. Bogaard, H.J. The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension / H.J. Bogaard, K. Abe, A.V. Noordegraaf, N.F. Voelkel // Chest. – 2009. – Vol. 135. – P. 794–804.

38. Brimioulle, S. Single-Beat Evaluation of Right Ventricular Contractility / S. Brimioulle, P. Wauthy, R. Naeije // Critical Care Medicine. – 2005. – Vol. 33. – № 4. – P. 917–918.

39. Borgdorff, M.A. Right ventricular failure due to chronic pressure load: What have we learned in animal models since the NIH working group statement? / M.A. Borgdorff, M.G. Dickinson, R.M. Berger, B. Bartelds // Heart Failure Reviews. – 2015. – Vol. 20. – № 4. – P. 475–491.

40. Verbrugge, F. Abdominal Contributions to Cardiorenal Dysfunction in Congestive Heart Failure / F. Verbrugge, M. Dupont, P. Steels [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – № 6. – P. 485–495.

41. Gorter, T.M. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management / T.M. Gorter, D.J. van Veldhuisen, J. Bauersachs [et al.] // European Journal of Heart Failure. – 2018. – Vol. 20. – № 1. – P. 16–37.
42. Franzon, N.H. Hepatic vein Doppler ultrasound to estimate central venous pressure in mechanically ventilated children / N.H. Franzon, L.d. Krzesinski, V.C. Lintz [et al.] // European Journal of Pediatrics. – 2024. – Vol. 183. – P. 5139–5147.
43. Guyton, A.C. Mean circulatory filling pressure measured immediately after cessation of heart pumping / A.C. Guyton, D. Polizo, G.G. Armstrong // Am. J. Physiol. – 1954. – Vol. 179. – № 2. – P. 261–267.
44. Versprille, A. Mean systemic filling pressure as a characteristic pressure for venous return / A. Versprille, J.R. Jansen // Pflugers Arch. – 1985. – Vol. 405. – № 3. – P. 226–233.
45. Guyton, A.C. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve / A.C. Guyton, A.W. Lindsey, B. Abernathy [et al.] // Am. J. Physiol. – 1957. – Vol. 189. – № 3. – P. 609–615.
46. Spiegel, R. Stressed vs. unstressed volume and its relevance to critical care practitioners / R. Spiegel // Clin. Exp. Emerg. Med. – 2016. – Vol. 3. – № 1. – P. 52–54.
47. Rosenblum, J.D. The mesenteric circulation. Anatomy and physiology / J.D. Rosenblum, C.M. Boyle, L.B. Schwartz // Surg. Clin. N. Am. – 1997. – Vol. 77. – № 2. – P. 289–306.
48. Poelzl, G. Cardiohepatic Syndrome / G. Poelzl, J. Auer // Current Heart Failure Reports. – 2015. – Vol. 12. – P. 68–78.
49. Bitker, L. Presence of Kidney Disease as an Outcome Predictor in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension / L. Bitker, F. Sens, C. Payet [et al.] // American Journal of Nephrology. – 2018. – Vol. 47. – № 2. – P. 134–143.
50. Sherlock, S. The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes / S. Sherlock // British Heart Journal. – 1951. – Vol. 13. – P. 273–293.

51. Seo, Y. Clinical implications of organ congestion in heart failure patients as assessed by ultrasonography / Y. Seo, T. Nakatsukasa, S. Sai [et al.] // Cardiovascular Diagnosis and Therapy. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 57–69

52. Rosenkranz, S. Systemic Consequences of Pulmonary Hypertension and Right-Sided Heart Failure / S. Rosenkranz, L.S. Howard, M. Gomberg-Maitland, M.M. Hoeper // Circulation. – 2020. – Vol. 141. – № 8. – P. 678–693.

53. Husain-Syed, F. Cardio-Pulmonary-Renal Interactions: A Multidisciplinary Approach / F. Husain-Syed, P. McCullough, H. Birk [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2015. – Vol. 65. – № 22. – P. 2433–2448.

54. Meche, V. Cardio-Renal Syndrome: Latest Developments in Device-Based Therapy / V. Meche, N.R. Kundnani, A. Sharma [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2024. – Vol. 13. – P. 7814.

55. Suntharalingam, J. Who should be referred to a specialist pulmonary hypertension centre - a referrer's guide / J. Suntharalingam, R.M. Ross, J. Easaw, G. Robinson, G. Coghlan // Clinical Medicine. – 2016. – Vol. 16. – № 2. – P. 135–141.

56. Симакова, М.А. Компрессия ствола левой коронарной артерии аневризмой ствола легочной артерии у пациентов с длительно существующей легочной артериальной гипертензией / М.А. Симакова, Н.В. Марукян, К.Д. Гуков, Д.А. Зверев, О.М. Моисеева // Кардиология. – 2018. – Т. 58. – № S11. – С. 22–32.

57. Kim, M.Y. Damping index of Doppler hepatic vein waveform to assess the severity of portal hypertension and response to propranolol in liver cirrhosis: a prospective nonrandomized study / M.Y. Kim, S.K. Baik, D.H. Park [et al.] // Liver International. – 2007. – Vol. 27. – № 8. – P. 1103–1110.

58. Galderisi, M. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging / M. Galderisi, B. Cosyns, T.

Edvardsen [et al.] // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2017. – Vol. 18. – № 12. – P. 1301–1310.

59. Кобалава, Ж.Д. Современные инструментальные возможности выявления и мониторирования бессимптомного застоя у пациентов с сердечной недостаточностью / Ж.Д. Кобалава, Л.В. Кохан, А.Ф. Сафарова, М.В. Вацик-Городецкая, С.А. Галочкин // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26. – № 1. – С. 4265.

60. Miglioranza, M.H. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography / M.H. Miglioranza, L. Gargani, R.T. Sant'Anna [et al.] // JACC Cardiovascular Imaging. – 2013. – Vol. 6. – № 11. – P. 1141–1151.

61. Rubio-Gracia, J. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure / J. Rubio-Gracia, B.G. Demissei, J.M. ter Maaten [et al.] // International Journal of Cardiology. – 2018. – Vol. 258. – P. 185–191.

62. Argaiz, E.R. VExUS Nexus: Bedside Assessment of Venous Congestion / E.R. Argaiz // Advances in Chronic Kidney Disease. – 2021. – Vol. 28. – № 3. – P. 252–261.

63. Soliman-Aboumarie, H. How to assess systemic venous congestion with point of care ultrasound / H. Soliman-Aboumarie, A.Y. Denault // European Heart Journal – Cardiovascular Imaging. – 2023. – Vol. 24. – № 2. – P. 177–180.

64. Зозуля, М.В. Динамическая оценка волемического статуса с помощью шкалы VExUS у пациентов после хирургической коррекции клапанных пороков сердца, осложненных острым повреждением почек: серия клинических случаев / М.В. Зозуля, А.В. Сотников, А.И. Ленькин // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2023. – Т. 27. – № 3. – С. 89–98.

65. Nakashima, M. Association between Cardiovascular Disease and Liver Disease, from a Clinically Pragmatic Perspective as a Cardiologist / M. Nakashima, K. Nakamura, T. Nishihara [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – P. 748.

66. Nakayama, R. Efficacy of shear wave elastography for assessment of liver function in patients with heart failure / R. Nakayama, Y. Takaya, K. Nakamura, N. Toh, H. Ito // ESC Heart Failure. – 2021. – Vol. 8. – № 3. – P. 1751–1758.

67. Saito, Y. Prognostic Relevance of Liver Stiffness Assessed by Transient Elastography in Patients With Acute Decompensated Heart Failure / Y. Saito, M. Kato, K. Nagashima [et al.] // Circulation Journal. – 2018. – Vol. 82. – № 7. – P. 1822–1829.

68. Giallourakis, C.C. The liver in heart failure / C.C. Giallourakis, P.M. Rosenberg, L.S. Friedman // Clinics in Liver Disease. – 2002. – Vol. 6. – № 4. – P. 947–967.

69. Dhillon, J.K. Use of liver stiffness measurements in acute decompensated heart failure: new applications of a non-invasive technique / J.K. Dhillon, M.W. Fong, T.L. Fong // ESC Heart Failure. – 2022. – Vol. 9. – № 5. – P. 2800–2807.

70. Жирков, И.И. Возможности транзиентной и двухмерной сдвиговолновой эластографии в диагностике фиброза при хронических диффузных заболеваниях печени невирусной этиологии / И.И. Жирков, А.В. Гордиенко, И.М. Павлович, В.В. Яковлев, Д.Ю. Сердюков // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2020. – № 7 (179). – С. 86–91.

71. Millonig, G. Liver stiffness is directly influenced by central venous pressure / G. Millonig, S. Friedrich, S. Adolf [et al.] // Journal of Hepatology. – 2010. – Vol. 52. – № 2. – P. 206–210.

72. Dhoble, S. Comprehensive review on novel targets and emerging therapeutic modalities for pulmonary arterial Hypertension / S. Dhoble, V. Patravale, E. Weaver, D.A. Lamprou, T. Patravale // International Journal of Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 621. – P. 121792.

73. Dasgupta, A. Soluble guanylate cyclase: A new therapeutic target for pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension / A. Dasgupta, L. Bowman, C.L. D'Arsigny, S.L. Archer // Clinical Pharmacology and Therapeutics. – 2015. – Vol. 97. – P. 88–102.

74. Galie, N. New horizons in pulmonary arterial hypertension therapies / N. Galie, A.H. Ghofrani // European Respiratory Review. – 2013. – Vol. 22. – P. 503–514.

75. Correale, M. Pathophysiology of Pulmonary Arterial Hypertension: Focus on Vascular Endothelium as a Potential Therapeutic Target / M. Correale, V. Mercurio, E.M.L. Bevere [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26. – P. 9631.

76. Galiè, N. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, R.N. Channick, R.P. Frantz [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – № 1. – P. 1801889.

77. Lajoie, A.C. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. / A.C. Lajoie, G. Lauziere, J.C. Lega [et al.] // Lancet Respiratory Medicine. – 2015. – Vol. 4. – P. 291–305.

78. Jamieson, S.W. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases / S.W. Jamieson, D.P. Kapelanski, N. Sakakibara [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. – 2003. – Vol. 76. – P. 1457–1464.

79. Kim, N.H. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension / N.H. Kim, M. Delcroix, X. Jais [et al.] // European Respiratory Journal. – 2019. – Vol. 53. – P. 1801915.

80. Cannon, J.E. Dynamic Risk Stratification of Patient Long-Term outcome After Pulmonary Endarterectomy: Results From the United Kingdom National Cohort / J.E. Cannon, L. Su, D.G. Kiely [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 133. – № 18. – P. 1761–1771.

81. Delcroix, M. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients / M. Delcroix, G. Staehler, H. Gall [et al.] // European Respiratory Journal. – 2018. – Vol. 52. – № 5. – P. 1800248.

82. Barr, R.G. Update to the Society of Radiologists in Ultrasound Liver Elastography Consensus Statement / R.G. Barr, S.R. Wilson, D. Rubens [et al.] // Radiology. – 2020. – Vol. 296. – № 2. – P. 263–274.

83. Барковская, М.К. Легочная артериальная гипертензия при нарушениях портокавальной гемодинамики. Роль ультразвуковой диагностики / М.К. Барковская, В.В. Кушнир, Т.Н. Веселова, Т.В. Мартынюк // Кардиологический вестник. – 2025. – Т. 20. – № 1. – С. 90–98.

84. McNaughton, D.A. Doppler US of the Liver Made Simple / D.A. McNaughton, M. Abu-Yousef // RadioGraphics. – 2011. – Vol. 31. – № 1. – P. 161–188.

85. Beaubien-Souligny, W. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study / W. Beaubien-Souligny, R. Eljaiek, A. Fortier [et al.] // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. – 2018. – Vol. 32. – № 4. – P. 1780–1787.

86. Sun, D.D. Hemodynamic changes of the middle hepatic vein in patients with pulmonary hypertension using echocardiography / D.D. Sun, C.J. Hou, L.J. Yuan [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10. – № 3. – P. e0121408.

87. Fadel, B.M. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension / B.M. Fadel, A. Husain, N. Alassoussi [et al.] // Echocardiography. – 2015. – Vol. 32. – № 1. – P. 170–173.

88. Antil, N. Hepatic Venous Waveform, Splenoportal and Damping Index in Liver Cirrhosis / N. Antil, B. Sureka, M.K. Mittal [et al.] // Journal of Clinical and Diagnostic Research. – 2016. – Vol. 10. – № 2. – P. TC01–TC05.

89. Sithamparanathan, S. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry / S. Sithamparanathan, A. Nair, L. Thirugnanasothy [et al.] // Journal of Heart and Lung Transplantation. – 2017. – Vol. 36. – № 7. – P. 770–779.

90. Lazaro Salvador, M. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era – results from the REHAP registry / M. Lazaro Salvador, C.A. Quezada Loaiza, L. Rodríguez Padial [et al.] // Internal Medicine Journal. – 2021. – Vol. 51. – № 3. – P. 355–365.

91. Тухбатуллин, М.Г. Особенности комплексной эхографии при портальной гипертензии: Учебно-методическое пособие / М.Г. Тухбатуллин, Д.К. Баширова, Р.Ф. Раимова. – 2001. – 23 с. (книга)

92. Tang, Y. Hypersplenism: an independent risk factor for myocardial remodeling in chronic heart failure patients / Y. Tang, W. Lu, Z. Zhang, P. Zuo, G. Ma // International Journal of Clinical and Experimental Medicine. – 2015. – Vol. 8. – № 4. – P. 5197–5206.

93. Dołowy, J. A case of a spontaneous splenorenal shunt associated with the nutcracker syndrome / J. Dołowy, A. Stoinska, M. Kuśmierska [et al.] // Polish Journal of Radiology. – 2011. – Vol. 76. – № 4. – P. 49–51.

94. Hartleb, M. Zaburzenia hemodynamiczne w obrębie krążenia układowego jako przyczyna powikłań nadciśnienia wrotnego u chorych z marskością wątroby / M. Hartleb // Medical Science Review – Hepatologia. – 2008. – Vol. 8. – P. 78–86.

95. Lambert, V. Cardiovascular disorders in patients with congenital portosystemic shunts: 23 years of experience in a tertiary referral centre / V. Lambert [et al.] // Archives of Cardiovascular Diseases. – 2021. – Vol. 114. – № 3. – P. 221–231.

96. Koratala, A. Unlocking the Potential of VExUS in Assessing Venous Congestion / A. Koratala, G. Romero-González, H. Soliman-Aboumarie [et al.] // Cardiorenal Medicine. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 350–374.

97. Zhang-An. The characteristics of hepatic venous flow velocity pattern in patients with pulmonary hypertension by pulsed Doppler echocardiography / Zhang-An, Y. Himura, T. Kumada [et al.] // Japanese Circulation Journal. – 1992. – Vol. 56. – № 4. – P. 317–324.

98. Sakoda, S. Evaluation of hepatic venous flow patterns using a pulsed Doppler technique / S. Sakoda, K. Mitsunami, M. Kinoshita // Journal of Cardiology. – 1990. – Vol. 20. – № 1. – P. 193–208.

99. Scheinfeld, M.H. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease / M.H. Scheinfeld, A. Bilali, M. Koenigsberg // RadioGraphics. – 2009. – Vol. 29. – № 7. – P. 2081–2098.

100. Kaplan, D.E. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis / D.E. Kaplan, C. Ripoll, M. Thiele [et al.] // Hepatology. – 2024. – Vol. 79. – № 5. – P. 1180–1211.

101. Bitar, Z.I. Ultrasound indicators of organ venous congestion: a narrative review / Z.I. Bitar, O.S. Maadarani, M. Bitar // Annals of Intensive Care. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 184.

102. de Franchis, R. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension / R. de Franchis, J. Bosch, G. Garcia-Tsao [et al.] (Baveno VII Faculty) // J. Hepatol. – 2022. – Vol. 76. – № 4. – P. 959–974.

103. Hu, J.T. Percentage of peak-to-peak pulsatility of portal blood flow can predict right-sided congestive heart failure / J.T. Hu, S.S. Yang, Y.C. Lai, C.Y. Shih, C.W. Chang // World Journal of Gastroenterology. – 2003. – Vol. 9. – P. 1828–1831.

104. Fouad, Y.M. Hepato-cardiac disorders / Y.M. Fouad, R. Yehia // World Journal of Hepatology. – 2014. – Vol. 6. – P. 41–54.

105. Myers, R.P. Cardiac hepatopathy: clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations / R.P. Myers, R. Cerini, R. Sayegh [et al.] // Hepatology. – 2003. – Vol. 37. – № 2. – P. 393–400.

106. El Hadi, H. Relationship between Heart Disease and Liver Disease: A Two-Way Street / H. El Hadi, A. Di Vincenzo, R. Vettor [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 9. – № 3. – P. 567.

107. Kubo, S.H. Liver function abnormalities in chronic heart failure. Influence of systemic hemodynamics / S.H. Kubo, B.A. Walter, D.H. John [et al.] // Arch. Intern. Med. – 1987. – Vol. 147. – № 7. – P. 1227–1230.

108. Morales, A. Congestive hepatopathy: the role of the radiologist in the diagnosis / A. Morales, M. Hirsch, D. Schneider, D. González // Diagnostic and Interventional Radiology. – 2020. – Vol. 26. – № 6. – P. 541–545.

109. Krowka, M.J. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry / M.J. Krowka, D.P. Miller, R.J. Barst [et al.] // Chest. – 2012. – Vol. 141. – № 4. – P. 906–915.

110. Takahashi, Y. The clinical characteristics, treatment, and survival of portopulmonary hypertension in Japan / Y. Takahashi, K. Yamamoto, S. Sakao [et al.] // BMC Pulmonary Medicine. – 2021. – Vol. 21. – P. 89.

111. Chazova, I.Y. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry / I.Y. Chazova, T.V. Martynyuk, Z.S. Valieva [et al.] // BioMed Research International. – 2020. – Vol. 2020. – P. 6836973.

112. Мазуров, В.И. Клиническая ревматология. Руководство для врачей / В.И. Мазуров (ред.). – 3-е изд. – М.: Е-ното, 2021. – 696 с.

113. Assavapokee, T. Decoding VExUS: a practical guide for excelling in point-of-care ultrasound assessment of venous congestion / T. Assavapokee, P. Rola, N. Assavapokee, A. Koratala // The Ultrasound Journal. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 48.

114. Weatherald, J. Association Between BMI and Obesity With Survival in Pulmonary Arterial Hypertension / J. Weatherald, A. Huertas, A. Boucly [et al.] // Chest. – 2018. – Vol. 154. – № 4. – P. 872–881.

115. Launay, D. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes / D. Launay, V. Sobanski, E. Hachulla [et al.] // European Respiratory Review. – 2017. – Vol. 26. – P. 170056.

116. Haque, A. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis / A. Haque, D.G. Kiely, G. Kovacs, A.A.R. Thompson, R. Condliffe // European Respiratory Review. – 2021. – Vol. 30. – № 161. – P. 210053.

117. Wielosz, E. Haematological abnormalities in systemic sclerosis / E. Wielosz, M. Majdan // Reumatologia. – 2020. – Vol. 58. – № 3. – P. 162–166.

118. Ивашкин, В.Т. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению фиброза и цирроза печени и их осложнений / В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, М.С. Жаркова [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2021. – Т. 31. – № 6. – С. 56–102.

119. Деева, Т.А. Коррекция тромбоцитопении у пациентов с циррозом печени агонистами рецептора тромбопоэтина перед плановыми хирургическими операциями или инвазивными процедурами / Т.А. Деева, М.В. Маевская, В.Т. Ивашкин // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2024. – Т. 34. – № 6. – С. 76–84.

120. Baptista, R. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry / R. Baptista, J. Meireles, A. Agapito [et al.] // BioMed Research International. – 2013. – Vol. 2013. – P. 489574.

121. Escribano-Subias, P. 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. – № 3. – P. 596–603.

122. Kramm, T. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany / T. Kramm, H. Wilkens, J. Fuge [et al.] // Clinical Research in Cardiology. – 2018. – Vol. 107. – № 7. – P. 548–553.

123. Samsky, M.D. Cardiohepatic Interactions in Heart Failure: An Overview and Clinical Implications / M.D. Samsky, C.B. Patel, T.A. DeWald [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 61. – № 24. – P. 2397–2405.

124. Baiges, A. Congenital Extrahepatic Portosystemic Shunts (Abernethy Malformation): An International Observational Study / A. Baiges, F. Turon, M. Simón-Talero [et al.] // Hepatology. – 2020. – Vol. 71. – № 2. – P. 658–669.

125. Зилбернагль, С. Клиническая патофизиология. Атлас / С. Зилбернагль, Ф. Ланг; пер. с англ. под ред. П.Ф. Литвицкого. – М.: Практическая медицина, 2019. (книга)

126. Yonemitsu, H. Congenital extrahepatic portocaval shunt associated with hepatic hyperplastic nodules in a patient with Dubin-Johnson syndrome / H. Yonemitsu, H. Mori, T. Kimura [et al.] // Abdominal Imaging. – 2000. – Vol. 25. – № 6. – P. 572–575.

127. Demirtas, A.O. Liver stiffness obtained by ElastPQ ultrasound shear wave elastography independently determines mean right atrial pressure / A.O. Demirtas,

A.S. Koc, H.E. Sumbul [et al.] // Abdominal Radiology. – 2019. – Vol. 44. – P. 3030–3039.

128. Taniguchi, T. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure / T. Taniguchi, Y. Sakata, T. Ohtani [et al.] // American Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 113. – P. 552–558.

129. Ryom, L. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0 / L. Ryom, A. Cotter, R. De Miguel [et al.] // HIV Medicine. – 2020. – Vol. 21. – P. 617–624

130. Murayama, M. Head-to-Head Comparison of Hepatic Vein and Superior Vena Cava Flow Velocity Waveform Analyses for Predicting Elevated Right Atrial Pressure/ M. Murayama, S. Kaga, A. Onoda [et al.]// Ultrasound in Medicine & Biology-2024.-Vol.50-P.1352-1360