

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

БОЦЮК ЮРІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ

УДК: 616.12-008.331.1-131-021.3 : 616.124-008.6 +616.037

ДИСЕРТАЦІЯ

**ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА БІВЕНТРИКУЛЯРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
СЕРЦЯ У ДОРΟΣЛИХ ІЗ ІДІОПАТИЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ
АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ**

Галузь знань 22 - «Охорона здоров'я»

Спеціальність 222 - «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Боцюк Юрій Анатолійович

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Сіренко Юрій Миколайович

Київ – 2024

АНОТАЦІЯ

Боцюк Ю.А. «Інтегральна оцінка бівентрикулярної дисфункції серця у дорослих із ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією» - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю «222» Медицина - Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2024.

Дисертаційна робота містить нове вирішення актуального науково-практичного завдання в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» (спеціальність 222 «Медицина») – удосконалення прогнозування перебігу та динамічного спостереження у пацієнтів хворих на ідіопатичну легеневу артеріальну гіпертензію.

Для реалізації поставлених мети і завдань було проведене відкрите проспективне порівняльне одноцентрове дослідження, в якому проаналізували дані, отримані при клінічному, інструментальному та лабораторному обстеженні 108 людей: 78 пацієнтів з ІЛАГ, 30 практично здорових людей (контрольна група).

В основну частину дослідження включено 78 пацієнтів з ІЛАГ, які спостерігались в Центрі Легеневої гіпертензії ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України на момент проведення дослідження з 2020 по 2024 рік. Зі всіх пацієнтів 65 осіб (83,3%) становили жінки, а 13 пацієнтів (16,7%) – чоловіки. Медіана середнього віку пацієнтів з ІЛАГ склала 48,00 (IQR 40,00 – 56,25) років. Всі включені у дослідження пацієнти з ІЛАГ мали негативний вазореактивний тест за даними катетеризації правих відділів серця.

Групу пацієнтів з ІЛАГ за період спостереження було розділено на 2 окремих групи: група 1 – пацієнти, що вижили за період спостереження (60 осіб); група 2 – пацієнти, що померли за період спостереження (18 осіб).

Контрольна група практично здорових людей – 30 осіб, з яких 25 (83,3%) – жінки, а 5 осіб (16,7%) – чоловіки. Медіана середнього віку у осіб контрольної групи становила 44,00 (IQR 32,75 – 63,50), $p = 0,44$.

За результатами інструментального дослідження було встановлено, що у пацієнтів з ІЛАГ у порівнянні із контрольною групою був нижчим систолічний ($p = 0,0001$), діастолічний ($p = 0,0001$) артеріальний тиск; вищим був показник ЧСС ($p = 0,02$); нижчий рівень SpO₂ ($p = 0,038$); значно менша відстань пройденої дистанції за даними тесту 6-XX ($p = 0,0001$).

Згідно лабораторних параметрів у групі пацієнтів ІЛАГ був вище у порівнянні із групою контролю: рівень гемоглобіну ($p = 0,012$); рівень креатиніну 90 ($p = 0,0001$); рівень сечової кислоти ($p = 0,0001$); рівень NT-proBNP ($p = 0,0001$). А також нижчий рівень калію крові ($p = 0,001$).

За даними трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів із групи ІЛАГ, у порівнянні із контрольною групою, були нижчими наступні показники: площа ЛП на 7,7%, індекс площі ЛП на 23,1%, КДО ЛШ на 30,0%, УО ЛШ на 27,5%, TAPSE на 26,9%, S` ПШ на 30,4%, ФЗП ПШ на 52,0%, ПГСД ВСПШ на 40,1%, ШПГСД ВСПШ на 42,7%, ПГСД ЛШ на 21,3%, ШПГСД ЛШ на 25,4%; та були вищими наступні показники: площа ПП на 76,0%, базальний розмір ПШ 33,2%, співвідношення базальних розмірів ПШ/ЛШ на 75%, тиск у ПП на 322%, розрахунковий СТЛА на 252,5%, діаметр ЛА на 75%, ІЕ в діастолу на 50%, ІК в систолу на 90%.

В залежності від клінічного перебігу у пацієнтів із ІЛАГ (група 1 та група 2) ми провели аналогічне порівняння. У групі 1 порівняно із групою 2 пацієнтів з ІЛАГ були нижчими показники: ЧСС на 6,45%, рівень натрію на

2,2%, рівень калію на 7,3%; вищими: рівень SpO₂ на 4,9%, дистанція пройдена за даними тесту 6-XX на 21,7%, рівень NT-proBNP на 57,8%.

За даними трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у групі 1 порівняно з групою 2 пацієнтів з ІЛАГ наступні показники були вищими: площа ЛП на 11%, індекс площі ЛП на 24,2%, КДО ЛШ на 11,3%, ФВ ЛШ на 10,0%, показник РАТ на 19,2%, TAPSE на 7,6%, S` ПШ на 103,8%, ФЗП ПШ на 17,8%, ПГСД ВСПШ на 15,13%, ПГСД ЛШ на 15,9%, співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА на 63,6%; а наступні показники були нижчими: співвідношення базальних розмірів ПШ/ЛШ на 15,6%, тиск у ПП 17,5%.

Порушення діастолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з ІЛАГ виявлено у 32 осіб (41,0%). Згідно клінічного перебігу захворювання встановлено, що поширеність діастолічної дисфункції лівого шлуночка у групі 1 у пацієнтів із ІЛАГ склала 35% (у 21 особи), що достовірно нижче ніж у групі 2 у пацієнтів із ІЛАГ – 61% (у 11 осіб), $p = 0,01$.

Згідно аналізу газового складу крові у групі 1 порівняно із групою 2 пацієнтів з ІЛАГ показник парціального тиску O₂ артеріальної крові був вищим на 25,9%, показник парціального тиску CO₂ артеріальної крові був вищим на 11,1%, рівень SpO₂ артеріальної крові був вищим на 4,3%, АВР за киснем була нижчою на 11,6%, показник P50 артеріальної крові був вищим на 14,2%.

З'ясовано, що за даними катетеризації правих відділів серця у пацієнтів групи 1 у порівнянні із групою 2 наступні показники були нижчими: ЧСС на 11,8%, СТЛА на 8,7%, ДТЛА на 14,9%, СерТЛА на 12,3%, тиск у ПП на 18,2%, ЛСС на 27,8%; також, наступні показники були вищими: ХОК на 21,1%, СІ на 23,9%, УВ на 10,2%, ІУРПШ на 41,72%, ІУРЛШ на 25,6%, співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ на 16,0%, НКПШ на 76,1%, НКЛШ на 28,4%, співвідношення НКПШ/НКЛШ на 88,9%, ПЛА на 42,62%.

Встановлено, що найбільш тісно пов'язаними із показниками центральної гемодинаміки були наступні показники систолічної функції ПШ: TAPSE (із ХОК, СІ, УВ, УІ, ЛСС $p < 0,01$ для всіх у групі 1; із ХОК, СІ, ЛСО $p < 0,001$ для всіх у групі 2), ПГСД ВСПШ (з ХОК, СІ, УІ, ЛСС $p < 0,05$ для всіх у групі 1; із ХОК, СІ, ЛСО $p < 0,001$ для всіх у групі 2), співвідношення TAPSE/СТЛА (із ХОК, СІ, УВ, УІ, ЛСС $p < 0,001$ для всіх у групі 1) та співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА (із ХОК, СІ, УІ, ЛСС $p < 0,05$ для всіх у групі 1; із ХОК, СІ, УВ, УІ $p < 0,05$ для всіх у групі 2).

Ми також проаналізували відносний ризик летального наслідку в пацієнтів з ІЛАГ при певних значеннях показників гемодинаміки. Нами визначено, що ризик летальності у пацієнтів збільшується у 2,9 рази при значенні ХОК $< 4,0$ л/хв; у 2,5 рази при значенні СІ $< 2,0$ л/хв/м²; у 2,9 рази при значенні ІУРПШ $< 17,0$ г·м·м²; у 2,8 рази при значенні ІУРЛШ $< 35,0$ г·м·м²; у 3,1 рази при значенні співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ $< 0,55$; у 2,2 рази при значенні НКПШ $< 2,0$ г·м; у 2,1 рази при значенні НКЛШ $< 4,5$ г·м; у 2,5 рази при значенні співвідношення НКПШ/НКЛШ $< 0,35$; у 3,4 рази при значенні ПГСД ВСПШ $> -13\%$.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, рідкісні хвороби, катетеризація правих відділів серця, серцева недостатність, системний транспорт кисню, серцевий індекс, системний кровообіг, міокард, дилатація правих відділів серця, ехокардіографія, спекл-трекінг ехокардіографія.

SUMMURY

Botsiuk. Yu. A. “Integrated assessment of biventricular heart dysfunction in adults with idiopathic pulmonary arterial hypertension” - Qualifying scientific work on manuscript rights.

Applying for the Doctor of Philosophy degree in Science 22 "Health Care" with the specialty "222" Medicine - National University of Health Care of Ukraine named after P. L. Shupyk, Kyiv, 2024.

The dissertation contains a new solution to an actual scientific and practical task in the field of knowledge 22 "Health care" (specialty 222 "Medicine") - improvement of course and dynamic forecasting observation in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH).

To implement the set goals and objectives, an open prospective comparative single-center study was conducted, in which the data obtained during the clinical, instrumental and laboratory examination of 108 people were analyzed: 78 patients with IPAH, 30 practically healthy people (control group).

The main part of the study included 78 patients with ILAH who were observed at the Center for Pulmonary Hypertension of the State University of the National Center for Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine named after Acad. M.D. Strazheska" of the National Academy of Sciences of Ukraine at the time of the study from 2020 to 2024 year. Of all patients, 65 (83.3%) were women, and 13 (16.7%) were men. The median age of patients with ILAH was 48.00 (IQR 40.00 – 56.25) years. All patients with ILAH included in the study had a negative vasoreactive test according to right heart catheterization data.

The group of patients with IPAH during the observation period was divided into 2 separate groups: group 1 – patients who survived the observation period (60 people); group 2 - patients who died during the observation period (18 people).

The control group of practically healthy people consisted of 30 people, of whom 25 (83.3%) were women, and 5 (16.7%) were men. The median age of the control group was 44.00 (IQR 32.75 – 63.50), $p = 0.44$.

According to the results of the instrumental study, it was established that in patients with IPAH compared to the control group, systolic ($p = 0.0001$), diastolic ($p = 0.0001$) blood pressure was lower; the heart rate was higher ($p = 0.02$); lower SpO₂ level ($p = 0.038$); a significantly shorter distance traveled according to the data of the 6-minutes walk test ($p = 0.0001$).

According to the laboratory parameters in the group of IPAH patients, it was higher compared to the control group: hemoglobin level ($p = 0.012$); creatinine level 90 ($p = 0.0001$); uric acid level ($p = 0.0001$); NT-proBNP level ($p = 0.0001$). As well as a lower blood potassium level ($p = 0.001$).

According to the data of transthoracic and speckle-tracking echocardiography, in patients from the IPAH group, compared to the control group, the following parameters were lower: LV area by 7.7%, LV area index by 23.1%, LV EF by 30.0%, LV SV by 27.5%, TAPSE by 26.9%, RV S_v by 30.4%, RV FAC by 52.0%, Right ventricular free wall longitudinal strain by 40.1%, Right ventricular free wall longitudinal strain rate by 42.7%, Left ventricular global longitudinal strain by 21.3%, Left ventricular global longitudinal strain rate by 25.4%; and the following indicators were higher: RA area by 76.0%, the basal size of the RV by 33.2%, the ratio of the basal diameters of the RV/LV by 75%, calculated RA pressure by 322%, the calculated PASP by 252.5%, PA diameter by 75%, eccentricity index in diastole by 50%, eccentricity index in systole by 90%.

Depending on the clinical course of patients with IPAH (group 1 and group 2), we made a similar comparison. In group 1, compared to group 2, patients with IPAH had lower indicators: heart rate by 6.45%, sodium level by 2.2%, potassium level by 7.3%; higher: SpO₂ level by 4.9%, distance covered according to the data of the 6-XX test by 21.7%, NT-proBNP level by 57.8%.

According to transthoracic and speckle-tracking echocardiography, the following parameters were higher in group 1 compared to group 2 of patients with IPAH: LA area by 11%, LA area index by 24.2%, LV EDV by 11.3%, LV EF by 10.0%, PAT by 19.2%, TAPSE by 7.6%, RV S_v by 103.8%, RV FAC by 17.8%, Right ventricular free wall longitudinal strain by 15.13%, Left ventricular global longitudinal strain by 15.9 %, Right ventricular free wall longitudinal strain/PASP ratio by 63.6%; and the following indicators were lower: the ratio of the basal diameters of the RV/LV by 15.6%, RV pressure by 17.5%.

Left ventricular diastolic dysfunction in patients with IPAH was found in 32 people (41.0%). According to the clinical course of the disease, it was established that the prevalence of diastolic dysfunction of the left ventricle in group 1 in patients with IPAH was 35% (in 21 people), which is significantly lower than in group 2 in patients with IPAH - 61% (in 11 people), $p = 0.01$.

According to the analysis of the gas composition of blood in group 1 compared to group 2 of patients with IPAH, the partial pressure of arterial blood O₂ was higher by 25.9%, the partial pressure of arterial blood CO₂ was higher by 11.1%, the SpO₂ level of arterial blood was higher by 4.3%, Arterio-venous difference for oxygen was lower by 11.6%, P₅₀ of arterial blood was higher by 14.2%.

It was found that according to the data of catheterization of the right parts of the heart in patients of group 1 compared to group 2, the following parameters were lower: heart rate by 11.8%, PASP by 8.7%, PADP by 14.9%, PAMP by 12.3%, RA pressure by 18.2%, PVR by 27.8%; also, the following indicators were higher: CO by 21.1%, CI by 23.9%, SV by 10.2%, RVSWI by 41.72%, LVSWI by 25.6%, RVSWI/LVSWI ratio by 16.0 %, RVPC by 76.1%, LVPC by 28.4%, RVPC/LVPC ratio by 88.9%, PAPI by 42.62%.

It was established that the following indicators of systolic function of the right ventricle were most closely related to the indicators of central hemodynamics:

TAPSE (with CO, CI, SV, SI, PVR $p < 0.01$ for all in group 1; with CO, CI, PVR $p < 0.001$ for all in group 2), Right ventricular free wall longitudinal strain (with CO, CI, SI, PVR $p < 0.05$ for all in group 1; with CO, CI, PVR $p < 0.001$ for all in group 2), TAPSE/PASP ratio (with CO, CI, SV, SI, PVR $p < 0.001$ for all in group 1) and the ratio of Right ventricular free wall longitudinal strain/PASP (with CO, CI, SI, PVR $p < 0.05$ for all in group 1; with CO, CI, SV, SI $p < 0.05$ for all in group 2).

We also analyzed the relative risk of death in patients with IPAH at certain values of hemodynamic indicators. We have determined that the risk of mortality in patients increases by 2.9 times with an CO value of < 4.0 l/min; 2.5 times when the CI value is < 2.0 l/min/m²; 2.9 times when the RVSWI value is < 17.0 g·m·m²; 2.8 times when the value of LVSWI < 35.0 g·m·m²; 3.1 times when the value of RVSWI/LVSWI ratio is < 0.55 ; by 2.2 times when the value of RVPC < 2.0 g·m; 2.1 times when the LVPC value is < 4.5 g·m; 2.5 times when the value of the ratio RVPC/LVPC < 0.35 ; 3.4 times when the value of right ventricular free wall longitudinal strain $> -13\%$.

Key words: pulmonary arterial hypertension, rare diseases, right heart catheterization, heart failure, systemic oxygen transport, cardiac index, systemic blood circulation, myocardium, right heart dilatation, echocardiography, speckle-tracking echocardiography.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковано основні результати дисертації:

1. Сіренко Ю.М., Живило І.О., Радченко Г.Д., Боцюк Ю.А. Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легеневу гіпертензію Частина 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню. *Український кардіологічний*

- журнал. 2021. №4. С. 9-22. Doi: 10.31928/1608-635X-2021.4.922. (Здобувач провів огляд літератури, аналіз даних, долучений до написання тексту статті та висновків).
2. Боцюк Ю.А., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2022. №1-2. С. 33-39. Doi: 10.31928/1608-635X-2022.1-2.3339. (Здобувач провів аналіз літератури, аналіз отриманих даних, спільно з керівником виконав написання та статистичний аналіз статті, підготував статтю до друку).
 3. Radchenko G.D., Botsiuk Yu.A., Sirenko Yu.M. Ventricular Function and Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Pulmonary Artery Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2022. №28 (18). P. 889-904. Doi: 10.2147/VHRM.S385536. (Здобувач провів огляд літератури, аналіз даних, провів статистичну обробку даних, долучений до написання тексту статті та висновків).
 4. Боцюк Ю.А., Сіренко Ю.М. Зміни показників гемодинаміки та транспорту кисню у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією залежно від їх виживання. *Медицина невідкладних станів*. 2024. №20 (3). С. 217-224. Doi: 10.22141/2224-0586.20.3.2024.1695. (Здобувач провів аналіз літератури, аналіз отриманих даних, спільно з керівником виконав написання та статистичний аналіз статті, підготував статтю до друку).
 5. Management of Patients With Pulmonary Hypertension in the Military State conditions: realities and Problems”. *Ukrainian Journal of Cardiology*, vol. 31, no. 4, Aug. 2024, p. 68–77, doi:10.31928/2664-4479-2024.4.6877. (Здобувач провів огляд літератури, аналіз даних, долучений до написання тексту статті та висновків).

Опубліковані праці, що додатково відображають наукові результати дослідження:

6. Yu. Botsiuk, Yu. Sirenko. IPAH Hemodynamic indexes. Poster on 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Barcelona June 29-30/July 1, 2024. *(Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі матеріалу щодо перебігу ідіопатичної легеневої артеріальної гіпертензії, опрацюванні й узагальненні отримані данні, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конференції).*
7. G. Radchenko, Yu. Botsiuk, Yu. Sirenko. Left/Right ventricular function and arterial stiffness in patients with pulmonary artery hypertension. Poster on 7th World Symposium on Pulmonary Hypertension. Barcelona June 29-30/July 1, 2024. *(Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі матеріалу щодо перебігу ідіопатичною легеневої артеріальної гіпертензії, опрацюванні й узагальненні отримані данні, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конференції).*
8. Боцюк Ю.А., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Вивчення показників спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів з легеневою гіпертензією. // Матеріали XXII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21-24 вересня 2021 р.) Том 28, Додаток 1 2021 www.ucardioj.com.ua. *(Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі матеріалу щодо перебігу ідіопатичною легеневої артеріальної гіпертензії, опрацюванні й узагальненні отримані данні, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конференції).*
9. Боцюк Ю.А. Оцінка діастолічної функції лівого шлуночка за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. // Матеріали XXIII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 20-23 вересня 2022 р.) Том 29, Додаток 1 2022 www.ucardioj.com.ua. *(Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі матеріалу щодо перебігу ідіопатичною легеневої артеріальної гіпертензії, опрацюванні й узагальненні отримані данні, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конференції).*

10. Боцюк Ю.А., Сіренко Ю.М. Індекс укорочення лівого шлуночка при ідіопатичній легеневій артеріальній гіпертензії. // Матеріали XXIV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 19-22 вересня 2023 р.) Том 30, Додаток 1 2023 www.ucardioj.com.ua. (Дисертантом обрано тему публікації, взято участь у зборі матеріалу щодо перебігу ідіопатичною легеневої артеріальної гіпертензії, опрацюванні й узагальненні отримані данні, спільно з науковим керівником сформульовано висновки, підготовлено тези до оприлюднення на конференції).
11. Сіренко Ю.М., Рековець О.Л., Радченко Г.Д., Граніч В.М., Торбас О.О., Боцюк Ю.А., Живило І.О. Пристрій для інвазивного вимірювання величини тиску у порожнистих органах. Патент на корисну модель №151583. Зареєстровано 17.08.2022. Автор взяв участь в аналізі наукових джерел і підготовці заявки на патент.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	12
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ	14
ВСТУП	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	27
1.1 Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія – проблема та місце захворювання на даний час.....	27
1.2 Зміни судин при ідіопатичній легеневій артеріальній гіпертензії..	28
1.3 Зміни структури та функції обох шлуночків та їх ремоделювання при ІЛАГ.....	29
1.4 Роль та значення трансторакальної ехокардіографії та методики спекл-трекінг при ІЛАГ.....	30
1.5 Порухення гемодинаміки при ІЛАГ.....	33

1.6 Показники газового складу крові та кислотно-лужної рівноваги при..	38
РОЗДІЛ 2. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ОСІБ ТА МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	40
2.1 Клінічна характеристика включених обстежених осіб.....	40
2.2 Методи дослідження.....	48
2.3 Статистичний аналіз даних та результатів дослідження.....	61
РОЗДІЛ 3. ТРАНСТОРАКАЛЬНА ТА СПЕКЛ-ТРЕКІНГ ЕХОКАРДІОГРАФІЯ.....	63
3.1 Порівняльний аналіз показників трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії загальної групи пацієнтів з ІЛАГ та групи контролю...	63
3.2 Порівняльний аналіз показників трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу за період спостереження.....	73
РОЗДІЛ 4. ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОЇ ОЦІНКИ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ІЗ ПАРАМЕТРАМИ ІНВАЗИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ІЛАГ.....	81
РОЗДІЛ 5. ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ГАЗОВОГО СКЛАДУ У ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ З ІЛАГ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇХ ВИЖИВАННЯ.....	92
5.1 Дослідження показників гемодинаміка у хворих із ІЛАГ.....	92
5.2 Дослідження показників газового складу крові та транспорту кисню у хворих із ІЛАГ.....	97
РОЗДІЛ 6.ВПЛИВ ДОСЛІДЖЕНИХ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ІЛАГ НА ПРОГНОЗ.....	103
ВИСНОВКИ.....	110
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	112
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	113
ДОДАТКИ.....	22

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ,
СИМВОЛІВ ТА ТЕРМІНІВ**

ABP – артеріо-венозна різниця за вмістом кисню

BPT – вазореактивний тест

ГПД ПШ – глобальна поздовжня деформація правого шлуночка

ГПД ВСПШ – глобальна поздовжня деформація вільної стінки правого шлуночка

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ДТЛА – діастолічний тиск в легеневій артерії

ЕКГ - електрокардіографія

ЄЛА – ємність легеневої артерії

ЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія

ІМТ – індекс маси тіла

ІПЛА – індекс пульсації легеневої артерії

ІУРЛШ – індекс ударної роботи лівого шлуночка

ІУРПШ – індекс ударної роботи правого шлуночка

КПС – катетеризація правих відділів серця

ЛА – легенева артерія

ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія

ЛАГ, асоційована із ЗСТ – легенева артеріальна гіпертензія, асоційована із захворюванням сполучної тканини

ЛГ – легенева гіпертензія

ЛСС – легеневий судинний супротив

МШП – міжшлуночкова перетинка

НКЛШ – насосний коефіцієнт лівого шлуночка

НКПШ – насосний коефіцієнт правого шлуночка

НПВ – нижня порожниста вена

ОВ – одиниці Вуда

ПГСД ВСПШ – поздовжня глобальна систолічна деформація вільної стінки правого шлуночка

ПГСД ЛШ – поздовжня глобальна систолічна деформація лівого шлуночка

ПП – праве передсердя

ПТЛА – пульсовий тиск у легеневій артерії

ПШ – правий шлуночок

САТ – систолічний артеріальний тиск

СІ – серцевий індекс

СерТЛА – середній тиск в легеневій артерії

СТ-ЕхоКГ – спекл-трекінг ехокардіографія

СТЛА – систолічний тиск легеневої артерії

Тест 6-ХХ – тест із 6-хвилинною ходьбою

ТЗЛА – тиск заклинювання легеневої артерії

ТТ-ЕхоКГ – трансторакальна ехокардіографія

УВ – ударний викид

УІ – ударний індекс

ФЗП ПШ – фракційна зміна площі правого шлуночка

ХОК – хвилиний об'єм кровообігу

ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія

ЦВТ – центральний венозний тиск

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШПГСД ВСПШ – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації вільної стінки правого шлуночка

ШПГСД ЛШ – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка

ШТР – максимальна швидкість трикуспідальної регургітації

CaO₂ – вміст кисню в артеріальній крові

CvO₂ – вміст кисню у венозній крові

NO – оксид азоту

NT-proBNP – N-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

O₂ – кисень

PaCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу

PAC – час прискорення легеневої артерії

PaO₂ – парціальний тиск кисню

VO₂ – споживання кисню в спокої

S' ПШ – систолічна швидкість трикуспідального кільця зі сторони правого шлуночка

S_t – площа поверхні тіла

TAPSE - систолічна екскурсія трикуспідального кільця

ВСТУП

Актуальність теми. Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) – прогресуюче захворювання судин малого кола кровообігу, що в результаті призводить до недостатності правого шлуночка (ПШ) та смерті пацієнтів. За даними закордонних реєстрів поширеність ІЛАГ складає 15 – 50 випадків на 1 000 000 осіб дорослого населення (1, 2). 5-річна виживаність таких пацієнтів складає близько 50% (1). Реальна захворюваність та смертність на ІЛАГ в Україні невідомі.

Вазоконстрикція, тромбоз та ремоделювання стінки легневих судин ведуть до хронізації легеневої гіпертензії (ЛГ) та розвитку правошлуночкової недостатності (1). Прогноз пацієнтів з ІЛАГ значно залежить від параметрів насосної функції ПШ, таких як серцевий індекс і тиск його наповнення (3). Хронічна недостатність ПШ разом із прогресуванням ураження легеневого русла поступово вичерпує компенсаторні можливості та призводить до появи симптомів, пов'язаних із порушенням серцевого викиду та до системної гіпоперфузії (4). Порушення кровообігу у великому колі відбувається внаслідок наступних причин: (i) зменшення наповнення лівого шлуночка (ЛШ) через збільшення легеневого спротиву та дисфункції ПШ; (ii) прямий вплив несприятливого зміщення міжшлуночкової перегородки через перевантажений об'ємом і тиском ПШ; (iii) дилатований ПШ погіршує здатність ЛШ посилювати викид ПШ; (iv) підвищене напруження стінок ПШ та ЛШ веде до ішемії міокарда (3). Тобто, підсумовуючи вищесказане, порушення роботи та функції лівого шлуночка відіграє не менш важливе значення у розвитку та прогресування ІЛАГ у цієї групи пацієнтів.

Діагностичні заходи при ІЛАГ спрямовані на проведення комплексного обстеження пацієнтів. Основними завданнями є: визначення ймовірності наявності у пацієнта ЛГ з виключенням найбільш всіх причин (патологія лівих відділів серця, хронічні захворювання легеневої системи, перенесена тромбоемболія легеневої артерії, вроджені вади серця, системні

захворювання сполучної тканини та ін.). Кінцевим етапом є верифікація діагнозу ЛАГ за допомогою катетеризації правих відділів серця (КПС) (1).

Найбільш цінним неінвазивним методом діагностики ЛГ є трансторакальна ехокардіографія (ЕхоКГ). Вона дозволяє оцінити функцію правого та лівого шлуночка, також ступінь її порушення, обчислити орієнтовно систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА), виявити ознаки серцевої недостатності (випіт в перикард, дилатацію ПП та нижньої порожнистої вени та ін.). За допомогою методики спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ) можна виявити ранню дисфункцію ПШ у пацієнтів з ЛГ та нормальними стандартними систолічними параметрами ПШ (5), а також оцінити стан лівих відділів серця. Оцінка систолічної функції ЛШ у пацієнтів з ЛГ за допомогою методу дисків за Сімпсоном є недоцільною, адже сама методика передбачає розрахунок показників при нормальній геометрії ЛШ, коли усі поперечні розміри камери приблизно однакові. У пацієнтів із ЛГ відбувається порушення нормальної геометрії ЛШ внаслідок його здавлення дилатованим правим шлуночком, при цьому сама порожнина лівого шлуночка стає щілеподібною. Якщо виконувати розрахунки за методом Сімпсона, використовуючи стандартні ЕХО позиції, існує велика ймовірність помилитися в оцінці реального об'єму ЛШ у бік його зниження і, як наслідок, завищення у результаті реальної фракції викиду лівого шлуночка. А отже, оцінити реальну скоротливість ЛШ у пацієнтів із ЛГ майже не можливо. В літературі описано, що в таких випадках для визначення скоротливої функції ЛШ можна використовувати метод СТ-ЕхоКГ – оцінку деформації міокарда не залежно від його структури та геометрії, яка дозволить оцінити функцію ЛШ більш точно (5). Згідно із даними деяких досліджень (6), в результаті вираженої недостатності ПШ виникає систолічна дисфункція ЛШ, яка веде до погіршення загальної гемодинаміки та гіперперфузії всіх органів і тканин. У таких пацієнтів декомпенсація виникає швидше і у них важчий прогноз. Однак доказової

бази, яка б підтримала використання СТ-ЕхоКГ для оцінки систолічної функції ЛШ у пацієнтів із ІЛАГ не достатньо. А тому усі наукові розробки у цій галузі можна вважати перспективними.

“Золотим” стандартом оцінки легеневої гемодинаміки є КПС, що виконується в експертних центрах ЛГ після проведення всіх необхідних неінвазивних методів обстеження. Дане дослідження дозволяє визначити тиск в порожнинах серця (праве передсердя, правий шлуночок, легенева артерія), тиск заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА), хвилинний об’єм кровообігу (ХОК) / Серцевий індекс (СІ), легеневий судинний опір (ЛСО), насичення змішаної венозної крові киснем та виконання гострого вазореактивного тесту у пацієнтів з ІЛАГ.

Також, серед параметрів та показників для оцінки гемодинаміки можна використовувати індекси ударної роботи та насосні коефіцієнти обох шлуночків з їх співвідношенням, індекс пульсації легеневої артерії (ІПЛА) та ємність легеневої артерії (ЄЛА).

Патофізіологічний і прогностичний фокус останні роки був спрямований саме на правий шлуночок, і менше уваги було приділено лівому, але власне при додаванні до правошлуночкової недостатності прогресуючого ураження функції ЛШ спостерігається найбільш тяжкий перебіг захворювання. Таким чином, вивчення співвідношення функції ПШ/ЛШ, геометрії скорочення ПШ та ЛШ, а також прогностичне значення цих показників є актуальним напрямом наукових пошуків. Саме поєднання правошлуночкової недостатності із порушенням системної гемодинаміки є основною причиною розвитку незворотних процесів і смертності у таких пацієнтів. Робота та взаємодія обох шлуночків при ІЛАГ є визначальними параметрами для прогнозу у таких пацієнтів [3]. Як правило, при стабільній ІЛАГ спостерігається висока насосна функція ПШ зі частковою збереженою функцією ЛШ. Незважаючи на розвиток недостатності ПШ показники його роботи значно перевищують такі у здорових осіб, але, коли до ПШ

недостатності додається зниженням насосної функції ЛШ, то це приводить до системної гіперфузії та незворотними змінами.

В доступній літературі є тільки поодинокі роботи, присвячені цій проблемі, але в них немає власне аналізу співвідношення функції обох шлуночків. Також, кількість публікацій щодо порушення показників транспорту кисню в таких хворих у наукометричних виданнях за останні декілька років досить обмежена. Отже, основними напрямками нашої роботи було дослідження співвідношення роботи та насосної функції ПШ та ЛШ та параметрів транспорту кисню у померлих та виживших пацієнтів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами.

Дисертаційну роботу виконано на кафедрі кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (в 2024 р.) і в Державній установі “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України” (в 2020-2024 рр.) в рамках комплексних науково-дослідних робіт відділу вторинних та легеневих гіпертензій «Оцінити порушення функції правого та лівого шлуночка та їх співвідношення на фоні легеневої гіпертензії на підставі методу спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ)», термін виконання: 2020-2022 рр., реєстраційний номер: 0122U101682 та «Визначення додаткових детермінант несприятливого прогнозу та ефективності терапії у пацієнтів із легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією (ХТЕЛГ)», термін виконання: 2022-2024 рр., реєстраційний номер: 0122U202425.

Тема дисертації була затверджена на засіданні Вченої ради Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України” (протокол № 9 від 25.06.2021 року).

Мета і завдання дослідження. Метою дослідження було удосконалення діагностики порушень функції правого та лівого шлуночка, а також їх взаємозв'язок, на основі оцінки за допомогою СТ-ЕхоКГ, катетеризації правих відділів серця, показників гемодинаміки, транспорту кисню та інших методів обстеження у хворих із ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією.

Для досягнення поставленої мети в дисертаційній роботі передбачалось вирішити такі **завдання**:

1. Дослідити стандартні показники, стан скоротливої спроможності правого та лівого шлуночка за допомогою трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії.
2. Порівняти показники трансторакального та спекл-трекінг ехокардіографічного дослідження із показниками інвазивного обстеження пацієнтів з ІЛАГ. Визначити, який із показників систолічної функції ПШ, отриманий за допомогою ехокардіографії, найбільше асоціюється із функцією ПШ, отриманого за допомогою «золотого стандарту» - прямого вимірювання центральної гемодинаміки шляхом термодилуції при КПС.
3. Порівняти показники гемодинаміки (ІУРПШ, ІУРЛШ, ІУРПШ/ІУРЛШ, НКПШ, НКЛШ, НКПШ/НКЛШ, ІПЛА, ЄЛА) у пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу захворювання.
4. Дослідити показники газового складу крові і транспорту кисню у пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу захворювання.
5. Дослідити, чи мають вплив показники спекл-трекінг ехокардіографії та показники гемодинаміки на перебіг та прогноз захворювання.

Об'єкт дослідження: ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія.

Предмет дослідження: показники гемодинаміки, показники газового складу крові та транспорту кисню, показники деформації та швидкості деформації правого та лівого шлуночка у хворих на ідіопатичну легенева артеріальну гіпертензію.

Методи дослідження: клінічні; інструментальні (електрокардіографія (ЕКГ), трансторакальна ехокардіографія (ТТ-ЕхоКГ), спекл-трекінг ехокардіографія (СТ-ЕхоКГ), тест із 6-хвилинною ходьбою (тест 6-ХХ), катетеризація правих відділів серця (КПС) з дослідженням показників гемодинаміки, газовий аналіз крові, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у вирішенні завдань спостереження та діагностики у пацієнтів із ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією; оцінки параметрів трансторакального та спекл-трекінг ехокардіографічного обстеження, параметрів гемодинаміки, газового складу крові та транспорту кисню у цієї групи пацієнтів та впливу цих параметрів на прогноз.

Дисертантом уперше:

- 1) Досліджено функцію правого та лівого шлуночка за допомогою методики спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ІЛАГ).
- 2) Визначено найбільш інформативні показники систолічної функції правого шлуночка та їх взаємозв'язок із параметрами гемодинаміки у хворих з ІЛАГ, отриманими за допомогою катетеризації правих відділів серця.
- 3) Досліджено та проаналізовано показники гемодинаміки, гемодинамічні показники обох шлуночків та їх співвідношення у пацієнтів з ІЛАГ.
- 4) Досліджено та проаналізовано показники газового складу крові та транспорту кисню у пацієнтів з ІЛАГ.
- 5) Досліджено вплив показників СТ-ЕхоКГ та гемодинаміки на виживаність пацієнтів з ІЛАГ із встановленням предикторів настання летального наслідку.

Практичне значення результатів дослідження. В Україні проблема діагностика із подальшим спостереження за хворими із ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією вивчається досить мало з дуже невеликою кількістю наукових досліджень по даній тематиці. Враховуючи

досвід нашого дослідження та кількість виконаних обстежень дозволили висвітлити наші практичні результати:

- 1) Обґрунтовано доцільність проведення стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії на рутинному рівні у пацієнтів з ІЛАГ.
- 2) Визначено параметри систолічної функції правого шлуночка, що найкраще асоціюються із параметрами гемодинаміки у пацієнтів з ІЛАГ, отриманими за допомогою катетеризації правих відділів серця.
- 3) Оцінено, проаналізовано та встановлено важливість використання показників гемодинаміки роботи обох шлуночків: індекс ударної роботи правого (ІУРПШ) та лівого шлуночка (ІУРЛШ) та їх співвідношення (ІУРПШ/ІУРЛШ), насосний коефіцієнт правого (НКПШ) та лівого шлуночка (НКЛШ) та їх співвідношення (НКПШ/НКЛШ)
- 4) Визначено доцільність визначення та використання показників газового складу крові та транспорту кисню у хворих на ІЛАГ.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес.

Основні результати дослідження впроваджені в клінічну практику спеціалізованого відділення вторинних та легеневих гіпертензій Державної установи “Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України”.

Теоретичні і практичні аспекти отриманих результатів використовуються у навчальному процесі кафедри кардіології Національного університету охорони здоров’я України імені П.Л. Шупика.

Впровадження результатів дослідження в клінічну практику і навчальний процес підтверджено відповідними актами.

Особистий внесок здобувача. Усі наукові дані дисертаційної роботи є самостійною, особистою працею здобувача. Положення, які представлено на захист, отримані дисертантом самостійно.

Автор визначив актуальність роботи, самостійно виконав пошук та аналіз літературних джерел не тільки українських, а й закордонних. Дисертант сформулював мету, завдання наукової роботи, здійснив збір усіх необхідних даних, прийняв рішення про методологію досліджень. Здобувач проаналізував та склав дизайн дослідження, відібрав пацієнтів за усіма критеріями включення та виключення. Самостійно створив електронну базу даних і провів усі статистичні розрахунки. Під час проведення катетеризацій правих відділів серця самостійно проводив дослідження або асистував. Автор самостійно проаналізував та узагальнив результати. Спільно з науковим керівником підготував висновки та практичні рекомендації. Манускрипт дисертації написаний самостійно здобувачем згідно чинних вимог.

В наукових публікаціях, виконаних за темою дисертації в співавторстві, здобувачу належить самостійний вклад в обробці клінічних даних з власної електронної бази даних. Усі роботи до друку підготовлені особисто. Дисертантом не були використані ідеї співавторів публікацій (відсутній конфлікт інтересів).

Апробація результатів дослідження.

Усі результати дисертації оприлюднено на: Конкурсі молодих вчених XXII Національному конгресу кардіологів України (м. Київ, 21-24 вересня 2021 р.); конкурсі молодих вчених XXIII Національному конгресу кардіологів України (м. Київ, 20-23 вересня 2022 р.); конкурсі молодих вчених XXIV Національному конгресу кардіологів України (м. Київ, 19-22 вересня 2023 р.); конкурсі молодих вчених Стражесківські читання «Актуальні питання сучасної кардіології» (м. Київ, 1-2 березня, 2024 р.).

Попередню експертизу дисертаційної роботи проведено на фаховому семінарі за участю кафедри кардіології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика і співробітників Державної установи

“Національний науковий центр “Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України”.

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 11 наукових праць, з яких: 3 статті у наукових фахових виданнях України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора наук, кандидата наук та ступеня доктора філософії, перелік яких затверджений Міністерством освіти і науки України, одна з яких індексується в наукометричній базі Scopus, Web of Science (Q4); 1 стаття в іноземному журналі, що індексується Scopus, Web of Science (Q1), 6 тези доповідей у матеріалах конгресів і конференцій (3 в Україні і 3 за кордоном в країнах Європейської спільноти); 1 деклараційний патент.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 132 сторінках і містить анотацію, вступ, огляд літератури, клінічну характеристику пацієнтів, матеріали та методи дослідження, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел (151 найменування, з них кирилицею – 5, латиницею – 127) та додатки. Здобувач ілюстрував роботу 15 таблицями та 15 малюнками.

Розділ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.

1.1. Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія – проблема та місце захворювання на даний час

Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія (ІЛАГ) – це рідкісне захворювання серцево-судинної системи, що характеризується прогресуючим підвищенням легеневого судинного супротиву внаслідок змін та процесів ремоделювання капілярів легень і наступним підвищенням тиску в системі легеневої артерії. Найбільш характерними скаргами у пацієнтів є поява задишки при фізичному навантаженні, обмеження працездатності, відчуття серцебиття та головокружіння, що може проявлятися втратою свідомості, виникнення набряків. Діагноз ІЛАГ встановлюється методом виключення всіх можливих причин виникнення легеневої гіпертензії (ЛГ), наприклад вроджених вад серця, ураження лівих відділів серця, кардіоміопатій, захворювання легень, аутоімунних захворювань та захворювань сполучної тканини, інфекційних захворювань та інших. В класифікації ЛГ згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року (3) ІЛАГ відноситься до 1 групи та визначається як хвороба, що найбільш яскраво відображає перебіг та виникнення легеневої артеріальної гіпертензії. Згідно баз даних у окремих країнах повідомляється про поширеність ІЛАГ від 6 до 55 випадків на 1 мільйон дорослого населення (1). Вважається, що хворіють переважно молоді особи жіночої статі. В більшості європейських центрів із легеневої гіпертензії захворюваність на ІЛАГ займає близько 50-60% всіх типів ЛАГ (2, 3). Згідно іноземних джерел середній проміжок часу від появи перших симптомів та встановлення діагнозу складає близько 2 років (4). 1- та 3-річна виживаність у пацієнтів з ІЛАГ на поточний момент складає 92-95% та 73-80% відповідно. Ціль терапії ІЛАГ полягає у

сповільненні ремоделювання судин та прогресування симптомів серцевої недостатності, покращення функціонального стану та виживання хворих. Для лікування використовуються препарати специфічної терапії ІЛАГ – антагоністи ендотелінових рецепторів, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу, стимулятори розчинної гуанілатциклази, аналоги простациклінів та агоністи рецепторів простацикліну. На ряду із специфічною терапією також використовується підтримуюча терапія: антагоністи кальцію, сечогінні препарати, киснетерапія, дигоксин та інші кардіологічні засоби, рекомендації щодо зміни способу життя.

ІЛАГ залишається досить важким захворюванням у пацієнтів молодого віку, яке супроводжується поганим прогнозом. Пошук методів ранньої діагностики, лікування та покращення якості життя хворих є пріоритетом досліджень та подальших пошуків та досліджень.

1.2. Зміни судин при ідіопатичній легеневої артеріальній гіпертензії.

Ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія є прогресуючим захворюванням артеріальних судин малого кола кровообігу, що призводить до порушення балансу між їх вазоконстрикцією та вазодилатацією, місцевого тромбозу, проліферації стінок судин та їх ремоделюванням, що в кінцевому результаті призводить до підвищення легеневого судинного супротиву, а в подальшому – закритті мікроциркуляторного русла. Вазоконстрикцію легневих судин вважають раннім компонентом прогресування ІЛАГ. Порушення вазодилатації в свою чергу характеризується порушенням продукції вазодилатуючих факторів (оксид азоту (NO) та простациклінів), та паралельним збільшенням вазоконтрикторних агентів (ендотелін-1, ангіотензин-II, тромбоксан A2), що супроводжується активацією факторів проліферації структури стінки судин.

Але варто зазначити, що повністю всі механізми, що лежать в розвитку та зміні судинної стінки до кінця ще не відомі та продовжують вивчатись.

1.3. Зміни структури та функції обох шлуночків та їх ремоделювання при ІЛАГ

Наведені вище зміни судин та їх стінок ведуть до обмеження та зниження кровотоку через систему легеневої артерії, що обумовлює прогресуюче підвищення ЛСС та систолічного тиску в легеневій артерії. Підвищення післянавантаження на правий шлуночок спочатку ефективно компенсується останнім, але згодом призводить до виснаження його компенсаторних можливостей та розвитку його недостатності. Тонша стінка та форма ПШ дозволяють йому краще пристосовуватись до змін тиску і об'єму. Спочатку відбувається збільшення м'язової маси (концентрична гіпертрофія) правого шлуночка, але, зрештою при тривалому перевантаженні підвищеним тиском та об'ємом, все ж відбувається розширення його порожнини. За цих умов, збільшується напруження стінок шлуночка, що збільшує потребу в кисні та одночасно знижує перфузію кардіоміоцитів. Наступним етапом відбувається зниження скоротливої (систолічної) функції із прогресуванням правошлуночкової недостатності та дилатації його порожнини. Зниження скоротливої функції ПШ також можна пояснити рядом інших факторів, таких, як підвищення тону симпатичної нервової системи, оксидантним стресом, прозапальною імунною активацією та апоптозом кардіоміоцитів (9-10). Дилатація правого шлуночка призводить до розширення фіброзного кільця тристулкового клапана, що спричиняє або посилює виникнення вираженої недостатності тристулкового клапана; всі ці умови ведуть до подальшого збільшення перевантаження ПШ об'ємом та ще більшого розширення кільця клапана та ремоделювання порожнини.

Звичайно всі ці процеси та зміни ПШ мають відображення та вплив на роботу лівого шлуночка. Зниження систолічної функції правого шлуночка,

збільшення часу його скорочення, асинхронія в роботі обох шлуночків та зменшення ударного об'єму ПШ веде до зменшеного наповнення лівих відділів серця, зокрема, як кінцевий результат – і лівого шлуночка (11-13). Через зменшення пропускної здатності легеневої судинної системи та перевантаження об'ємом та тиском ПШ відбувається викривлення та випинання міжшлуночкової перегородки в порожнину лівого шлуночка, і зменшується наповнення порожнини ЛШ. Отже, порушення систолічної та діастолічної функції правого шлуночка сприяє зменшенню переднавантаження лівого та, в кінцевому результаті, веде до зниження серцевого викиду, через недозавантаження лівого шлуночка, і системної гіперфузії, яка спостерігається при тяжкому перебігу ІЛАГ або на термінальних стадіях захворювання. Саме зниження функції правих відділів серця призводить до початку замкнутого кола та всіх наступних негативних змін гемодинаміки, і якщо цей процес не перервати, то виникнення серцевої недостатності є незворотнім.

1.4. Роль та значення стандартної трансторакальної ехокардіографії та методики спекл-трекінг при ІЛАГ

Ехокардіографічне (ЕхоКГ) дослідження є одним із найбільш поширених та простих у застосуванні для ранньої діагностики та динамічного спостереження у пацієнтів хворих на ІЛАГ. При застосуванні ЕхоКГ досвідченим медичним персоналом, особливо у центрах ЛГ, можна отримати достатньо вичерпну та повну інформацію про стан правих та лівих відділів серця, клапанну патологію, скоротливу здатність правого і лівого шлуночків та визначити окремі гемодинамічні параметри. На етапі встановлення діагнозу, ЕхоКГ дозволяє виключити інші причини виникнення ЛГ (такі як захворювання лівих відділів, вроджені або набуті вади серця) та допомогти у встановленні діагнозу ІЛАГ. Враховуючи досить особливу геометрію ПШ та зміни міокарда при ЛГ, на даний час, не існує єдиного параметру або

критерію, який би давав інформацію про причину виникнення або інші етіологічні фактори ЛГ, та ступінь існуючих порушень. Одним із головних об'єктів при дослідженні серця за допомогою ЕхоКГ є вплив підвищеного тиску в системі ЛА на ПШ та зміни його систоло-діастолічної функції.

Так як саме систолічна функція ПШ вважається сильним предиктором прогнозу при ЛГ (5), ПШ, а саме його структура і функція, є предметом великого інтересу в різних клінічних кардіологічних дослідженнях. Метод спекл-трекінг ЕхоКГ (СТ-ЕхоКГ) є відносно новою ультразвуковою методикою дослідження впливу ЛГ на обидва шлуночки. У порівнянні із стандартним ЕхоКГ дослідженням добре ультразвукове вікно та висока якість зображення іноді є обмеженнями даної методики, як і якість ЕхоКГ в цілому.

Згідно Muraru D. та співавт. у положенні щодо використання ПГСД ПШ визначено референтні значення останнього показника вище як -20% є ненормальним. Тобто, значення ПГСД ПШ нижче -20% можна вважати нормальними (14).

Omer Prieto та співавт. показали зниження ПГСД ВСПШ у 22 хворих із різними типами ЛГ у порівнянні із такою ж групою здорових осіб: $-17,9 \pm 4,9\%$ проти $-19,9 \pm 2,1\%$. Але дослідники не знайшли кореляційного зв'язку ПГСД ВСПШ з іншими параметрами систолічної функції ПШ, отриманих за допомогою 2D-ЕхоКГ (15).

Yuman Li та співавт. після дослідження поздовжнього та поперечного стрейну ПШ у пацієнтів з ЛАГ різного ризику виявили також зниження обох параметрів у таких хворих. Також, знайдено взаємозв'язок параметру ПГСД ПШ та розвитку несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів даної групи (16).

Також, показав подібні дані мета-аналіз Golukhova E. та співавт. ПГСД ВСПШ у 1281 хворого з ЛАГ в середньому становив $-17,0 \pm 2,4\%$ проти $-24,7 \pm 2,2\%$ 251 осіб групи контролю. Додатково приріст ПГСД ВСПШ на $1,0\%$

додає збільшення ризику несприятливих наслідків або подій на 14,0% у даній категорії хворих (17).

Отже, ретельний аналіз літератури показує, що кількість хворих з ІЛАГ, включених у такі дослідження, вкрай незначна та отримані дані потребують подальших спостережень та досліджень. У переважній більшості досліджень основна роль приділялася порушенню саме систолічної функції ПШ, без будь-якого аналізу функції лівого шлуночка. Також, на даний час немає чітко визначеного показника стандартної трансторакальної ЕхоКГ або СТ-ЕхоКГ, який найбільше асоціюється із параметрами функції ПШ, отриманих при катетеризації правих відділів серця та досліджень центральної гемодинаміки.

СТ-ЕхоКГ значно ширше використовується як метод діагностики дисфункції ЛШ. При ЛАГ, перебуваючи в постійно зниженому наповненні, ЛШ втрачає свої еластичні параметри, волокна кардіоміоцитів також зменшують їх здатність до розтягнення. В таких умовах стандартні показники, що оцінюють систолічну функцію ЛШ не можуть адекватно відобразити суть процесів, які відбуваються із шлуночком при ЛГ. Перевантажений тиском ПШ може змінювати систолічну функцію ЛШ, скоріше за все опосередковано через вплив МШП та інші вищеописані механізми. В дослідженні Prieto O. та співавт. показано зниження показників сегментарної та глобальної деформації ЛШ у порівнянні із пацієнтами із ЛАГ (15). Таким чином, систолічна дисфункція ЛШ може бути присутньою у хворих на різні форми ЛАГ (19). Автоматизований механізм дослідження деформації міокарда не може розділити ліво- та правошлуночковий ефект руху МШП, що могло б допомогти для більш детального аналізу зміни показників СТ-ЕхоКГ. Саме тому в переважній більшості досліджень при аналізі систолічної функції ПШ за допомогою СТ-ЕхоКГ використовували саме вільну стінку останнього. Окремі дослідження та оглядові статті повідомляють про зниження показника ПГСД ЛШ у пацієнтів з ІЛАГ (15, 20).

1.5 Порушення гемодинаміки при ЛАГ

Легеневий кровообіг та оцінки показників гемодинаміки починається із правого шлуночка, далі проходить через легеневі артерії та їх гілки і поширюється через легеневі вени до лівих відділів серця (ліве передсердя та шлуночок). У нормі легенева гемодинаміка визначається як система із низьким тиском та опором, але за певних умов тиск у системі легеневої артерії підвищується (середній тиск в легеневій артерії >20 мм рт.ст. за даними катетеризації правих відділів серця), що в подальшому може бути діагностовано як легенева гіпертензія. В нашій роботі увага присвячена саме ІЛАГ, котра являє собою захворювання, яке не має конкретної причини та зумовлено обставинами та судинними змінами, які описані вище. Велика увага приділяється розподілу ризиків для пацієнтів з ІЛАГ, так, як основною ціллю лікування є переведення пацієнтів з групи середнього та високого ризику в групу низького ризику. Одним із найважливіших параметрів, які визначають прогноз та виживання хворих є параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки до яких можна включити показники тиску у правому передсерді (ЦВТ), ХОК, СІ та ЛСС. Додатково ми виділили окремі показники, такі, як індекс ударної роботи правого та лівого шлуночка, насосний коефіцієнт правого та лівого шлуночка, індекс пульсації легеневої артерії та ємність легеневої артерії. Ці параметри можуть надавати додаткову інформацію про особливості та зміни легеневого кровообігу, але ще не включені в рекомендації щодо клінічної практики та не затверджені в настановах. Одна із основних шкал оцінки ризику смерті у пацієнтів із ЛАГ згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 ESC/ERS Baseline Risk Score з параметрів гемодинаміки включає ЦВТ, СІ, ударний індекс, насичення венозної крові киснем (1).

СІ – це серцевий викид, який стандартизований під площу поверхні тіла пацієнта. СІ відображає насосну функцію ПШ і є одним з основних компонентів для оцінки функціонального статусу серцево-судинної системи.

Погіршення ЛАГ зазвичай, асоціюється із зростанням неможливості ПШ використовувати свою роботу в умовах більш вираженого навантаження. Цей показник є добре відомим предиктором негативної динаміки ЛАГ та внесений до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року (3). Погана виживаність, по'язана з низьким СІ (<2л/хм/м²) описана ще в перших реєстрах по ІЛАГ (25). Benza R. та співавт., McLaughlin V. та співавт. у своїх дослідженнях показали, що СІ дуже сильно асоціювався із прогнозом та виживаністю у пацієнтів із різними формами ЛАГ (27-31). Також, Wang P. Та співавт. повідомляли про відсутність динаміки значень СІ у пацієнтів з ЛАГ після корекції лікування препаратами груп простацикліну (21). Також цікавою знахідкою Khifran G. та співавт. було відсутність впливу на прогноз СІ, та при цьому - зниження насичення венозної крові киснем мало вплив. Це свідчить про те, що іноді показник СІ буває недостатнім, щоб задовольнити потребу організму в кисні (22). Щодо самого вимірювання ХОК та СІ існує чітке положення, що «золотим стандартом» є вимірювання даних параметрів згідно прямого методу Фіка, який вимагає визначення споживання кисню в спокої (VO₂) і аналізу газового складу артеріальної та венозної крові (21). Визначення попередньо показників за даними пульсової оксигенації та визначення гемоглобіну може створювати потенційні джерела помилок (21). Метод термодилуції рекомендовано 6-м Всесвітнім симпозиумом з легеневої гіпертензії у випадку, коли прямий метод Фіка недоступний або є технічні обмеження для його проведення (3, 35). Потрібні подальші технологічні розробки для пошуку найбільш точного вимірювання ХОК та СІ простим, неінвазивним і ефективним методом у пацієнтів з ЛАГ (27).

Ударний індекс (УІ) розраховується шляхом ділення УВ на Ст. Перевагою цього індексу є коригування УВ на площу поверхні тіла (37-38). УІ також досить чітко допомагає відобразити функцію ПШ у пацієнтів з ЛАГ (28). Наприклад, за даними Dardi F. Та співавт. УІ <38мл/м² асоціюється із

значно нижчим виживанням у пацієнтів із ЛАГ та проміжним ризиком (3, 39).

ЛСС – статичний гемодинамічний індекс, який розраховується шляхом ділення різниці СерТЛА та ТЗЛА до ХОК. За даними Maron В. та співавт. ЛСС також має прогностичну цінність та входить до шкали REVEAL 2,0 оцінки ризику смертності пацієнтів з ЛАГ (29, 40). Мета-аналіз із 21 дослідження, проведений Sung S. та співавт. показав, що ЛСС був незалежним предиктором несприятливих подій, зокрема загальної смертності у пацієнтів з ЛАГ (41). Рівень ЛСС $>2,2$ ОВ за даними дослідження Maron В. та співавт., Kovacs G. та співавт. і Xantouli P. та співавт. асоціювався зі смертністю від всіх причин у пацієнтів, яким проводилась катетеризація правих відділів серця; а рівень ЛСС 2,2 - 3,0 ОВ може вказувати на раннє ураження легеневих судин (42-44).

Індекс ударної роботи правого шлуночка (ІУРПШ) використовується для кількісної оцінки роботи, необхідної правому шлуночку для викиду крові протягом кожного серцевого циклу з урахуванням Ст. В розрахунку ІУРПШ до уваги береться як показник тиску, так і ударний викид правого шлуночка. Оскільки ПШ адаптується та пристосовується до підвищеного тиску в ЛА при ЛГ зберігаючи адекватний УІ, показник ІУРПШ у хворих на ЛГ значно збільшується. Напроти, з прогресуванням захворювання відбувається зменшення взаємозв'язку ЛА-ПШ і відповідно ІУРПШ зменшується. Вищеописані зміни підтверджуються дослідженнями Vonk-Noordegraaf A. та співавт. (45-46). Однак, зниження показника ІУРПШ також може вказувати на зниження тиску в системі легеневої артерії через дію специфічної терапії ЛАГ. Дія вазодилататорів призводить до зниження тиску в ЛА без значимого підвищення УІ, що достатньо ускладнює інтерпретацію ІУРПШ в такому ізольованому вигляді. Згідно досліджень Ibe T. та співавт. у пацієнтів з ХТЕЛГ та ІЛАГ рівень ІУРПШ ($<19,7$ г·м·м²) асоціювався з вищим показником смертності, обумовленою декомпенсацією серцевої

недостатності або повторними госпіталізаціями (47). Крім цього, ІУРПШ незалежно від рівня був предиктором загальної смертності у пацієнтів з ІЛАГ (47). Clapham K. та співавт. представили дослідження, де ІУРПШ був нижчим у пацієнтів із ЛАГ, асоційованою з захворюванням сполучної тканини у порівнянні з групою пацієнтів із ІЛАГ (14,5 г·м·м² проти 20,4 г·м·м²), що свідчить про особливості та внутрішню дисфункцію ПШ при ЛАГ різкої етіології (48). Рівень ІУРПШ <5,0 г·м·м² асоціюється із найгіршими наслідками (смертність, імплантація додаткових пристроїв у шлуночки для підтримки серцевого викиду або трансплантація серця) у пацієнтів з тривалою серцевою недостатністю, що проходять обстеження на предмет трансплантації серця (49).

Індекс ударної роботи лівого шлуночка (ІУРЛШ) подібний за своєю сутністю до аналогічного показника правого шлуночка (ІУРПШ), але в розрахунках використовуються середній артеріальний тиск та тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА). У хворих з ЛАГ цей індекс використовується вкрай рідко. В іноземній літературі описані випадки використання даного показника за умов ураження лівих відділів серця та клапанної патології (68-69).

На відміну від статичного показника ЛСС, показник ємності легеневої артерії (ЄЛА) виміряє артеріальну еластичність і надає інформацію про пульсове навантаження на ПШ. Згідно досліджень Tedford R. та співавт. та Lankhaar J. на ранніх стадіях ЛАГ показник ЄЛА може зменшуватись, навіть при мінімальних змінах ЛСС (58-59). Згідно досліджень Camro A. та співавт., Mahararta S. Та співавт., Gan C. та співавт. Величина ЄЛА надає інформацію про прогноз у пацієнтів з ІЛАГ та ЛАГ, асоційованою із ЗСТ (60-63). У пацієнтів з ІЛАГ 4-річна виживаність становила 100% у пацієнтів з ЄЛА >2,0 мл/мм рт. ст. і <40% у пацієнтів із ЄЛА <0,81 мл/мм рт. ст. (61). Також, у пацієнтів з ЛАГ, асоційованою із системним червоним вовчаком ЄЛА <1,39 мл/мм рт. ст. був пов'язаний із смертністю від усіх причин і клінічним погіршенням стану (64). У пацієнтів з ЛГ та захворюванням лівих відділів

серця, ЄЛА <1,1 мл/мм рт. ст. був кращим предиктором смертності ніж ЛСС за даними Al-Naamani та співавт. (65). Якщо говорити про дослідження, де вивчався вплив лікування на перебіг ЛАГ, то у роботі Khan A. та співавт. пероральний простациклін призводив до покращення ЄЛА у пацієнтів з ЛАГ, оскільки показник ЄЛА підвищувався із 1,5 мл/мм рт. ст. до 1,9 мл/мм рт. ст. через 24 тижні на фоні лікування (66). Балонна ангіопластика покращувала ЄЛА у пацієнтів з ХТЕЛГ із 1,03 мл/мм рт.ст. до 1,64 мл/мм рт. ст. згідно даних Akaslan D. та співавт. (67).

Індекс пульсації легеневої артерії (ІПЛА) є непрямим показником функції ПШ і є співвідношенням пульсового тиску в легеневій артерії (ПТЛА) та ЦВТ. ІПЛА відображає адаптивну реакцію ПШ на збільшення післянавантаження (взаємозв'язок ПШ та ЛА), що за даними робіт Mazimba S. та співавт. та Bernardo R. та спіавт. в результаті асоціюється з прогнозом та виживанням (50-51). Виходячи з вищеописаних формул $ПТЛА = УВ/ЄЛА$; на значення ПТЛА впливають зміни УВ. При ІЛАГ, коли УВ ще збережений, але наявне підвищення ЛСС, ПТЛА може не точно відобразити тяжкість захворювання і, отже, ІПЛА буде вищим при ІЛАГ, ніж при інших станах. За умови прогресування ЛАГ, що проявляється зниженням УВ і збільшенням ЦВТ – значення ІПЛА буде нижчим. ІПЛА вперше описаний в 2012 році у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда правого шлуночка, потім його використовували при серцевій недостатності на пізніх стадіях, кардіогенному шоці, для оцінки доцільності встановлення додаткових допоміжних пристроїв лівого шлуночка, трансплантації серця та ЛАГ (52-56). Згідно досліджень Lim Y. та співавт. при ЛАГ низький ІПЛА (<5,3) на момент встановлення діагнозу асоціювався із старшим віком, вищим СерТЛА і вищою смертністю (57). В іншому дослідженні, за даними Mazimba S. та співавт., пацієнти із низьким ІПЛА (медіана 5,8) мали гіршу виживаність (50).

Насосні коефіцієнти правого (НКПШ) та лівого шлуночка (НКЛШ) залежать від ІУРПШ і ІУРЛШ відповідно, додатково беруть до своїх

обрахунків тиск у правому передсерді (ЦВТ) та ТЗЛА. Даних щодо цих коефіцієнтів у хворих з ІЛАГ у доступній літературі нами не знайдено.

1.6 Показники газового складу крові та кислотно-лужної рівноваги

Порушення газового складу крові у пацієнтів з ЛАГ - це досить часта та типова ситуація в клінічній практиці; часто ці порушення зазвичай можуть бути вираженими у виді гіпоксемії та гіпокапнії (3). Зниження перфузії може провокувати збільшення легеневої вентиляції при ЛАГ (70-71). Окремі дослідження показали, що неефективна вентиляція легень у пацієнтів із ЛАГ асоціюється з поганим прогнозом (72-75). За даними Ноерер М. та співавт. гіпокапнія в стані спокою може відображати посилення вентиляції і відображає більш тяжкий прогноз пацієнтів із ІЛАГ (76). Показники газового складу крові потрібно оцінювати та порівнювати із показниками центральної та легеневої гемодинаміки. Рівень парціального тиску вуглекислого газу (P_aCO_2) згідно газового аналізу крові оцінений в багатьох дослідженнях в яких показано, що P_aCO_2 достовірно корелював із гемодинамічними параметрами (СІ, ТЗЛА, ЛСС, тиском у ПП, СерТЛА) (113). Також, є певні пограничні значення P_aCO_2 , які асоціюються із більш гіршим прогнозом (113).

Як ми описували раніше, гіпервентиляція у стані спокою є частим явищем у пацієнтів з ІЛАГ. Гіпоксемія та зниження рівнів парціального тиску O_2 не завжди присутня, але іноді є супутнім станом у хворих з ІЛАГ. В дослідженні Suda R. та співавт. показано, що низький ХОК та СІ призводить до зниженого рівня парціального тиску кисню в артеріальній крові (P_aO_2) та потреби в використанні оксигенотерапії (114).

Виходячи із частого розвитку гіпоксемії у хворих на ІЛАГ, вміст кисню в артеріальній (CaO_2) та венозній (CvO_2) крові також може динамічно змінюватись у пацієнтів з ІЛАГ. За допомогою вмісту кисню в обох видах крові можливе визначення артеріовенозної різниці (АВР). Досліджень цього

параметру із залученням хворих з ІЛАГ в доступних джерелах літератури нами не знайдено. Але визначення вищеописаних показників у різних груп хворих із ЛАГ досліджувалось у відділі вторинних і легеневих гіпертензій Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска, згідно цих даних АВР була найбільшою у групі ЛАГ, асоційованою з ВІЛ, а найменшою – ЛАГ, асоційована із портальною гіпертензією (115).

У пацієнтів з ІЛАГ та достатньо тривалим перебігом захворювання через правошлуночкову недостатність виникає поступове прогресуюче зниження серцевого викиду. В свою чергу це веде до застійних явищ у великому колі кровообігу. В нормі звичайні та високі швидкості току крові зменшують час перебування останньої на рівні тканин, що відповідно визначає зменшену екстракцію кисню тканинами. Змішана венозна кров в такому випадку має більш високе насичення киснем (SvO_2), результатом чого є не підвищений, тобто нормальний, показник АВР. Якщо ж ми говоримо про венозний застій і знижені швидкісні параметри крові, то тканини організму поглинають та «екстрагують» більшу кількість кисню, і, таким чином знижують насичення венозної крові киснем: значення АВР в такому випадку буде більше від норми. Окремі джерела повідомляють про використання АВР як предиктора зміни та динамічного спостереження за серцевим викидом у пацієнтів після кардіохірургічних втручань (116-117). Інформації та досліджень із пацієнтами ІЛАГ та визначенням їх АВР за останні роки в доступній літературі нами не знайдено.

РОЗДІЛ 2.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖУВАНИХ ОСІБ ТА МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.

2.1 Клінічна характеристика включених обстежених осіб

У дослідження було включено 78 хворих на ІЛАГ, які спостерігались в центрі Легеневої гіпертензії ДУ ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2014 р. по 2024 р. У всіх пацієнтів, які були включені в наше дослідження, діагноз ІЛАГ встановлювали згідно діючих рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2015 та 2022р. та протоколу, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 21.06.2016 р. №614 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при легеневій гіпертензії». Діагностика АГ проводилась у відповідності з національними рекомендаціями Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги пацієнтам з АГ, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України №384 від 24.05.2012 р. (3). Було проведено розподіл пацієнтів з ІЛАГ на дві групи: живі пацієнти станом на кінець дослідження – 60 пацієнтів (група 1), та ті що померли за період спостереження (група 2). До групи 2 увійшло 18 осіб (23,1%). Групу контролю склали 30 здорових людей.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були чоловіки та жінки віком старше 18 років, яким, у відповідності до указаних рекомендацій був встановлений діагноз ІЛАГ, що було оцінено за даними вимірювання середнього тиску в ЛА (>20 мм рт. ст.) у спокої та підтверджувалось відповідними анамнестичними та загально-клінічними даними, результатами інструментального та лабораторного обстеження, і які не мали критеріїв

виключення. Усі пацієнти особисто погодились приймати участь у дослідженні.

Критеріями виключенням були: (i) пацієнти із позитивним вазореактивним тестом (ВРТ); (ii) тяжке порушення функції нирок або печінки (рівень креатиніну >133 мкмоль/л, рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) або аспартатамінотрансферази (АСТ) більше ніж 3 норми); (iii) наявність у пацієнтів таких захворювань як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, перенесений інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цукровий діабет або метаболічний синдром; (iv) супутній прийом глюкокортикоїдів, статинів, вазодилататорів (молсидомін, нітрати), (v) хворі, у яких було відкрите овальне вікно із значним шунтуванням крові (діаметр отвору 5 мм або більше), (vi) ожиріння з ІМТ $> 30,0$ кг/м², (vii) ураження периферичних судин (синдром Рейно, атеросклероз, варикозна хвороба).

Групу контролю було сформовано із здорових осіб із нормальними показниками артеріального тиску, без порушень лабораторних показників, та у яких були відсутні критерії виключення, що описані вище. Пацієнти та контрольна група не відрізнялись від основної групи хворих на ІЛАГ за статтю та віком.

У Таблиці 1 наведено основні клінічні та лабораторні параметри обстежуваних осіб.

Таблиця 1. Клінічна та лабораторна характеристика обстежуваних осіб

Показник	Група ІІАГ, n = 78		Контрольна група, n = 30		Порівняння U, p
	Me	IQR	Me	IQR	
Вік, роки	48,00	40,00 - 56,25	44,00	32,75 - 63,50	1058,5 0,44
Стать жінки/чоловіки, %	83,3/16,7		83,3/16,7		958,6 0,65
ІМТ, кг/см ²	25,71	22,68 - 28,93	24,70	22,75 - 27,80	1037,5 0,51
САТ, мм рт.ст.	113,50	110,00 - 120,00	127,00	119,00 - 138,25	633,5 0,0001*
ДАТ, мм рт.ст.	76,00	70,00 - 80,00	82,00	78,75 - 90,25	531,5 0,0001*
ЧСС, уд/хв	80,20	62,50 88,20	71,80	61,00 82,20	190,2 0,02*
Гемоглобін, г/дл	14,90	13,60 15,98	13,90	13,30 14,90	805,5 0,012*
Калій, ммоль/л	4,30	3,99 4,62	4,82	4,38 5,04	701,0 0,001*
Натрій, ммоль/л	140,00	138,00 142,00	140,50	138,00 144,00	1057,0 0,44
Креатинін, мкмоль/л	90,50	78,75 102,00	75,50	67,25 81,00	473,0 0,0001*
Сечова кислота, мкмоль/л	366,50	305,75 467,25	307,50	273,25 354,25	649,0 0,0001*
NT-proBNP, пг/мл	1428,50	414,33 2460,25	42,00	20,00 83,84	93,0 0,0001*
SpO ₂ , %	93,50	89,00 96,50	96,20	94,00 98,20	224,5 0,038*
Дистанція, пройдена за	384,50	295,00 445,50	582,00	537,50 593,50	144,5 0,0001*

даними тесту 6- XX, м					
--------------------------	--	--	--	--	--

*Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.*

Загальна група пацієнтів із ІЛАГ становила 78 пацієнтів, серед яких 65 жінок (83,3%) та 13 (16,7%), контрольна група складала 30 осіб – 25 жінки (83,3%) та 5 чоловіків (16,7%). Середній вік групи ІЛАГ становив 48,00 (IQR: 40,00 - 56,25) років, у контрольній групі 44,00 (IQR: 32,75 - 63,50) років. ІМТ усіх пацієнтів з ІЛАГ був 25,71 (IQR: 22,68 - 28,93) кг/см² проти 24,70 (IQR: 22,75 - 27,80) кг/см² у групі контролю. Тобто, групи порівняння не відрізнялись між собою за гендерним, віковим складом та показником ІМТ.

За показниками системної гемодинаміки та клінічного статусу між пацієнтами з ІЛАГ та контрольною групою існувала статистично значима різниця: за рівнем САТ 113,50 (IQR: 110,00 - 120,00) мм рт. ст. проти 127,00 (IQR: 119,00 - 138,25) мм рт. ст., $U = 633,5$, $p = 0,0001$; ДАТ 76,00 (IQR: 70,00 - 80,00) мм рт. ст. проти 82,00 (IQR: 78,75 - 90,25) мм рт. ст., $U = 531,5$, $p = 0,0001$; ЧСС 78,20 (IQR: 62,50 - 88,20) уд/хв проти 71,80 (IQR: 61,00 - 81,20) уд/хв, $U = 190,2$, $p = 0,02$; SpO₂ 93,50 (IQR: 89,00 - 96,50) % проти 96,20 (IQR: 94,00 - 98,20) %, $U = 224,5$, $p = 0,038$; за дистанцією пройденою за даними тесту 6-XX 384,50 (IQR: 295,00 - 445,50) м проти 582,00 (IQR: 537,50 - 593,50) м, $U = 144,5$, $p = 0,0001$.

Також, між групами відмічались статистично значимі відмінності за величиною окремих лабораторних показників: рівнем гемоглобіну 14,90 (13,60 - 15,98) г/дл проти 13,90 (13,30 - 14,90) г/дл, $U = 805,5$, $p = 0,012$; рівнем калію 4,40 (3,99 - 4,62) ммоль/л проти 4,82 (4,38 - 5,04) ммоль/л, $U = 701,0$, $p = 0,001$; рівнем креатиніну 90,50 (78,75 - 102,00) мкмоль/л проти 75,50 (67,25 - 81,00) мкмоль/л, $U = 473,00$, $p = 0,0001$; за рівнем сечової кислоти 366,50 (305,75 - 467,25) мкмоль/л проти 307,50 (273,25 - 354,25) мкмоль/л, $U = 649,0$, $p = 0,0001$; за рівнем NT-proBNP 1428,50 (414,33 -

2460,25) пг/мл проти 42,00 (20,00 - 83,84) пг/мл, $U = 93,0$, $p = 0,0001$. За рівнем натрію групи не відрізнялись.

Дані порівняльного аналізу клінічних та лабораторних параметрів групи 1 та групи 2 пацієнтів із ІЛАГ наведено у таблиці 2.

Таблиця 2. Клінічна та лабораторна характеристика пацієнтів з ІЛАГ

Показник	Група 1, n =	Група 2, n =	Порівняння
	60	18	
	Q ₁ , Me, Q ₃	Q ₁ , Me, Q ₃	U, p
Вік, роки	40,0	36,0	497,5 0,61
	50,0	50,0	
	58,8	56,0	
Стать жінки/чоловіки, %	80,0/20,0	76,5/23,5	695,2 0,70
ІМТ, кг/см ²	22,2	25,0	345 0,02*
	25,1	28,5	
	28,2	29,6	
САТ, мм рт.ст.	110,0	97,5	397,5 0,09
	115,0	110,0	
	123,8	118,5	
ДАТ, мм рт.ст.	70,0	66,0	397,5 0,01*
	80,0	70,0	
	80,0	77,0	
ЧСС, уд/хв	67,3	74,3	369,0 0,04*
	78,0	82,5	
	85,5	93,8	
SpO ₂ , %	93,2	87,5	351,5 0,03*
	94,3	90,4	
	96,9	95,9	

Дистанція, пройдена за даними тесту 6- ХХ, м	318,75	276,25	347 0,02*
	393,00	323,50	
	454,50	386,25	
Гемоглобін, г/дл	13,53	14,90	388,5 0,72
	14,85	15,00	
	15,85	16,35	
Калій, ммоль/л	4,0	3,5	322,5 0,04*
	4,5	4,1	
	4,9	4,5	
Натрій, ммоль/л	139,00	137,00	179,5 0,01*
	141,00	138,00	
	142,00	139,25	
Креатинін, мкмоль/л	76,00	86,00	490,5 0,56
	89,00	91,00	
	105,75	93,75	
Сечова кислота, мкмоль/л	296,00	331,75	441 0,24
	360,50	386,00	
	465,50	496,00	
NT-proBNP, пг/мл	331,13	1109,75	325 0,001*
	825,50	1953,50	
	2246,73	3391,00	

*Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.*

За віком, статтю, рівнем САТ, гемоглобіну, креатиніну, сечової кислоти групи не відрізнялись.

Якщо говорити про розподіл пацієнтів ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу, то окремі параметри у групі 1 порівняно з групою 2 мали статистично значиму різницю: ІМТ 25,1 (22,2 – 28,2) кг/см² проти 28,5 (25,0 – 29,6) кг/см², $U = 345$, $p = 0,02$; за рівнем ДАТ 80,0 (70,0 – 80,0) мм рт.ст.

проти 70,0 (66,0 – 77,0) мм рт.ст., $U = 397,5$, $p = 0,01$; ЧСС 78,0 (67,3 – 85,5) уд/хв проти 82,5 (74,3 – 93,8) уд/хв, $U = 369,0$, $p = 0,04$; SpO₂ 94,3 (93,2 – 96,9) % проти 90,4 (87,5 – 95,9) %, $U = 351,5$, $p = 0,03$; дистанцією, пройденою за даними тесту 6-XX 393,00 (318,75 – 454,50) м проти 323,50 (276,25 – 386,25) м, $U = 346$, $p = 0,02$; рівнем калію 4,5 (4,0 – 4,9) ммоль/л проти 4,1 (3,5 – 4,5) ммоль/л, $U = 322,5$, $p = 0,04$; рівнем натрію 141,00 (139,00 – 142,00) ммоль/л проти 138,00 (137,00 – 139,25) ммоль/л, $U = 179,5$, $p = 0,001$; рівнем NT-proBNP 825,50 (331,13 – 2246,73) пг/мл проти 1953,50 (1109,75 – 3391,00) пг/мл, $U = 325$, $p = 0,01$.

На величину показника ІМТ могло впливати також збільшення маси тіла за рахунок набрякового синдрому, що у пацієнтів з ІЛАГ в період декомпенсації серцевої недостатності спостерігається досить часто. Електролітні зміни (нижчий рівень калію та натрію у групі 2) можуть свідчити про більш інтенсивне використання діуретиків у пацієнтів, що померли через важкість клінічного стану. Слід зазначити, що середні дози сечогінних препаратів, а саме фуросеміду, у групі 1 були 80-160 мг діючої речовини на добу, а у групі 2 160-240 мг на добу.

Більш високий рівень NT-proBNP у групі 2 може свідчити про більш виражене підвищення перевантаження правих камер серця об'ємом та тиском, а також збільшене напруження стінок цих камер. Таким чином, він також вказує на ступінь та вираженість серцевої недостатності у обох групах пацієнтів.

Серед пацієнтів з ІЛАГ найбільш частими скаргами були: відчуття задишки – 78 пацієнтів (100%), швидка втомлюваність – у 78 пацієнтів (100%), головокружіння – у 30 пацієнтів (39%), дискомфорт та біль в області серця – у 24 пацієнтів (31%). Наші дані підтверджуються національних реєстрів інших країн (142, 143).

Серед пацієнтів з ІЛАГ більшість було із III ФК за ВООЗ. Із загального числа пацієнтів з ІЛАГ: I ФК – 0 пацієнтів (0%), II ФК – 10 пацієнтів (13%), III ФК – 60 пацієнтів (77%), IV ФК – 8 пацієнтів (10%). В залежності від клінічного перебігу між групами 1 та 2 пацієнтів з ІЛАГ: у групі 1 I ФК – 0 пацієнтів (0%), II ФК – 8 пацієнтів (13%), III ФК – 49 пацієнтів (63%), IV ФК – 3 пацієнтів (5%); у групі 2 I ФК – 0 пацієнтів (0%), II ФК – 2 пацієнти (11%), III ФК – 11 пацієнтів (61%), IV ФК – 5 пацієнтів (28%).

Усім хворим із ІЛАГ призначалась медикаментозна ЛАГ-специфічна терапія згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2015, 2022 років) (3) та можливостей призначень зареєстрованих препаратів в Україні. Пацієнти загальної групи ІЛАГ приймали наступні препарати ЛАГ-специфічної терапії: інгібітори ФДЕ-5 типу – 75 пацієнтів (96%), антагоністи рецепторів ендотеліну-1 (амбрізентан або бозентан) – 65 пацієнтів (83%), інгаляційний аналог простацикліну ІАП (ілопрост) – 40 пацієнтів (51%). Подвійна ЛАГ-специфічна терапія (інгібітори ФДЕ-5 + АРЕ або інгібітори ФДЕ-5 + ІАП або АРЕ + ІАП) використовувалась у 32 пацієнтів (41%), потрійна ЛАГ-специфічна терапія у 46 пацієнтів (59%). Згідно проведеного розподілу пацієнтів з ІЛАГ на дві групи, ми отримали наступні дані: у групі 1 інгібітори ФДЕ-5 типу – 57 пацієнтів (95%), антагоністи рецепторів ендотеліну-1 (амбрізентан або бозентан) – 49 пацієнтів (82%), інгаляційний аналог простацикліну ІАП (ілопрост) – 34 пацієнтів (57%), тобто подвійна ЛАГ-специфічна терапія (інгібітори ФДЕ-5 + АРЕ або інгібітори ФДЕ-5 + ІАП або АРЕ + ІАП) використовувалась у 39 пацієнтів (65%), потрійна ЛАГ-специфічна терапія у 21 пацієнтів (35%); у групі 2 пацієнтів з ІЛАГ: інгібітори ФДЕ-5 типу – 17 пацієнтів (94%), антагоністи рецепторів ендотеліну-1 (амбрізентан або бозентан) – 18 пацієнтів (100%), інгаляційний аналог простацикліну ІАП (ілопрост) – 14 пацієнтів (78%), тобто подвійна ЛАГ-специфічна терапія (інгібітори ФДЕ-5 + АРЕ або інгібітори ФДЕ-5 + ІАП або АРЕ + ІАП) використовувалась у 5 пацієнтів (28%), потрійна ЛАГ-

специфічна терапія у 13 пацієнтів (72%). Статистично достовірних відмінностей між групами не виявлено.

Додатково до специфічної терапії всім пацієнтам з ІЛАГ призначали діуретичну терапію (фуросемід або торасемід) – у 72 пацієнтів (92%), антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (спіронолактон або еплеренон) – у 74 пацієнтів (95%).

2.2 Методи дослідження.

В процесі дослідження для обстеження включених пацієнтів ми застосовували наступні методи:

1. Всім пацієнтам проведено антропометрію, загальний клінічний огляд, вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску із частотою серцевих скорочень за 1 хв;

2. Лабораторно за допомогою відповідного обладнання (автоматичного фотометра “Livia” (“Cormay”, Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії 48 медичних наук України) та загальноприйнятими методиками визначено стандартні показники загального та біохімічного аналізу крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШОЕ, креатинін, білірубін по фракціях, аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, глюкоза, холестерин та його фракції, сечова кислота), включаючи N-термінальний фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP).

3. Тест із 6-хвилинною ходьбою (тест 6-XX) виконували всім учасникам дослідження згідно рекомендацій Американської торакальної спільноти (ATS) [10].

4. Інструментальне дослідження досліджуваних осіб включало електрокардіографію (ЕКГ); стандартну трансторакальну ЕхоКГ з

використанням тканинної доплерографії та проведенням СТ-ЕхоКГ з оцінкою показників деформації ЛШ та вільної стінки ПШ; катетеризацію правих відділів серця з визначенням гемодинамічних показників та проведенням вазореактивного тесту у відповідності до протоколу (3).

Після вимірювання маси тіла та зросту проводили визначення індексу маси тіла за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2, \text{ кг/м}^2.$$

Вимірювання САТ, ДАТ та ЧСС проводили валідованим осцилометричним приладом у стані спокою в положенні сидячи тричі з інтервалом 1 хвилина. По закінченню фіксували середнє з двох останніх значень всіх вищеописаних показників.

Аналіз показників крові проводився на базі лабораторії ДУ «ННЦ Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за стандартною формулою СКД-ЕРІ 2021 року з використанням показників креатиніну, віку та статі досліджуваного. Рівень NT-proBNP в плазмі крові визначався в сертифікованій приватній лабораторії «Діла» у всіх досліджуваних осіб.

Тест 6-ХХ проводився за стандартною методикою (141) у коридорі відділення вторинних і легеневих гіпертензій з позначеною дистанцією 30 метрів (мітки кожні 3 метри) в стані спокою усіх обстежуваних осіб. Вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску, насичення крові киснем методом пульсоксиметрії (SpO₂) та оцінка задишки згідно шкали по Боргу проводилось до та після тесту. Обстежуваним рекомендовано ходити по відміченому маршруту в швидкому темпі, щоб визначати максимально пройдену дистанцію за 6 хвилин. Було дозволено зупинитись або зменшити темп у випадку наростання значних симптомів задишки, серцебиття, запаморочення та відчуття пресинкопального стану. Лікар постійно контролював стан обстежуваного та пропонував продовжити тест після відпочинку. В кінці тесту пройдена дистанція визначалась з

точністю до 1 метру з оцінкою задишки за шкалою Borg. Шкала оцінки задишки містить 10-бальну градацію з вербальним описом важкості на фоні виконаного навантаження, що відповідає певній кількості балів – від «незначна» (0,5 балів) до «максимальна» з припиненням тесту (10 балів).

Усім пацієнтам стандартну ЕКГ виконували в спокої за допомогою 12-канального електрокардіографа «Heart Screen 112 D» (Німеччина, 2003 р.) з реєстрацією 12 стандартних основних відведень зі швидкістю руху стрічки 50 мм/с, масштабом в 1 мВ=10 мм. Результати оцінювали за стандартними ЕКГ критеріями.

Структурно-функціональні та інші характеристики серця в стані спокою оцінювали за допомогою трансторакальної ЕхоКГ, яку проводили з допомогою ультразвукової системи Aplio Artida SSH - 880 CV (Toshiba, Японія) з використанням секторального датчика PST-30BT (2-4МГц) відповідно до чинних настанов Американської спільноти з ехокардіографії (ASE) та Європейської асоціації із серцево-судинної візуалізації (EACVI) протягом 24 годин після КПС [11).

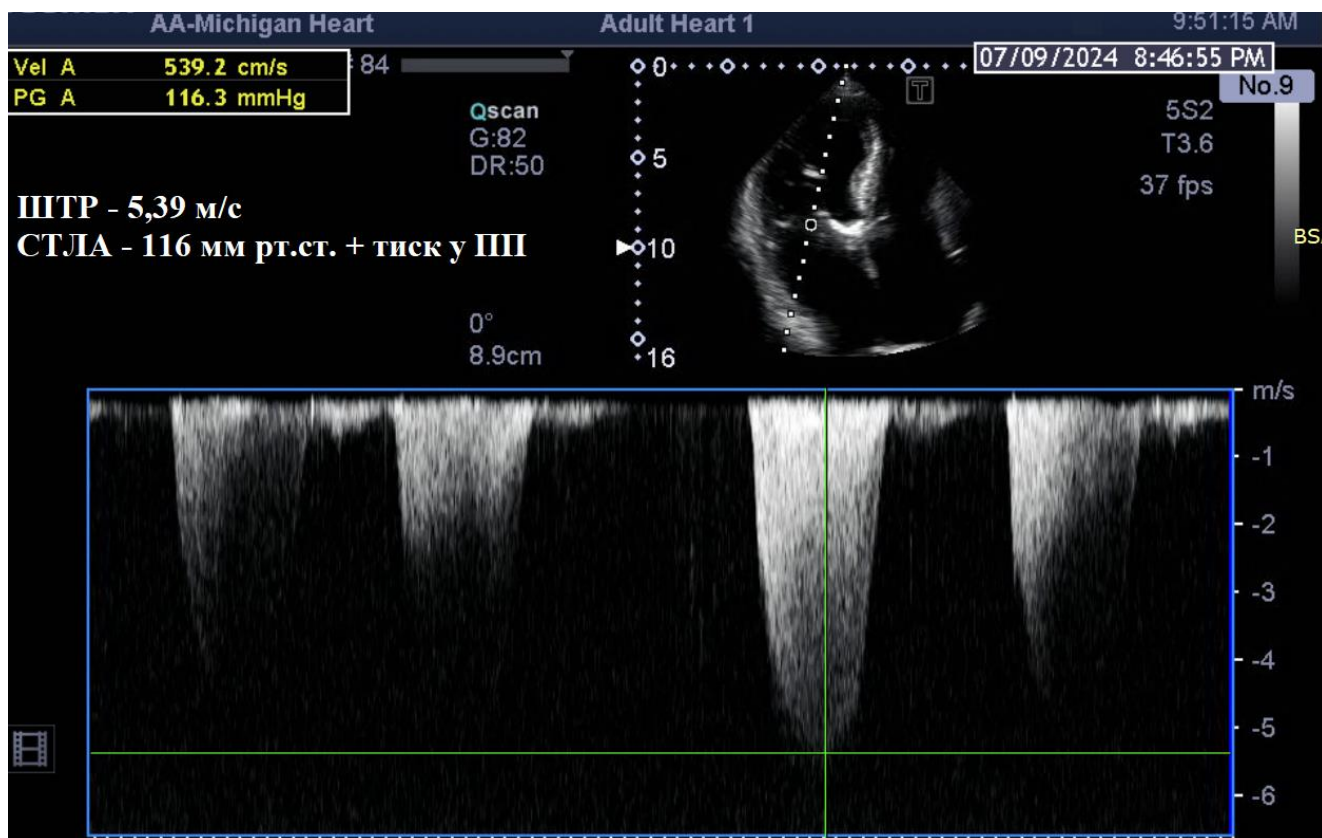
За стандартною методикою обчислювали кінцевий діастолічний об'єм та кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка. Ударний об'єм та фракцію викиду визначали за методикою Сімпсона (біплановий метод дисків). Розмір правого та лівого шлуночків вимірювали в кінці діастолі. Базальний діаметр правого шлуночка становив відстань від міжшлуночкової перетинки до точки пересічення латерального кільця тристулкового клапана та вільної стінки шлуночка. Базальний діаметр лівого шлуночка визначався від міжшлуночкової перетинки до точки пересічення задньої стулки мітрального клапана та бокової стінки. Далі проводили визначення співвідношення базальних діаметрів ПШ/ЛШ.

Оцінка рівня систолічного тиску в легеневій артерії проводилась на основі визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР) з додаванням розрахункового показника центрального венозного тиску (ЦВТ) або ж тиску у правому передсерді (ПП) – див. Малюнок 1.

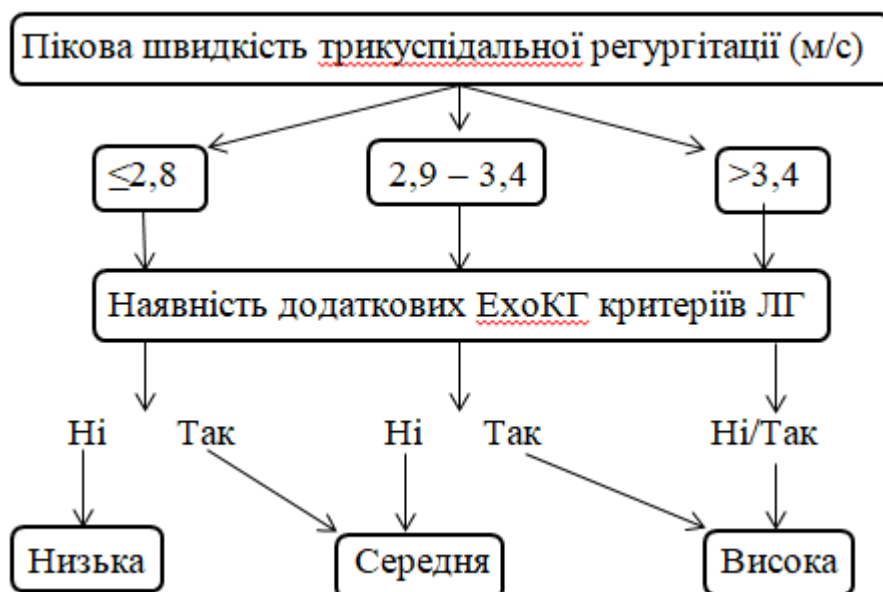
Розрахункове значення ЦВТ отримували згідно вимірювань діаметру нижньої порожнистої вени (НПВ) та її спадання на фоні глибокого вдиху: при діаметрі НПВ $<2,1$ см та інспіраторному спаданні $>50\%$ брали значення 3 мм рт.ст.; при діаметрі $>2,1$ см та інспіраторному спаданні $<50\%$ брали значення 15 мм рт.ст.; в інших випадках брали значення 8 мм рт.ст.

В висновку ЕхоКГ вказували саме ймовірність легеневої гіпертензії – низька, середня, висока із урахуванням ШТР та додаткових критеріїв згідно Європейських настанов з ЛГ 2022 року (3) (див. малюнок 2, таблиця 3).

Малюнок 1. Визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації.



Малюнок 2. Ехокардіографічна ймовірність легеневої гіпертензії згідно Європейських рекомендацій 2022 року (3).



З парастернальної позиції по короткій осі визначали індекс ексцентричності ЛШ в систолу та діастолу як співвідношення перпендикулярних розмірів шлуночка у відповідну фазу серцевого циклу, що описує зміщення міжшлуночкової перегородки.

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за допомогою імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії згідно рекомендацій Британського Товариства з ехокардіографії (12). Тканинну доплерографію ЛШ проводили з реєстрацією середніх трьох послідовних серцевих скорочень при спокійному диханні пацієнта. Після цього розраховували середнє арифметичне ранньо-діастолічної швидкості руху частини фіброзного кільця мітрального клапана зі сторони бокової стінки ЛШ та міжшлуночкової перетинки в апікальній 4-камерній позиції (13, 16). Для оцінки тиску наповнення ЛШ розраховували співвідношення E/E' шляхом комбінованого використання імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії (16).

Таблиця 3. Додаткові ЕхоКГ критерії ЛГ (3)

Шлуночки	Легенева артерія	Нижня порожниста вена та праве передсердя
Співвідношення базальних діаметрів ПШ/ЛШ >1,0	RVOT AT <105 мс	Діаметр НВП >21 мм з інспіраторним колабуванням <50%
Індекс ексцентричності в систолу і/або діастолу >1,1	Швидкість ранньої регургітації на КЛА >2,2 м/с	Площа ПП в кінці діастолу >18 см ²
Співвідношення TAPSE/СТЛА <0,55 мм/мм рт.ст.	Діаметр ЛА > діаметра кореня Аорти та становить >25 мм	

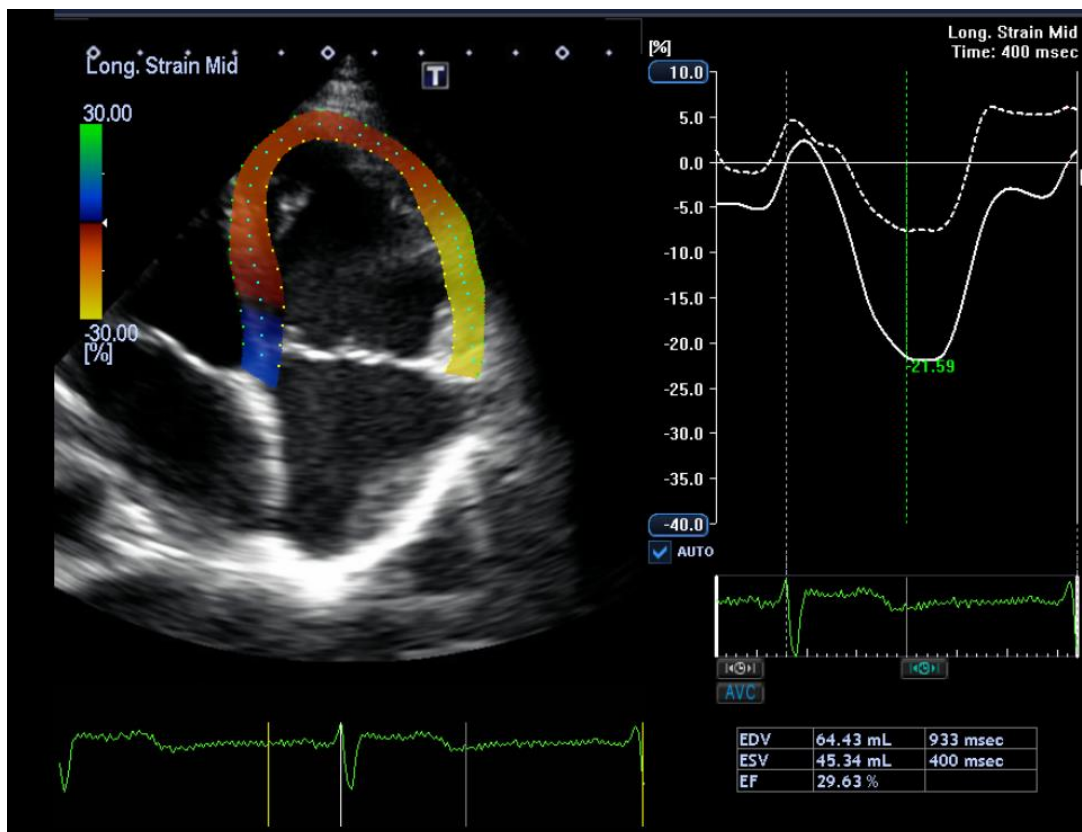
ПШ, правий шлуночок; ЛШ, лівий шлуночок; TAPSE, систолічна екскурсія трикуспідального кільця; СТЛА, систолічний тиск в легеневій артерії; RVOT AT, час прискорення на виносному тракті правого шлуночка; КЛА, клапан легеневої артерії; ЛА, легенева артерія; НВП, нижня порожниста вена; ПП, праве передсердя.

СТ-ЕхоКГ дослідження проводили відповідно до рекомендацій Американського та Європейського товариств з ехокардіографії [8, 20]. Аналіз зображень проводили в режимі offline, використовуючи пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking. Ультразвукові зображення серця у В-режимі записували в пам'ять ультразвукового апарату із обов'язковою реєстрацією ЕКГ. У кожній позиції зберігали три серцевих цикли. Сегменти з неякісною візуалізацією не включались. Для обчислень використовували один серцевий цикл. Із чотирикамерної позиції апікального доступу

виконували запис відеопетлі в В-режимі, потім у кінцево-діастолічну фазу вручну проводили трасування ендокардіальної межі ЛШ (від міжшлуночкової перетинки до латеральної частини мітрального кільця). У випадку правого шлуночка проводили трасування ендокарду справа наліво, починаючи з кільця ТК, включаючи в дослідження тільки три сегменти вільної стінки ПШ (сегменти міжшлуночкової перетинки не брались до уваги). Далі автоматичний алгоритм програмного забезпечення апарату із одного вихідного кадру відслідковував ендокардіальну межу протягом повного серцевого циклу. Крім цього, додатково було вручну виконане точне налаштування меж, щоб гарантувати відслідковування всіх сегментів належним чином [6]. За кривими, отриманими з апікального доступу чотирикамерної позиції отримували глобальну поздовжню деформацію ЛШ (ПГСД ЛШ) та її швидкість (ШПГСД ЛШ); у випадку правого шлуночка глобальну поздовжню деформацію вільної стінки правого шлуночка (ПГСД ВСПШ) та її швидкість (ШПГСД ВСПШ).

Величини ПГСД та ШПГСД відповідно складаються з середніх значень деформації та швидкості деформації 16 сегментів ЛШ та є показниками глобальної систолічної деформації. ЛШ Для оцінки правого шлуночка визначали поперечний та поздовжній його розміри в 4 камерній верхівковій позиції на рівні верхівки ЛШ [21, 22].

Малюнок 3А. Спекл-трекінг ехокардіографія у пацієнтів з легеневою гіпертензією



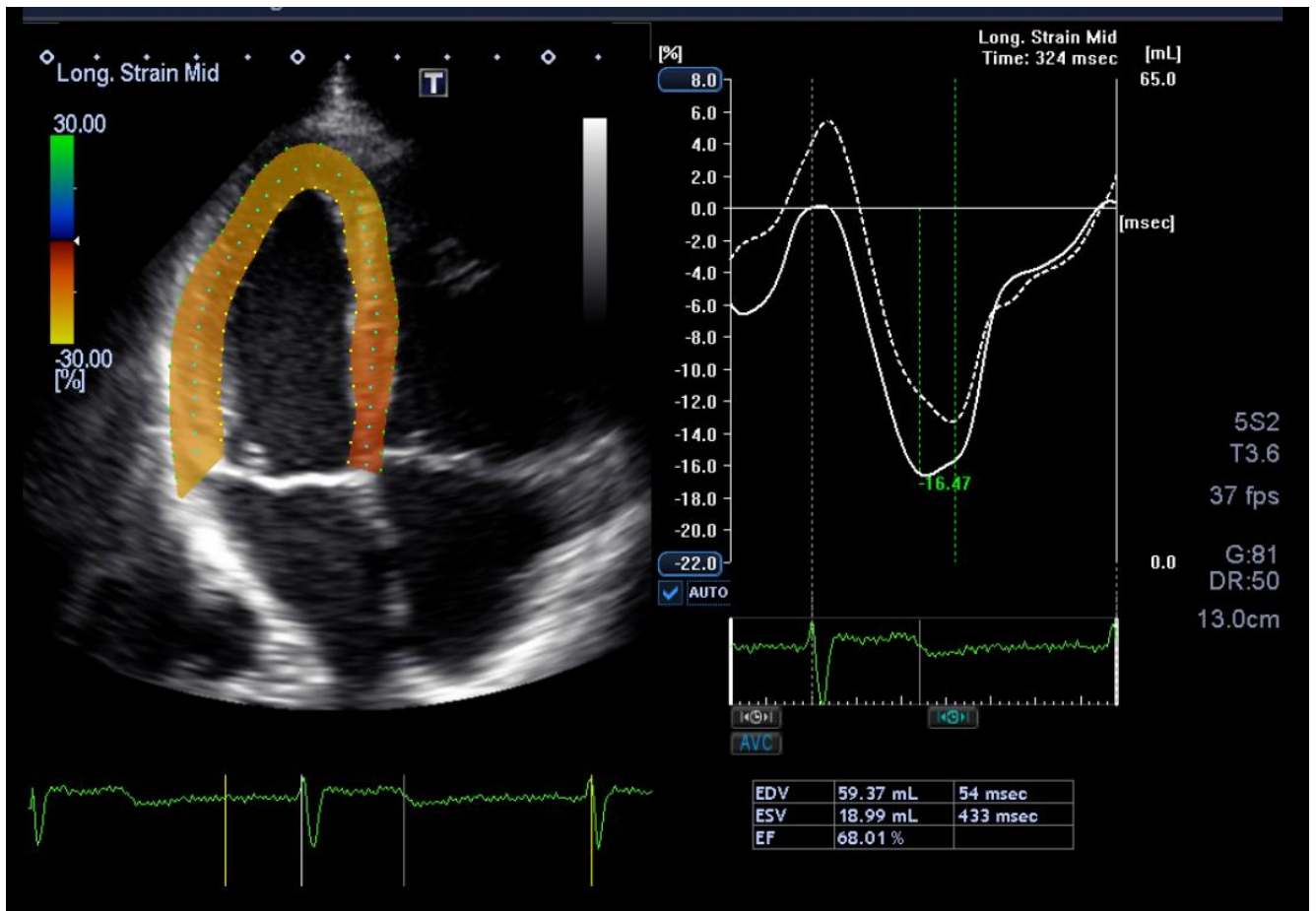
Ехокардіограма з 4-камерної апікальної позиції в режимі спекл-трекінг ехокардіографії. Крива білого кольору – поздовжня глобальна систолічна деформація вільної стінки правого шлуночка (значення -21,59%).

Малюнок 3Б.



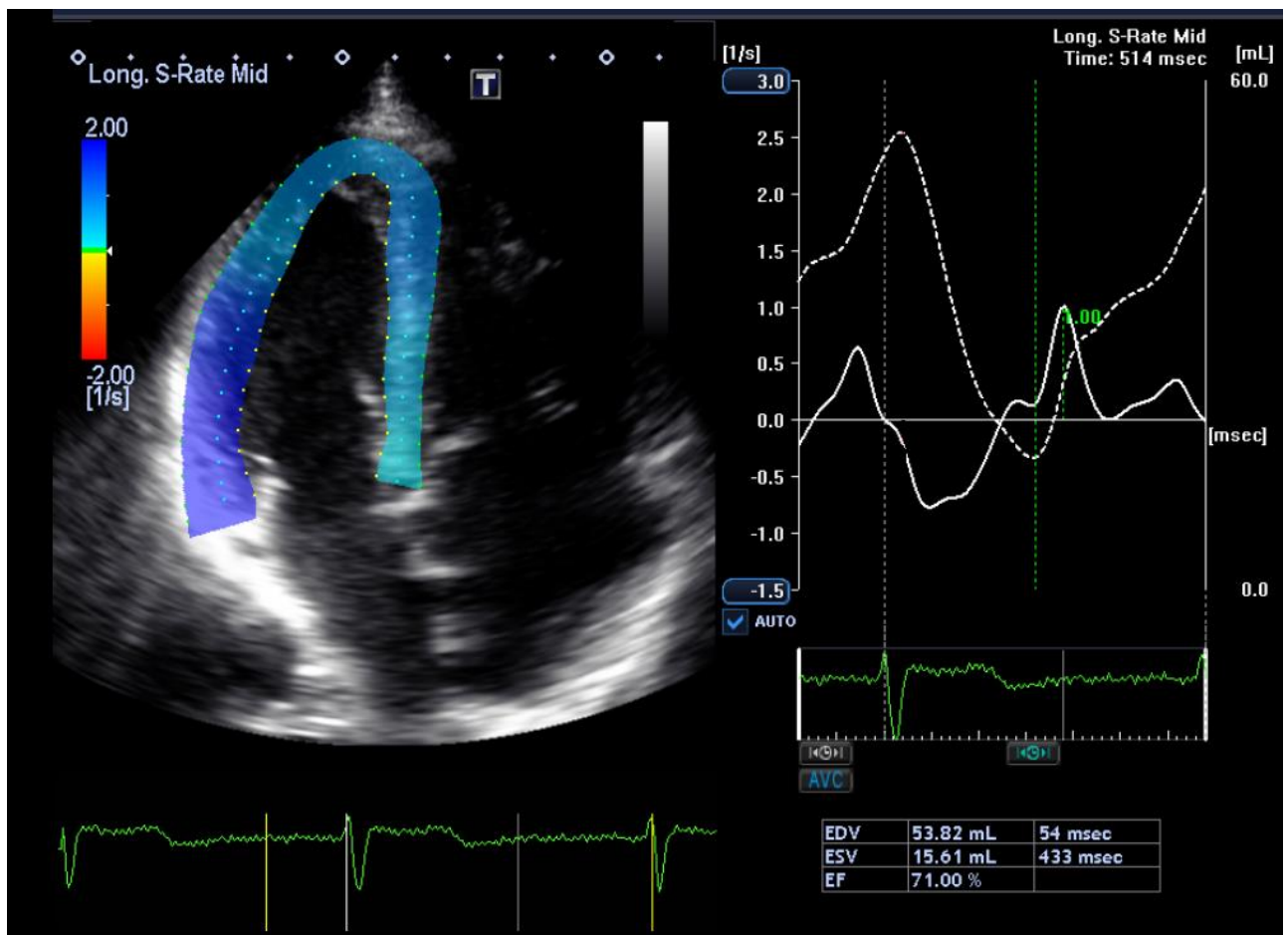
Ехокардіограма з 4-камерної апікальної позиції в режимі спекл-трекінг ехокардіографії. Крива білого кольору – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації вільної стінки правого шлуночка (значення $1,34 \text{ c}^{-1}$).

Малюнок 3В.



Ехокардіограма з 4-камерної апікальної позиції в режимі спекл-трекінг ехокардіографії. Крива білого кольору – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації лівого шлуночка (значення -16,47%).

Малюнок 3Г



Ехокардіограма з 4-камерної апікальної позиції в режимі спекл-трекінг ехокардіографії. Крива суцільного білого кольору – швидкість поздовжньої глобальної систолічної деформації стінки лівого шлуночка (значення $1,00 \text{ c}^{-1}$).

Катетеризація правих відділів серця (КПС) згідно сучасних європейських рекомендацій [3] залишається «золотим стандартом» для встановлення діагнозу легеневої гіпертензії. Вона дозволяє виміряти тиск у правому передсерді та шлуночку, ЛА, а також тиск заклинювання легеневої артерії (ТЗЛА) – непряме вимірювання тиску в лівих відділах серця (лівому передсерді); а за допомогою методу термодилуції – визначити ХОК, ударний викид (УВ), розрахувати транспульмональний градієнт, легеневий та системний судинний опір, оцінити насиченість киснем змішаної венозної крові в ЛА [23, 24]. Серцевий (СІ) та ударний індекс (УІ) обраховували

шляхом відношення показників ХОК та УВ відповідно до площі поверхні тіла. Для КПС використовували термодилюційні катетери Сван-Ганца з 4-ма просвітами (виробництва Edwards LifeSciences, США) розміром 7F. Для моніторингу стану пацієнта та визначення показників гемодинаміки при КПС використовували реанімаційно-хірургічний монітор ЮМ-300 виробництва «Ютас» (Україна) із додатковими блоками інвазивного вимірювання АТ та виконання термодилюції. В умовах рентген-операційної КПС виконувалась в наступній послідовності:

1. Спочатку під місцевою анестезією лідокаїном 2% (20 мг/мл) проводили катетеризацію центральної вени (перевагу надавали катетеризації правої внутрішньої яремної вени) за методом Сельдінгера та вводили інтродюсер розміру 8,0F.

2. Через інтродюсер вводили катетер Сван-Ганца 7,0F до рівня правого передсердя, проводили рентгенологічний контроль місця знаходження кінчику катетера (при необхідності проводили корекцію його положення). Після чого роздували балон та під'єднували дистальний порт катетера до каліброваного датчику визначення інвазивного тиску. Проводили вимірювання тиску в правому передсерді (центрального венозного тиску).

3. Далі катетер проводили у порожнину правого шлуночка (контроль вірного розташування проводили за допомогою кривої інвазивного тиску на моніторі або рентгенологічно) та вимірювали систолічний, діастолічний та середній тиск ПШ. Після того, кінець катетера із роздутим балоном проводили через клапан ЛА в стовбур або головну гілку ЛА. Вимірювали СТЛА, діастолічний та середній тиск в ЛА.

4. Для вимірювання ТЗЛА катетер проводили далі у одну із сегментарних гілок ЛА до досягнення характерної графіки тиску заклинювання. Проводили вимірювання ТЗЛА. Після цього балон здували і під рентгеноскопічним контролем катетер підтягували назад до попереднього положення у стовбурі ЛА.

5. Серцевий викид визначали за допомогою методу термодилуції. Використовували охолоджений до 5-10°C фізіологічний розчин. Розрахунок ХОК проводився автоматично за допомогою блока термодилуції. Вимірювання проводили 3-4 рази і для подальших розрахунків використовували середню величину ХОК.

6. Системний АТ вимірювали за допомогою вбудованого в монітор блоку неінвазивного вимірювання АТ. Для розрахунків рівень АТ вимірювали тричі і використовували середнє значення.

7. Проводили забір артеріальної (стегнова або променева артерія) та змішаної венозної крові (легенева артерія) для визначення газового складу крові та кислотно-лужного балансу за стандартною методикою. У пацієнтів з відкритим овальним вікном додатково проводили забір із верхньої та нижньої порожнистих вен і правого передсердя для подальшого обстеження величини шунта та його напрямку.

8. На основі отриманих результатів вимірювання тиску в порожнинах серця та отриманих величинах ХОК проводили обчислення показників гемодинаміки згідно стандартних розрахункових формул.

9. Переважно більшій частині хворих із ідіопатичною ЛАГ при відповідних початкових величинах показників гемодинаміки проводили тест на вазореактивність за допомогою інгаляції 5 мкг ілопросту протягом 10-15 хвилин, під час та після якого вимірювали тиск в ЛА та ХОК. Оцінку тесту проводили за загально рекомендованими критеріями [3].

10. Показники гемодинаміки у пацієнтів з ІЛАГ розраховували за наступними формулами:

- площа поверхні тіла (St) (м²): маса тіла (кг)^{0,425} × зріст (см)^{0,725} × 0,007184;
- CI (л/хв/м²) = ХОК / St;
- Легеневий судинний опір (ЛСО): ЛСО = (СерТЛА – ЦВТ) / ХОК, одиниць Вуда (ОВ) або дин·с·см⁻⁵ (1 ОВ = 80 дин·с·см⁻⁵);
- Індекс ударної роботи ПШ (ІУРПШ): УІ × (СерТЛА – тиск у ПП) × 0,0136 (г·м·м²);

- Індекс ударної роботи ЛШ (ІУРЛШ): $UI \times (\text{середній артеріальний тиск} - \text{ТЗЛА}) \times 0,0136 \text{ (г}\cdot\text{м}\cdot\text{м}^2\text{)}$;
- Насосний коефіцієнт ПШ (НКПШ): $ІУРПШ / \text{тиск у ПП (г}\cdot\text{м)}$;
- Насосний коефіцієнт ЛШ (НКЛШ): $ІУРЛШ / \text{ТЗЛА (г}\cdot\text{м)}$;
- Ємність легеневої артерії (ЄЛА): $УО ПШ / \text{пульсовий тиск у легеневій артерії (мл/мм рт. ст.)}$.
- Індекс пульсації легеневої артерії (ІПЛА): $\text{пульсовий тиск у легеневій артерії} / \text{тиск у ПП}$;

Газовий склад крові та показники кислотнолужного балансу визначали за стандартною методикою на аналізаторі ABL 735 (Radiometer, Данія): насичення киснем артеріальної крові (SpO_2), насичення киснем венозної крові (SvO_2), парціальний тиск вуглекислого газу ($PaCO_2$), парціальний тиск кисню (PaO_2), рН, бікарбонати (HCO_3) в артеріальній та змішаній венозній крові.

Щоб оцінити спорідненість гемоглобіну до кисню в клінічних умовах, розраховували величину парціального напруження кисню (PaO_2), при якому спостерігається 50% насичення гемоглобіну киснем (P50) [25]. Оцінка P50 часто має клінічне значення для аналізу поглинання та доставки кисню, особливо у критичних хворих. Традиційні методи обрахунку p50 вимагають або багатоточкового або одноточкового аналізу, за умови, що насичення гемоглобіну не перевищує 0,80 [25]. The Siggaard-Andersen Oxygen Status Algorithm (OSA) розширює цей ліміт насичення до 0,97. Спорідненість гемоглобіну до кисню (P50), напругу кисню, при якій сатурація гемоглобіну 50%, визначали за допомогою комп'ютерної програми The Oxygen Status Algorithm [26].

2.3 Статистичний аналіз даних та результатів дослідження.

На основі отриманих даних була створена база даних. Статистичну обробку даних проводили за допомогою виконання наступних аналізів: стандартні методики описової статистики, що включали в себе визначення

середньої арифметичної величини – M ; медіани (Me) та інтерквартильного розмаху вибірки (IQR: $Q1-Q3$), де $Q1$, $Q3$ – квартили, максимального та мінімального значень її величин (макс, мін); коефіцієнта достовірності рівня значущості p . Відмінність вважали достовірною при $P \leq 0,05$.

Достовірність відмінностей отриманих даних вираховували методом парного двохвибіркового тесту з використанням t –критерію Стьюдента для середніх 55 величин або використовували двохвибірковий незалежний t -тест для середніх величин в групах з непараметричним розподілом (метод Mann-Whitney U test (U) після визначення характеру розподілу. Також проводили багатофакторний регресійний аналіз, кореляційний аналіз для незалежних варіант та парний факторний кореляційний аналіз з обрахунком коефіцієнта кореляції за Spearman – ρ . Кореляцію між двома варіантами вважали достовірною при рівні статистичної значимості $p \leq 0,05$. Крім того, аби встановити ступінь взаємозв'язку факторів між собою, проводилося ранжування коефіцієнта кореляції. Високою ступінь зв'язку вважалася при значення коефіцієнту кореляції $>0,7$, середньою – $0,3-0,699$, низькою – $0-0,299$.

Для розрахунку так званих «критичних значень» аргументів (або «порогів») була використана бінарна логістична регресія (регресійні моделі). При цьому, в одноваріантному та багатоваріантному регресійному аналізах розраховували ВШ та довірчий інтервал для визначення впливу різних факторів на результуюче значення функції. За допомогою методики ROC-аналізу шляхом визначення оптимальної величини відсічення (cut-off value) отримували інформаційну цінність незалежних предикторів результуючого значення функції («критичних значень» показника), при яких функція стає рівною заздалегідь заданому результату. Також оцінювали її чутливість та специфічність [27].

Інформаційну цінність предикторів вираховували за допомогою методики ROC-кривих (кривих операційної характеристики одержувача сигналів).

РОЗДІЛ 3.

ТРАНСТОРАКАЛЬНА ТА СПЕКЛ-ТРЕКІНГ ЕХОКАРДІОГРАФІЯ У ОБСТЕЖУВАНИХ ОСІБ

3.1 Порівняльний аналіз показників трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії загальної групи пацієнтів з ІЛАГ та групи контролю.

Як відомо, стандартне трансторакальне ехокардіографічне дослідження (ТТ-ЕхоКГ) є одним з основних методів обстеження пацієнтів з підозрою на легенеvu гіпертензію та пацієнтів з уже встановленим діагнозом (3). ТТ-ЕхоКГ є низькозатратним по технічній базі та часу дослідженням, але досить сильно залежить від досвіду та навичок оператора. Зазвичай, в більшості протоколів стандартної ТТ-ЕхоКГ, що проводилась поза Центрами ЛГ, не беруться до уваги важливі виміри та обрахунки (співвідношення базальних відділів правого та лівого шлуночка, час прискорення на клапані легеневої артерії, фракційна зміна площі ПШ, індекси ексцентричності лівого шлуночка в систолу та діастолу, співвідношення розрахункового СТЛА до TAPSE та ін). Враховуючи всі зміни та особливості камер та структур серця, що відбуваються на фоні підвищення тиску в системі легеневої артерії вищеописані показники є критично важливими для оцінки поточного стану пацієнта з ІЛАГ або ж для порівняння їх значень в динаміці. Одну із центральних ролей в ТТ-ЕхоКГ у таких хворих займає саме систолічна функція ПШ, у зв'язку з чим, протягом тривалого часу проводилась чимала кількість клінічних досліджень (34, 77). Складність структури камери ПШ, часто погане вікно ехокардіовізуалізації та змінений хід волокон міокарда ПШ обмежують користь стандартних ТТ-ЕхоКГ вимірів та показників (77, 78). Основні ехокардіографічні параметри в обстежених групах наведені в Таблиці 4.

Таблиця 4. Стандартні ехокардіографічні параметри у обстежених осіб

Показник	Всі пацієнти з ІЛАГ, n=78		Контрольна група, n=30		U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
Площа ЛП, см ²	16,90	12,8 18,5	18,30	16,40 20,30	808,0, 0,024*
Індекс площі ЛП, см ² /м ²	22,60	15,6 28,9	29,40	25,00 33,10	473,5, 0,001*
Площа ПП, см ²	28,30	21,0 35,9	16,10	13,90 17,75	103,0, 0,001*
КДО ЛШ, мл	76,00	55,2 96,5	108,00	93,50 121,50	283,5, 0,001*
УО ЛШ, мл	47,10	32,5 60,1	65,00	55,50 73,50	330,5, 0,001*
ФВ ЛШ, %	61,40	54,5 63,8	60,80	58,40 64,75	953,5, 0,487
Базальний розмір ПШ, см	4,90	4,1 5,4	3,68	3,33 3,88	142,0, 0,001*
Співвідношення базальних розмірів ПШ/ЛШ	1,40	1,02 1,79	0,80	0,77 0,88	16,0, 0,001*
РАТ, мс	79,40	62,5 95,9	120,00	113,00 141,50	53,0, 0,001*
Тиск у ПП, мм рт.ст.	13,5	7,9 14,9	3,2	3,0 4,3	101,0, 0,001*
СТЛА, мм рт.ст.	84,60	62,5 108,6	24,00	22,00 27,00	9,0, 0,001*

Діаметр ЛА, см	3,50	2,8 4,5	2,00	1,91 2,15	25,0, 0,001*
ІЕ в систолу	1,90	1,2 2,21	1,00	1,00 1,01	6,5, 0,001*
ІЕ в діастолу	1,50	1,25 1,83	1,00	1,00 1,03	10,5, 0,001*

*Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.*

Як видно із таблиці, обстежувані особи обох груп статистично значно відрізнялись, практично по всіх показниках ЕхоКГ група пацієнтів із ІЛАГ у порівнянні із групою контролю: мала меншу площу ЛП 16,9 (12,8 - 18,5) см² проти 18,30 (16,40 - 20,30) см², $U = 808,0$, $p = 0,024$; індекс площі ЛП 22,6 (15,6 - 28,9) см²/м² проти 29,40 (25,00 - 33,10) см²/м², $U = 473,5$, $p = 0,001$; більшу площу ПП 28,3 (21,0 - 35,9) см² проти 16,10 (13,90 - 17,75) см², $U = 103,0$, $p = 0,001$; КДО ЛШ 76,0 (55,2 - 96,5) мл проти 108,00 (93,50 - 121,50) мл, $U = 283,5$, $p = 0,001$; та менший УО ЛШ 47,1 (32,5 - 60,1) мл проти 65,00 (55,50 - 73,50) мл, $U = 330,5$, $p = 0,001$; більший базальний розмір ПШ 4,9 (4,1 - 5,4) см проти 3,68 (3,33 - 3,88) см, $U = 142,0$, $p = 0,001$; більше співвідношення базальних розмірів ПШ/ЛШ 1,4 (1,02 - 1,79) проти 0,80 (0,77 - 0,88), $U = 16,0$, $p = 0,001$; менший показник РАТ 79,4 (62,5 - 95,9) мс проти 120,00 (113,00 - 141,50) мс, $U = 53,0$, $p = 0,001$; вищий розрахунковий тиск у правому передсерді 13,5 (7,9 - 14,9) мм рт.ст. проти 3,2 (3,0 - 4,3) мм рт.ст., $U = 101,0$, $p = 0,001$; вищий розрахунковий СТЛА 84,6 (62,5 - 108,6) мм рт.ст. проти 24,00 (22,00 - 27,00) мм рт.ст., $U = 9,0$, $p = 0,001$; більший діаметр ЛА 3,5 (2,8 - 4,5) см проти 2,00 (1,91 - 2,15) см, $U = 25,0$, $p = 0,001$; більші ІЕ в систолу 1,9 (1,2 - 2,21) проти 1,00 (1,00 - 1,01), $U = 6,5$, $p = 0,001$ та ІЕ в діастолу 1,5 (1,25 - 1,83) проти 1,00 (1,00 - 1,03), $U = 10,5$, $p = 0,001$. Всі вищеописані показники статистично значно відрізнялись у групі хворих з ІЛАГ у порівнянні із групою контролю.

Розміри правих відділів серця (ПП, ПШ) та ЛА за даними ЕхоКГ у пацієнтів з ІЛАГ були збільшеними у порівнянні із групою контролю, що зумовлено розвитком та прогресуванням самого захворювання, це також підтверджується багатьма іншими дослідженнями (79-81). Відмінності розмірів лівих відділів серця (ЛП, ЛШ) ми досліджували на основі показників площі ЛП, індексу площі ЛП, КДО ЛШ та УО ЛШ. КДО ЛШ та УО ЛШ був значно меншим у групі ІЛАГ, що пов'язано з меншим наповненням об'ємом лівих відділів серця. В окремих дослідженнях Ichimura К. та співавт. було показано зменшені показники ударного викиду ЛШ порівняно із контрольною групою здорових осіб (82). Результати роботи Mirea O. та співавт. щодо розмірів лівого передсердя також підтверджують отримані нами дані (83). Орієнтовний розрахунковий тиск у ПП згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року (3) значно підвищений у групі хворих із ІЛАГ та навіть взятий до обрахунку ризику смертності при ЛАГ (3).

Показник часу прискорення легеневої артерії (РАТ) досить давно та часто визначається для оцінки статусу пацієнтів з ЛАГ та входить до додаткових критеріїв ЛГ при оцінці її ймовірності (3). Згідно Al-Naamani N. та співавт., показник РАТ є хорошим прогностичним предиктором смертності у пацієнтів з ІЛАГ різної етіології (65). Це стосується також і визначення діаметру самої легеневої артерії, який із прогресуванням захворювання збільшується.

Як відомо, вплив правого шлуночка на лівий має достатньо важливе значення в контексті формування порушень внутрішньосерцевої гемодинаміки. Також, дилатація правих відділів серця приводить до здавлення та деформації лівих відділів серця, що порушує нормальну геометрію лівого шлуночка (87). Останній стає сплющеним (у систолу та діастолу), порожнина його зменшується, відповідно зменшується ударний викид та насосна функція. Так званий парадоксальний рух МШП може бути оцінений за допомогою ЕхоКГ та відображений у вигляді індексів ексцентричності у систолу та діастолу. В нашому дослідженні обидва були значно збільшені порівняно із

групою контролю та відображали вплив правих відділів на ліві. У ряді досліджень із хворими ІЛАГ ці дані підтверджуються (84-86).

В таблиці 5 представлені параметри систолічної функції ПШ та СТ-ЕхоКГ у пацієнтів в обстежених групах.

Таблиця 5. Показники систолічної функції правого шлуночка та спекл-трекінг ехокардіографії у досліджуваних осіб

Показник	Всі пацієнти з ІЛАГ, n=78		Контрольна група, n=30		U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
ТАPSE, мм	17,1	12,9 19,5	23,4	20,5 26,1	215,5, 0,001*
S' ПШ, см/с	9,4	6,9 12,5	13,5	10,6 16,5	336,0, 0,001*
ФЗП ПШ, %	28,0	22,1 35,7	41,7	35,6 47,0	93,5, 0,001*
ПГСД ВСПШ, %	- 13,32	-10,22 -17,39	- 22,24	-20,13 -25,20	109,5, 0,001*
ПГСД верхівкового сегм. ПШ, %	- 11,70	-8,13 -15,40	- 21,64	-19,56 -23,90	111,0, 0,001*
ПГСД середнього сегм. ПШ, %	- 13,07	-8,92 -17,58	- 21,36	-18,20 -24,12	176,5, 0,001*
ПГСД базального сегм. ПШ, %	- 14,55	-9,85 -19,50	- 22,14	-19,62 -24,90	310,5, 0,001*
ШПГСД ВСПШ, с ⁻¹	1,14	0,72 1,60	1,99	1,30 2,71	294,0, 0,001*
ПГСД ЛШ, %	- 16,97	-13,80 -20,95	- 21,57	-19,50 -23,64	315,0, 0,001*

ШПГСД ЛШ, с ⁻¹	1,32	0,50 1,91	1,77	1,21 2,29	530,0, 0,001*
TAPSE/СТЛА, мм/мм рт.ст.	0,22	0,11 0,30	1,0	0,81 1,20	420,0, 0,001*
ПГСД ВСПШ/СТЛА, %/мм рт.ст.	0,17	0,08 0,29	0,88	0,72 1,03	313,0, 0,001*

*Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.*

За останні десять років методика СТ-ЕхоКГ почала використовуватись досить часто та стала одним з нових напрямів досліджень в контексті поєднання клінічної медицини та серцево-судинної візуалізації. Саме особливості перебігу ЛАГ змушують вдаватись до нових науково-практичних пошуків в плані більш детального та глибокого розуміння протікання захворювання. На даний час чітко можна стверджувати, що перевантаження об'ємом та тиском правого шлуночка може мати вплив на ліві відділи серця, а саме лівий шлуночок. За допомогою СТ-ЕхоКГ можна виміряти пікову систолічну деформацію та швидкість цієї деформації ЛШ та вільної стінки ПШ (88). Щодо оцінки систолічної функції ПШ за допомогою методики СТ-ЕхоКГ немає єдиної думки, також цей показник не внесений в перелік ехокардіографічних показників для оцінки 1-річної смертності у пацієнтів з ЛАГ (3). Тим паче, немає єдиних референтних значень стосовно деформації правого шлуночка або його вільної стінки чи швидкості цієї деформації. Декілька великих мета-аналізів за участю Wang T. та співавт. в 2021 році провели аналіз 788 статей, що описували 45 досліджень де включено 4439 обстежуваних осіб. Результатом цієї праці стало виведення нормативних референтних значень показника ПГСД ПШ у виді -17,3% або більше (89). У дослідженні Golukhova E. та співавт. на основі 4 досліджень у пацієнтів із ЛАГ було проведено аналіз нормативних референтних значень для ГПД ВСПШ, де усереднені показники в групі контролю склали $-24,7 \pm 2,2\%$ (9). Теперішні на даний час рекомендації від Європейського товариства з серцево-судинної

візуалізації 2016 року використовують значення ГПД ВСПШ $>-20\%$ в якості критерію аномальних змін деформації вільної стінки ПШ (90). В більшості досліджень із методикою СТ-ЕхоКГ кількість обстежуваних осіб з ЛАГ було близько 60-80, що відповідає нашій вибірці.

Як видно із таблиці 5, ми отримали наступні результати аналізу систолічної функції ПШ за допомогою стандартної ТТ-ЕхоКГ та СТ-ЕхоКГ у групі пацієнтів ЛАГ у порівнянні із контрольною групою: TAPSE 17,1 (12,9 – 19,5) мм проти 23,4 (20,5 – 26,1) мм, $U = 215,5$, $p = 0,001$; S' ПШ 9,4 (6,9 – 12,5) см/с проти 13,5 (10,6 – 16,5) см/с, $U = 336,0$, $p = 0,001$; ФЗП ПШ 28,0 (22,1 – 35,7) % проти 41,7 (35,6 – 47,0) %, $U = 93,5$, $p = 0,001$; ПГСД ВСПШ -13,32 (-10,22 - -17,39) % проти -22,24 (-20,13 – -25,20) %, $U = 109,5$, $p = 0,001$; ПГСД верхівкового сегменту ПШ -11,70 (-8,13 – -15,40) проти -21,64 (-19,56 - -23,90) %, $U = 111,0$, $p = 0,001$; ПГСД середнього сегменту ПШ -13,07 (-8,92 - -17,58) % проти -21,36 (-18,20 - -24,12) %, $U = 176,5$, $p = 0,001$; ПГСД базального сегменту ПШ -14,55 (-9,85 - -19,50) % проти -22,14 (-19,62 - -24,90) %, $U = 310,5$, $p = 0,001$; ШПГСД ВСПШ 1,14 (0,72 – 1,60) c^{-1} проти 1,99 (1,30 – 2,71) c^{-1} , $U = 294,0$, $p = 0,001$; ПГСД ЛШ -16,97 (-13,80 - -20,95) % проти -21,57 (-19,50 - -23,64) %, $U = 530,0$, $p = 0,001$; ШПГСД ЛШ 1,32 (0,50 – 1,91) c^{-1} проти 1,77 (1,21 – 2,29) c^{-1} , $U = 530,0$, $p = 0,001$.

Зниження стандартних параметрів оцінки систолічної функції ПШ у хворих на ЛАГ є закономірними змінами при даній патології. Через тривале підвищення легеневого судинного супротиву ПШ втрачає свої компенсаторні можливості підтримання достатньої скоротливої функції та відбувається зниження останньої. TAPSE та S' ПШ дають пряме розуміння систолічного скорочення вільної стінки ПШ, а ФЗП ПШ дозволяє оцінити зміни площі в кінці діастоли та систоли у таких хворих.

Згідно наших результатів у групі пацієнтів з ЛАГ показники ПГСД ВСПШ та ШПГСД ВСПШ були нижчими, ніж у групі контролю як детальніше описано вище. На відміну від стандартних показників систолічної функції ПШ, такий як TAPSE, S' ПШ та ФЗП ПШ, ПГСД ВСПШ дозволяє оцінити

поздовжню деформацію міокарда шлуночка та дана величина менш залежна від позиції та кута вимірювання.

Ліві відділи серця при ІЛАГ за допомогою методики СТ-ЕхоКГ описувались досить в обмеженій кількості статей. Наприклад, Sjögren H. та співавт. у дослідженні із ЛАГ пацієнтами встановили середнє значення ПГСД ЛШ у контрольній групі як -18,4% (91). Ichimura K. та співавт. у дослідженні 57 ІЛАГ пацієнтами та також ж кількістю осіб контрольної групи встановили середнім значенням ПГСД ЛШ у групі контролю -20,1% (92). Ми отримали схожі дані, де як ПГСД ЛШ так і ШПГСД ЛШ були нижчими у групі пацієнтів з ІЛАГ у порівнянні з групою контролю.

Також, ми провели аналіз двох співвідношень, що почали використовуватись досить недавно, як характеристика взаємозв'язку систолічної функції правого шлуночка та рівня розрахункового тиску в легеневій артерії – TAPSE/СТЛА та ПГСД ВСПШ/СТЛА. Перший із них внесений до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року як параметр в блоці ехокардіографічного обстеження для обрахунку ризику смерті у пацієнтів з ІЛАГ (3). У групі пацієнтів з ІЛАГ величина співвідношення TAPSE/СТЛА була 0,22 (0,11 – 0,30) мм/мм рт.ст. у порівнянні із групою контролю – 1,0 (0,81 – 1,20) мм/мм рт.ст., $U = 420,0$, $p = 0,001$; та ПГСД ВСПШ/СТЛА у двох групах відповідно – 0,17 (0,08 – 0,29) %/мм рт.ст. проти 0,88 (0,72 – 1,03) %/мм рт.ст. $U = 313,0$, $p = 0,001$. Обидва співвідношення достовірно відрізнялись між собою.

Додатково ми проаналізували порушення діастолічної функції ЛШ у досліджуваних осіб. Отримані дані між загальною групою пацієнтів з ІЛАГ та контрольною групою відображено у таблиці 6.

Таблиця 6. Показники діастолічної функції ЛШ у обстежуваних осіб.

Показник	Всі пацієнти з ІЛАГ, n=78		Контрольна група, n=30		U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
E/A	0,9	0,5 1,8	1,3	0,9 2,0	450,0, 0,001*
E' латеральне, см/с	9,2	6,8 12,3	15,0	9,0 17,5	426,0, 0,001*
E' медіальне, см/с	6,9	5,0 9,5	10,0	8,0 12,8	393,5, 0,001*
E/e' усереднене	9,8	7,2 14,3	7,6	6,0 11,0	309,5, 0,001*
IVRT, мсек	98,6	70,2 110,0	88,0	62,0 95,4	211,0, 0,001*

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

У пацієнтів з загальної групи ІЛАГ у порівнянні із контрольною групою отримали наступні результати: показник E/A 0,9 (0,5 – 1,8) проти 1,3 (0,9 – 2,0), U = 450,0, p = 0,001; E' латеральне 9,2 (6,8 – 12,3) см/с проти 15,0 (9,0 – 17,5) см/с, U = 426,0, p = 0,001; E' медіальне 6,9 (5,0 – 9,5) см/с проти 10,0 (8,0 – 12,8) см/с, U = 393,5, p = 0,001; E/e' усереднене 9,8 (7,2 – 14,3) проти 7,6 (6,0 – 11,0), U = 309,5, p = 0,001; показник IVRT 98,6 (70,2 – 110,0) мсек проти 88,0 (62,0 – 95,4) мсек, U = 211,0, p = 0,001. Також слід відмітити, що згідно рекомендацій Британського товариства з ехокардіографії максимальна швидкість трикуспідальної регургітації >2,8 м/с була у 78 хворих (100%), та не виявлено у жодного із групи контролю (0%); індекс об'єму ЛП >34 мл/м² не виявлено у будь-якого пацієнта кожної групи; E/e' усереднене >14 виявлено у 4 пацієнтів (5%) із загальної групи ІЛАГ та не виявлено у осіб контрольної

групи. Згідно всіх вищеописаних критеріїв порушення діастолічної функції ЛШ спостерігалось у 32 осіб групи пацієнтів з ІЛАГ (41%) та відсутнє у осіб групи контролю.

Також, ми проаналізували порушення діастолічної функції ЛШ в залежності від клінічного перебігу у пацієнтів з ІЛАГ. Отримані нами дані відображені у Таблиці 7.

Таблиця 7. Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на ІЛАГ.

Показник	Група 1 пацієнтів з ІЛАГ, n=60		Група 2 пацієнтів з ІЛАГ, n=18		U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
E/A	1,04	0,6 1,3	0,85	0,6 1,2	130,0, 0,01*
E' латеральне, см/с	8,8	6,8 10,2	7,6	6,5 10,0	232,0, 0,01*
E' медіальне, см/с	7,5	5,0 9,0	6,1	4,8 8,2	250,0, 0,01*
E/e' усереднене	8,0	6,9 9,0	6,2	4,0 7,9	190,5, 0,01*
IVRT, мсек	80,0	65,0 96,0	99,6	78,0 110,2	200,5, 0,05*

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

У групі 1 у порівнянні із групою 2 пацієнтів із ІЛАГ ми отримали наступні результати: показник E/A 1,04 (0,6 – 1,3) проти 0,85 (0,6 – 1,2), U = 130,0, p = 0,01; E' латеральне 8,8 (6,8 – 10,2) см/с проти 7,6 (6,5 – 10,0) см/с, U = 232,0, p = 0,01; E' медіальне 7,5 (5,0 – 9,0) см/с проти 6,1 (4,8 – 8,2) см/с, U = 250,0, p = 0,01; E/e' усереднене 8,0 (6,9 – 9,0) проти 6,2 (4,0 – 7,9), U = 190,5, p = 0,01; показник IVRT 80,0 (65,0 – 96,0) мсек проти 99,6 (78,0 – 110,2) мсек, U = 200,5,

$p = 0,05$. Згідно вищеописаних критеріїв порушення діастолічної функції ЛШ спостерігалось у 21 пацієнтів групи 1 (35%) та у 11 пацієнтів групи 2 (61%). Достовірна різниця між групами $p = 0,01$.

3.2 Порівняльний аналіз показників трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу за період спостереження.

Згідно розподілу всіх пацієнтів з ІЛАГ на 2 групи, а саме: група 1 – пацієнти, що вижили, група 2 – ті, що померли за період спостереження, дані показників стандартної ехокардіографії наведено у Таблиці 6.

Таблиця 8. Стандартні ехокардіографічні параметри пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу

Показник	Група 1, n = 60		Група 2, n = 18		Порівняння U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
Площа ЛП, см ²	16,65	14,33 18,69	15,00	14,00 18,05	483,0; 0,49
Індекс площі ЛП, см ² /м ²	22,85	19,45 27,63	18,40	13,95 21,73	326,0; 0,01*
Площа ПП, см ²	25,25	21,47 31,83	28,15	26,18 36,48	366,5; 0,04*
КДО ЛШ, мл	79,00	66,18 92,23	71,00	61,00 88,50	481,0; 0,05*
УО ЛШ, мл	47,00	39,35 57,40	47,00	39,75 51,50	443,5; 0,58
ФВ ЛШ, %	64,00	58,20 66,70	58,21	51,80 65,16	360,0; 0,05*
Базальний розмір ПШ, см	5,05	4,54 5,58	4,53	4,08 5,05	411,0; 0,07
Співвідношення	1,30	1,18	1,54	1,37	15,5;

базальних розмірів ПШ/ЛШ		1,51		1,77	0,0001*
РАТ, мс	84,00	70,00 95,00	70,50	69,00 81,25	444,5; 0,009*
Тиск у ПП, мм рт.ст.	10,4	6,5 14,6	12,6	9,1 15,0	37,2; 0,04*
СТЛА, мм рт.ст.	87,50	67,85 96,50	93,50	71,50 100,50	478,5; 0,47
Діаметр ЛА, см	3,40	2,91 3,91	3,53	3,28 3,93	434,0; 0,21
ІЕ в систолу	1,83	1,56 2,09	1,80	1,58 1,95	480,0; 0,48
ІЕ в діастолу	1,48	1,31 1,64	1,50	1,40 1,67	481,5; 0,49

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

За даними ехокардіографічного дослідження між групою 1 та групою 2 пацієнтів з ІЛАГ окремі показники мали статистично значущу різницю: індекс площі ЛП 22,85 (19,45 - 27,63) $\text{см}^2/\text{м}^2$ проти 18,40 (13,95 - 21,73) $\text{см}^2/\text{м}^2$, $U = 326,0$, $p = 0,01$; площа ПП 25,25 (21,47 - 31,83) см^2 проти 28,15 (26,18 - 36,48) см^2 , $U = 366,5$, $p = 0,04$; КДО ЛШ 79,00 (66,18 - 92,23) мл проти 71,00 (61,00 - 88,50) мл, $U = 481,0$, $p = 0,05$; ФВ ЛШ 64,00 (58,20 - 66,70) % проти 58,21 (51,80 - 65,16) %, $U = 360,0$, $p = 0,05$; співвідношення базальних розмірів ПШ/ЛШ 1,30 (1,18 - 1,51) проти 1,54 (1,37 - 1,77), $U = 15,5$, $p = 0,0001$; показником РАТ 84,00 (70,00 - 95,00) мс проти 70,50 (69,00 - 81,25) мс, $U = 444,5$, $p = 0,009$, тиском у ПП 10,4 (6,5 - 14,6) мм рт.ст. проти 12,6 (9,1 - 15,0) мм рт.ст., $U = 37,2$, $p = 0,04$. Між показниками площі ЛП, КДО ЛШ, УО ЛШ, ФВ ЛШ, базальним розміром ПШ, розрахунковим СТЛА,

діаметром ЛА та індексами ексцентричності статистичної різниці не виявлено.

Розміри лівих відділів серця (індекс площі ЛП, КДО ЛШ) у групі 2 були достовірно меншими, у порівнянні із групою 1. На нашу думку, основним механізмом зменшення лівих відділів серця при нормальній систолічній функції ЛШ (ФВ ЛШ) є зниження надходження крові в ліві відділи серця через легеневе коло кровообігу. Це в свою чергу приводить до слабкого кровонаповнення лівого передсердя та шлуночка, що в свою чергу веде до зниження системного кровообігу (93-95).

Розміри правих відділів серця (площа ПП, базальний розмір ПШ) у групі 2 були більшими, та мали статистично значущу різницю: Площа ПП у групі 1 25,25 (21,47 – 31,83) см² проти 28,15 (26,18 – 36,48) см² у групі 2, $U = 366,5$, $p = 0,04$; базальних розмір ПШ 5,05 (4,54 – 5,58) см проти 4,53 (4,08 – 5,05) см, $U = 411,0$, $p = 0,05$ відповідно. Отримані дані можна пояснити більш важким перебігом захворюванням або його прогресуванням, що виражається в збільшенні розмірів правих камер серця, та погіршенню їх функції.

Для підтримки сталого ударного викиду та насосної функції серця лівий шлуночок буде намагатись максимально «всмоктувати» кров із ЛП, як наслідок порожнина останнього зменшується. Якщо говорити саме про порожнину лівого шлуночка (зменшений показник КДО ЛШ), то тут найбільший значимий вплив на нашу думку відіграє стиснення або ж вип'ячування міжшлуночкової перетинки в порожнину ЛШ через перевантажений тиском ПШ (97). Також, значиме зменшення порожнини ЛП у групі 2 ми пов'язуємо із можливо більшим показником ЛСС у групі 2, що є основною причиною збіднення наповнення лівих відділів серця (97). Всі вищеописані зміни можуть також вплинути на міокард та параметри насосної функції (98-100). Погане наповнення призводить до зменшення потреби із скорочувальної здатності міокарда лівих відділів серця, а отже і зниження розтягування міокарда (101). Зменшення об'ємного навантаження

призводить до змін функціонування та роботи кардіоміоцитів, і далі як наслідок атрофії міокарда (102, 144). Також не слід виключати, що зниження системного кровотоку супроводжується зниженням регіонарного кровопостачання у коронарних артеріях та ішемії міокарда. Оцінюючи скоротливу функцію лівого шлуночка у нашому дослідженні, ми бачимо що ФВ ЛШ у обох групах була в межах норми.

Таблиця 9. Показники систолічної функції правого шлуночка та спекл-трекінг ехокардіографії у пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу

Показник	Група 1, n = 60		Група 2, n = 18		U; p
	Me	Q ₁ Q ₃	Me	Q ₁ Q ₃	
TAPSE, мм	17,1	13,8 20,5	15,9	11,9 20,2	339,0, 0,04*
S' ПШ, см/с	10,8	8,2 13,3	5,3	4,3 8,0	15,5, 0,001*
ФЗП ПШ, %	29,1	22,2 38,9	24,7	21,6 28,0	296,0, 0,007*
ПГСД ВСПШ, %	-13,7	-9,8 -16,5	-11,9	-9,5 -13,0	352,5, 0,026*
ПГСД верхівкового сегм. ПШ, %	-12,1	-8,2 -15,5	-10,3	-7,9 -12,6	414,5, 0,036*
ПГСД середнього сегм. ПШ, %	-13,3	-8,0 -16,4	-12,4	-10,2 -14,9	469,0, 0,403
ПГСД базального сегм. ПШ, %	-15,1	-9,8 -18,6	-13,0	-11,2 -15,0	435,5, 0,015*
ШПГСД ВСПШ, с ⁻¹	1,16	0,62 1,70	1,06	0,86 1,28	500,0, 0,635

ПГСД ЛШ, %	-17,5	-13,4 -21,2	-15,1	-13,0 -17,6	351,5, 0,025*
ШПГСД ЛШ, с ⁻¹	1,34	0,82 1,80	1,22	0,92 1,68	530,0, 0,906
TAPSE/СТЛА, мм/мм рт.ст.	0,21	0,15 0,27	0,22	0,11 0,30	515,0, 0,766
ПГСД ВСПШ/СТЛА, %/мм рт.ст.	0,18	0,09 0,28	0,11	0,07 0,16	381,5, 0,05*

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

При аналізі показників систолічної функції правого шлуночка за допомогою стандартної та спекл-трекінг ехокардіографії ми виявили статистично значущу різницю між групами (група 1 у порівнянні із групою 2): TAPSE 17,1 (13,8 – 20,5) мм проти 15,9 (11,9 – 20,2) мм, $U = 339,0$, $p = 0,04$; S` ПШ 10,8 (8,2 – 13,3) см/с проти 5,3 (4,3 – 8,0) см/с, $U = 15,5$, $p = 0,001$; ФЗП ПШ 29,1 (22,2 – 38,9) % проти 24,7 (21,6 – 28,0) %, $U = 296,0$, $p = 0,007$; ПГСД ВСПШ -13,7 (-9,8 - -16,5) % проти -11,9 (-9,5 - -13,0) %, $U = 352,5$, $p = 0,026$; ПГСД верхівкового сегменту ПШ -12,1 (-8,2 - -15,5) % проти -10,3 (-7,9 - -12,6) %, $U = 414,5$, $p = 0,036$; ПГСД базального сегменту ПШ -15,1 (-9,8 - -18,6) % проти -13,0 (-11,2 - -15,0) %, $U = 435,5$, $p = 0,015$; ПГСД ЛШ -17,5 (-13,4 - -21,2) % проти -15,1 (-13,0 - -17,6) %, $U = 351,5$, $p = 0,025$; співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА 0,18 (0,09 – 0,28) %/мм рт.ст. проти 0,11 (0,07 – 0,16) %/мм рт.ст., $U = 381,5$, $p = 0,05$.

Як ми бачимо із таблиці 7, у хворих із групи 2 ми виявили статистично значиме зниження показників TAPSE, S` ПШ, ФЗП ПШ, ПГСД ВСПШ (зокрема верхівкового та базального сегментів ПШ), ПГСД ЛШ та співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА у порівнянні із групою 1. Всі ці зміни можуть свідчити про більш виражене погіршення скоротливої функції ПШ та зниження його насосної функції. Залишається ще розглянути та встановити, чи

дійсно ці зміни можуть бути пов'язані із певними показниками гемодинаміки у хворих із ІЛАГ.

Після проведення аналізу показників СТ-ЕхоКГ у порівнянні із групою контролю у групі ІЛАГ ми виявили зниження показників ПГСД ЛШ. Якщо говорити про відмінності серед пацієнтів з ІЛАГ, то у групі 2 цей показник був достовірно нижчим ніж у групі 1. Це говорить про все-таки зниження систолічної функції ЛШ, механізмами якої можуть бути всі вищеописані особливості перебігу ІЛАГ. В окремих дослідженнях було показано зниження показника ПГСД ЛШ подібні з отриманими нами даними, а також зв'язок цих змін із більш ранньою серцево-судинною смертністю пацієнтів (97). Закономірно, що якщо ми маємо дисфункцію ЛШ, то можна це пояснювати збільшеними показниками ТЗЛА та розмірів ЛП, але обидва показники у нашому дослідженні були у межах норми, що підтверджується іншими дослідженнями (97, 100, 101). Отже, можна зробити висновок що зниження ПГСД ЛШ не вказує на «справжню» або ж класичну дисфункцію ЛШ. Це є досить цікавим напрямком для подальших клінічних досліджень та робіт в майбутньому.

Узагальнюючи вищеописані дані, ми виявили більш виражені зміни систолічної функції ПШ в сторону зниження у хворих на ІЛАГ 2 групи у порівнянні із групою 1: зниження TAPSE на 7,0%, S' ПШ на 104,0%, ФЗП ПШ на 17,8%, ПГСД ВСПШ на 15,1%, ПГСД ЛШ на 15,9%, співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА на 63,6%.

Висновки до розділу 3

1. За даними стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією мали статистично значиму різницю у порівнянні із групою контролю згідно розмірів правих (площа ПП, базальний розмір ПШ) та лівих відділів серця (площа ЛП, індекс площі ЛП, КДО ЛШ, УО ЛШ). Також, показники систолічної функції серця у групі ІЛАГ (TAPSE, S' ПШ, ФЗП ПШ) та

показники спекл-трекінг ехокардіографії (ПГСД ВСПШ, ПГСД ЛШ) та співвідношення TAPSE/СТЛА, ПГСД ВСПШ/СТЛА були нижчими у групі ІЛАГ порівняно із контрольною групою.

2. У пацієнтів, що померли за період спостереження (група 2) ми виявили вищі показники площі правого передсердя, нижчі показники кінцево-діастолічного об'єму лівого шлуночка, фракції викиду лівого шлуночка, індексу площі лівого передсердя, TAPSE, S' ПШ, ФЗП ПШ, ПГСД ВСПШ, ПГСД ЛШ у порівнянні із групою пацієнтів, що вижили.
3. За даними стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у хворих групи 1 з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією показники систолічної функції правого шлуночка, а саме та TAPSE 17,1 (13,8 – 20,5) мм проти 15,9 (11,9 – 20,2) мм, $p < 0,05$; S' ПШ 10,8 (8,2 – 13,3) см/с проти 5,3 (4,3 – 8,0) см/с, $p < 0,05$; ФЗП ПШ 29,1 (22,2 – 38,9) % проти 24,7 (21,6 – 28,0) %, $p < 0,05$; ПГСД ВСПШ -13,7 (-9,8 - -16,5) % проти -11,9 (-9,5 - -13,0) %, $p < 0,05$, співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА 0,18 (0,09 – 0,28) %/мм рт.ст. проти 0,11 (0,07 – 0,16) %/мм рт.ст. були знижені у порівнянні із групою 2.
4. У загальній групі пацієнтів з ІЛАГ порушення діастолічної функції спостерігалось у 32 осіб (41,0%). Також, дані порушення спостерігались частіше у групі 2 пацієнтів з ІЛАГ у 11 із 18 пацієнтів (61%), у порівнянні зі групою 2 – 21 із 60 пацієнтів (35%). Р між групами $< 0,05$.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Сіренко Ю.М., Живило І.О., Радченко Г.Д., Боцюк Ю.А. Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легеневу гіпертензію Частина 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню. *Український кардіологічний журнал*. 2021. №4. С. 9-22. Doi: 10.31928/1608-635X-2021.4.922.

2. Боцюк Ю.А., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2022. №1-2. С. 33-39. Doi: 10.31928/1608-635X-2022.1-2.3339.

РОЗДІЛ 4.

ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ЕХОКАРДІОГРАФІЧНОЇ ОЦІНКИ СИСТОЛІЧНОЇ ФУНКЦІЇ ПРАВОГО ШЛУНОЧКА ІЗ ПАРАМЕТРАМИ ІНВАЗИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ У ХВОРИХ ІЗ ІЛАГ

Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року встановити або підтвердити діагноз ЛГ ми можемо тільки за допомогою «золотого» стандарту – катетеризації правих відділів серця (КПС). За допомогою останньої, окрім вимірювання самих показників тиску в порожнинах серця та легеневій артерії ми можемо оцінити гемодинамічні параметри, які є вкрай важливими у спостереженні за такими пацієнтами та впливають на прогноз захворювання. Мова іде про ХОК, СІ, УВ, УІ та насичення змішаної венозної крові киснем (SvO₂). Своєчасна діагностика, лікування та подальше спостереження особливо важливі для пацієнтів з ІЛАГ. Враховуючи інвазивний характер КПС, проведення останньої є досить складним елементом для щоденної клінічної практики, особливо, коли лікувально-діагностичний процес пацієнта проводиться поза центрами ЛГ. На противагу цьому, альтернативним методом спостереження за хворими залишаються неінвазивні методи обстеження, найбільш поширеним з яких є методика ЕхоКГ. ЕхоКГ – більш простий та доступний, інформативний та менш вартісний спосіб оцінки статусу пацієнта з ІЛАГ. З прогресом технічних особливостей апаратури та програмного забезпечення показники ЕхоКГ показують високу кореляцію із показниками КПС та можуть допомогти оцінити наявність або прогресування дисфункції ПШ. Щоб описати вплив ЛГ на праві відділи серця та їх функцію зазвичай використовують оцінку систолічної функції правого шлуночка найчастіше за допомогою параметра систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (TAPSE) та співвідношення TAPSE/СТЛА (3, 120). Окремі систематичні огляди та мета-аналізи досліджували певні показники та їх роль у прогнозі при ІЛАГ, згідно яких перикардальний випіт, площа ПП та TAPSE запропоновані як прогностичні фактори, які вказано у рекомендаціях Європейського товариства

кардіологів 2022 року (121-122). Також, останні роки до звичного ЕхоКГ обстеження додалися параметри методики СТ-ЕхоКГ.

Погіршення стану, прогресування симптомів та стрімкий розвиток декомпенсації серцевої недостатності у пацієнтів досить тісно пов'язаний з розвитком правошлуночкової недостатності (3). Погіршення систолічної функції ПШ прямим чином впливає на всі вищеописані фактори та напряду зумовлює підвищення смертності у хворих на ЛАГ (3). Згідно окремих досліджень TAPSE є ключовим прогностичним показником при ЛГ, який описує систолічну функцію ПШ (123-125). Також, за даними досліджень Shukla M. та співавт. TAPSE відіграє вирішальну роль як прогностичний показник у пацієнтів з ЛГ, що корелює з високою смертністю від усіх причин (126). Недоліками цього параметру зазвичай є кут вимірювання та оператор-залежні фактори виконання ехокардіографічного дослідження. Комбінована оцінка всіх параметрів що описують функцію ПШ разом із показником TAPSE може допомогти подолати ці труднощі.

Співвідношення TAPSE/СТЛА дозволяє неінвазивно оцінити взаємозв'язок ПШ та кровообігу в ЛА, особливо у випадках важкої ЛГ (127). Це співвідношення застосовується в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2022 року для визначення ймовірності 1-річної смертності та описується як незалежний фактор прогнозу (3). Згідно дослідження Badagliacca R. та співавт., яке включало 677 хворих на ЛАГ продемонстровано, що зміни співвідношення TAPSE/СТЛА найкраще на фоні терапії ЛАГ асоціюється із зниженням ризику і зниженням ЛСО (127). Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року, значення TAPSE/СТЛА <19 мм/мм рт.ст. корелює з підвищеною смертністю у хворих на ЛАГ (<20% на рік) (3).

Значення систолічної швидкості кільця трикуспідального клапана (S₁) досить тривалий час порівнювалось із значеннями TAPSE як ще один показник дисфункції правого шлуночка (128). Обидва вищеописаних параметри залежать від кута вимірювання та повинні бути вирівняні із

боковим кільцем трикуспідального клапана. В окремих дослідженнях (Pavlicsek M. та співавт.) було показано, що значення S' ПШ має кореляційний зв'язок із фракцією викиду ПШ за даними МРТ серця (129).

Фракційна зміна площі правого шлуночка (ФЗП ПШ) – це показник, що оцінює зміну площі ПШ у систолу та діастолу, який вимірюють в 4-камерній позиції. На відміну від TAPSE, що проводить оцінку тільки поздовжнього компонента скорочення ПШ, ФЗП ПШ оцінює як поздовжній так і поперечний компонент. В дослідженні Hoette S. та співавт. із групою хворих на ІЛАГ та ХТЕЛГ встановлено більш сильний кореляційний зв'язок ФЗП ПШ із показником ФВ ПШ, ніж TAPSE із ФВ ПШ за даними МРТ серця (127). В цьому ж дослідженні у групі пацієнтів із більш вираженими змінами показників гемодинаміки рівень ФЗП ПШ краще корелював із ФВ ПШ, ніж TAPSE (127).

Оцінка скоротливої функції ПШ за допомогою СТ-ЕхоКГ є динамічною величиною. ПГСД ВСПШ являє собою поздовжнім вкороченням волокон між основою та верхівкою ПШ у систолу та виражається у від'ємних відсотках. Зазвичай для обрахунку загального стрейну потрібні всі 3 сегменти ВСПШ – верхівковий, середній та базальний. Показник ПГСД менш залежний від кута вимірювання, але досить сильно залежить від якості зображення ультразвукового апарату та технічного забезпечення. Як вже раніше повідомлялось, чітко визначених референтних значень або референтного діапазону ПГСД ВСПШ за даними літератури не існує. Однак, на основі результатів окремих досліджень встановлено, що ПГСД ВСПШ $>-20\%$ можна вважати відхиленням від норми, а значення $>-15\%$ серйозним порушенням систолічної функції ПШ (8). Якщо говорити про лівий шлуночок та його систолічну функцію, оцінену за допомогою ПГСД ЛШ, то цей показник продемонстрував діагностичну та прогностичну роль при хронічній серцевій недостатності (8, 130, 131), ЛГ (132-135) та кардіоміопатіях (136-138).

Співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА є також відносно новим і маловивченим параметром, котрий вже зарекомендував свою певну цінність

та значимість. Нещодавнє дослідження Unlu S. та співавт. підкреслило, що дане співвідношення може використовуватись в плані незалежного предиктора у пацієнтів з ЛАГ (140). Також, Richter M. та співавт. провели аналіз та вкотре довели важливість взаємозв'язку ПШ та ЛА за допомогою співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА, що може визначати прогноз при даному захворюванні (141).

Результати проведеного нами кореляційного аналізу окремо для групи 1 та групи 2 у хворих на ЛАГ представлені нижче – Таблиця 8 і Таблиця 9 відповідно. Ми дослідили взаємозв'язок ехокардіографічних параметрів, які описують систолічну функцію ПШ (TAPSE, S' ПШ, ФЗП ПШ, ПГСД ВСПШ) та деяких співвідношень (TAPSE/СТЛА, ПГСД ВСПШ/СТЛА) із основними показниками гемодинаміки (ХОК, СІ, УВ, УІ, ЛСО), отриманих при КПС.

Таблиця 10. Кореляційні зв'язки між ехокардіографічною оцінкою систолічної функції правого шлуночка та інвазивними показниками гемодинаміки у групі 1 пацієнтів з ЛАГ

Група 1, n = 60		ХОК	СІ	УВ	УІ	ЛСО
TAPSE	ρ	0,40	0,49	0,31	0,39	-0,39
	p	0,001*	0,001*	0,01*	0,001*	0,001*
S' ПШ	ρ	0,19	0,28	0,07	0,14	-0,29
	p	0,14	0,03*	0,58	0,31	0,19
ФЗП ПШ	ρ	0,05	0,06	-0,04	0,02	-0,25
	p	0,71	0,68	0,77	0,87	0,34
ПГСД ВСПШ	ρ	0,27	0,35	0,14	0,23	-0,32
	p	0,01*	0,01*	0,27	0,05*	0,02*
TAPSE/СТЛА	ρ	0,46	0,47	0,43	0,45	-0,67
	p	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*	0,001*
ПГСД ВСПШ/СТЛА	ρ	0,29	0,33	0,25	0,31	-0,48
	p	0,03*	0,01*	0,06	0,02*	0,001*

Значення коефіцієнту кореляції Спірмена (ρ) та значення p нижче. * - p < 0,05

Згідно отриманих нами даних у 1-й групі пацієнтів з ІЛАГ статистично значимий кореляційний зв'язок у ХОК із TAPSE ($\rho = 0,40$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ ($\rho = 0,27$, $p = 0,01$), TAPSE/СТЛА ($\rho = 0,46$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,29$, $p = 0,03$); СІ із TAPSE ($\rho = 0,49$, $p = 0,001$), S` ПШ ($\rho = 0,28$, $p = 0,03$), ПГСД ВСПШ ($\rho = 0,35$, $p = 0,01$), TAPSE/СТЛА ($\rho = 0,47$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,33$, $p = 0,01$); УВ із TAPSE ($\rho = 0,31$, $p = 0,01$), TAPSE/СТЛА ($\rho = 0,43$, $p = 0,001$); УІ із TAPSE ($\rho = 0,39$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ ($\rho = 0,23$, $p = 0,05$), TAPSE/СТЛА ($\rho = 0,45$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,31$, $p = 0,02$); ЛСО із TAPSE ($\rho = -0,39$, $p = 0,001$), із ПГСД ВСПШ ($\rho = -0,32$, $p = 0,02$), TAPSE/СТЛА ($\rho = -0,67$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = -0,48$, $p = 0,001$).

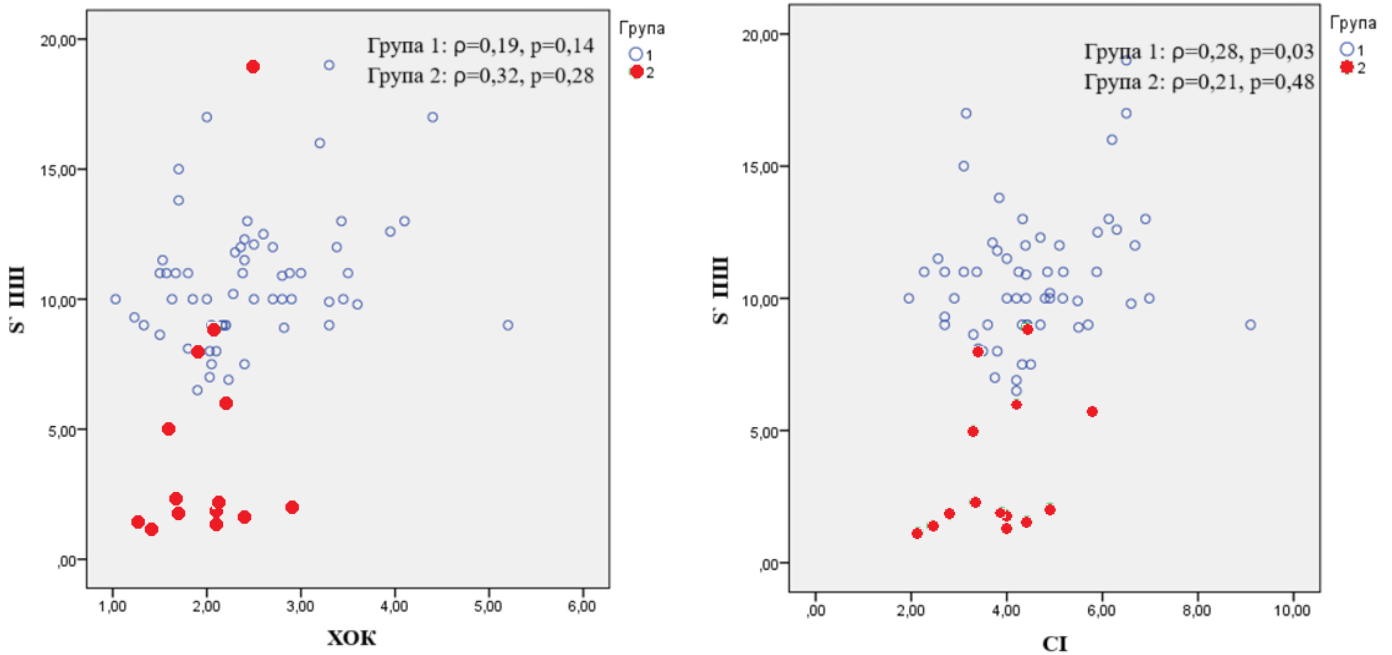
На основі проведеного аналізу у групі 1 пацієнтів з ІЛАГ ми встановили найбільш сильний кореляційний зв'язок із показниками гемодинаміки за даними КПС (ХОК, СІ, УВ, УІ, ЛСО) для співвідношень TAPSE/СТЛА, ПГСД ВСПШ/СТЛА. Це підтверджує факт, що взаємозв'язок функції ПШ та кровоплину в ЛА є важливим у контексті гемодинамічних параметрів та може більше детально розкрити взаємозв'язок останніх.

Якщо говорити про решту досліджених показників, то найкраще асоціювались із інвазивними показниками гемодинаміки TAPSE та ПГСД ВСПШ. Решта показників показали менш значимі результати обрахунків: S` ПШ достовірно корелював тільки із значенням СІ. ФЗП ПШ за результатами нашого дослідження виявився малоінформативним.

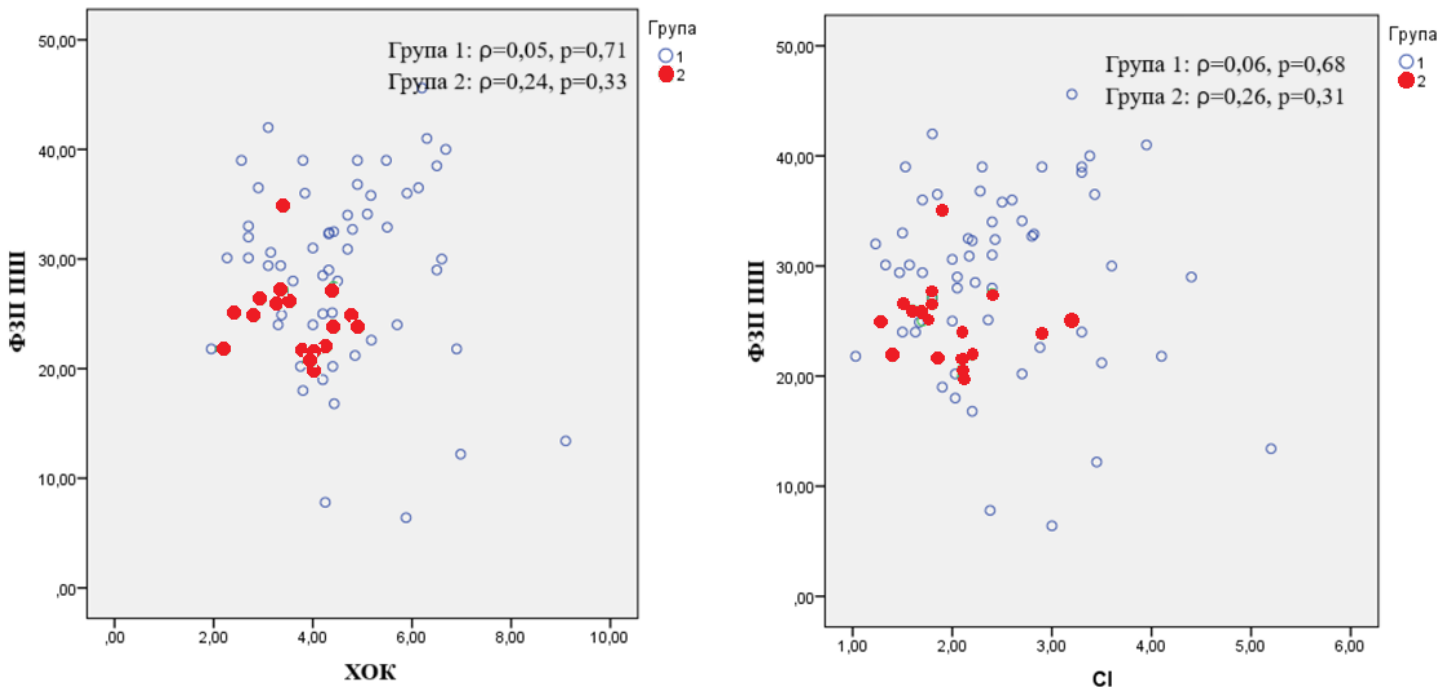
Таблиця 11. Кореляційні зв'язки між ехокардіографічною оцінкою систолічної функції правого шлуночка та інвазивними показниками гемодинаміки у групі 2 пацієнтів з ІЛАГ

Група 2, n = 18		ХОК	СІ	УВ	УІ	ЛСО
TAPSE		0,68	0,64	0,39	0,40	-0,66
	p	0,001*	0,001*	0,11	0,10	0,001*
S' ПШ	ρ	0,32	0,21	0,24	0,23	-0,09
	p	0,28	0,48	0,43	0,46	0,76
ФЗП ПШ	ρ	0,24	0,26	0,23	0,10	0,27
	p	0,33	0,31	0,36	0,68	0,27
ПГСД ВСПШ	ρ	0,73	0,80	0,38	0,36	-0,67
	p	0,001*	0,001*	0,12	0,14	0,001*
TAPSE/СТЛА	ρ	0,30	0,29	0,42	0,41	-0,26
	p	0,24	0,24	0,08	0,09	0,3
ПГСД ВСПШ/СТЛА	ρ	0,45	0,47	0,63	0,49	-0,35
	p	0,05*	0,05*	0,01*	0,04*	0,15

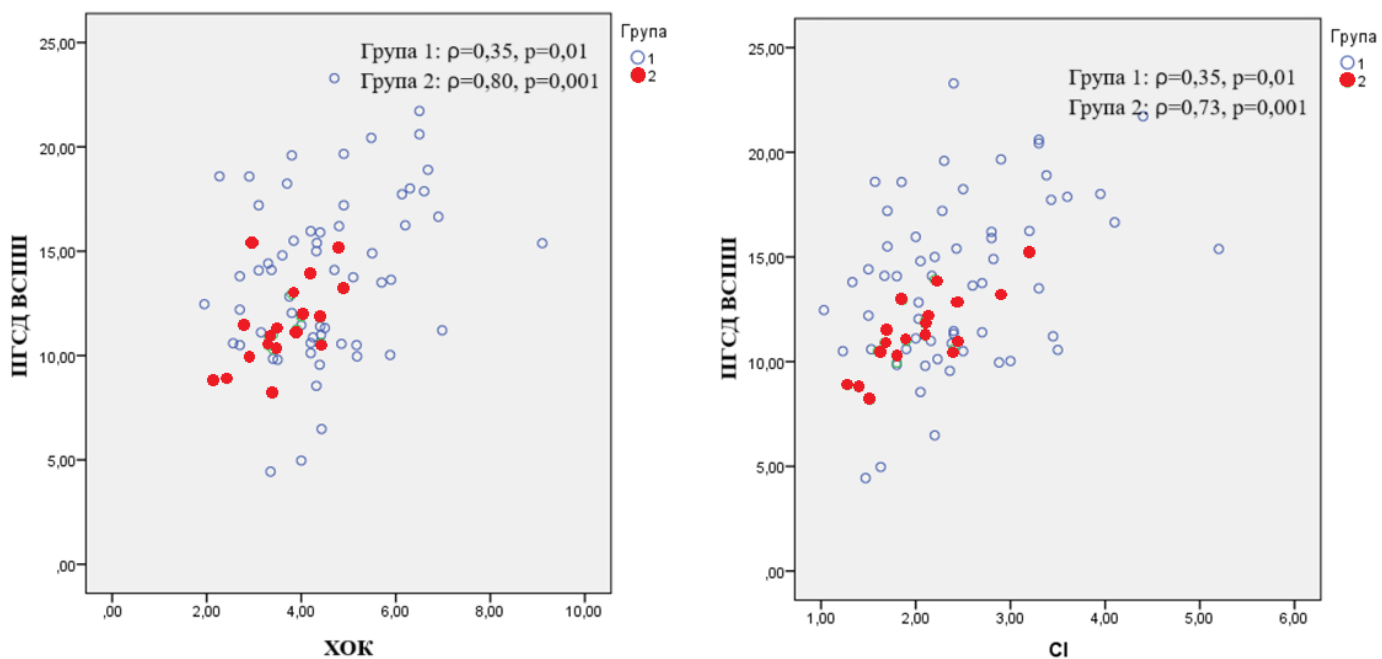
У групі 2 пацієнтів з ІЛАГ ми отримали зв'язок кореляції: ХОК із TAPSE ($\rho = 0,68$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ ($\rho = 0,73$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,45$, $p = 0,05$); СІ із TAPSE ($\rho = 0,64$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ ($\rho = 0,80$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,47$, $p = 0,05$); УВ із ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,63$, $p = 0,005$); УІ із ПГСД ВСПШ/СТЛА ($\rho = 0,49$, $p = 0,04$); ЛСО із TAPSE ($\rho = -0,66$, $p = 0,001$), ПГСД ВСПШ ($\rho = -0,67$, $p = 0,001$). Показники S' ПШ та ФЗД ПШ за даними нашого дослідження кореляційних зв'язків не показали.



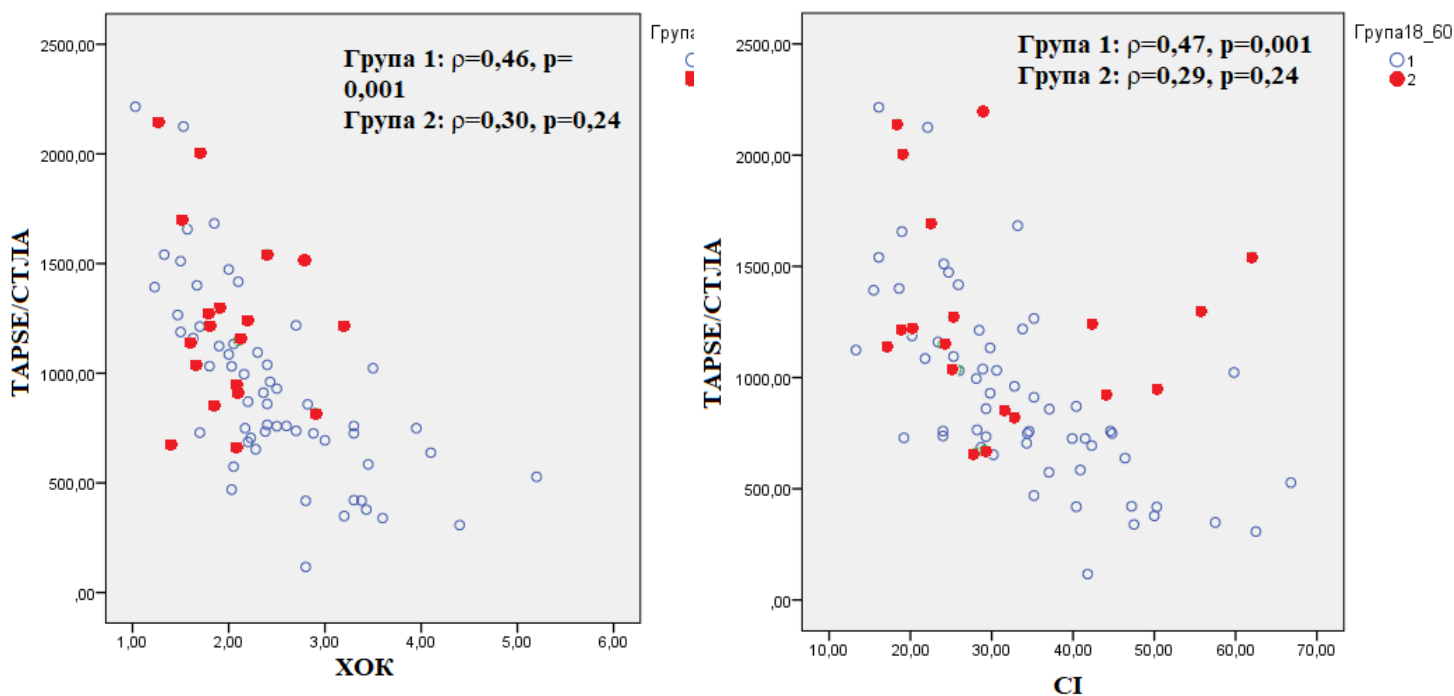
Малюнок 4А. Кореляція між систолічною екскурсією трикуспідального кільця (TAPSE) та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ.



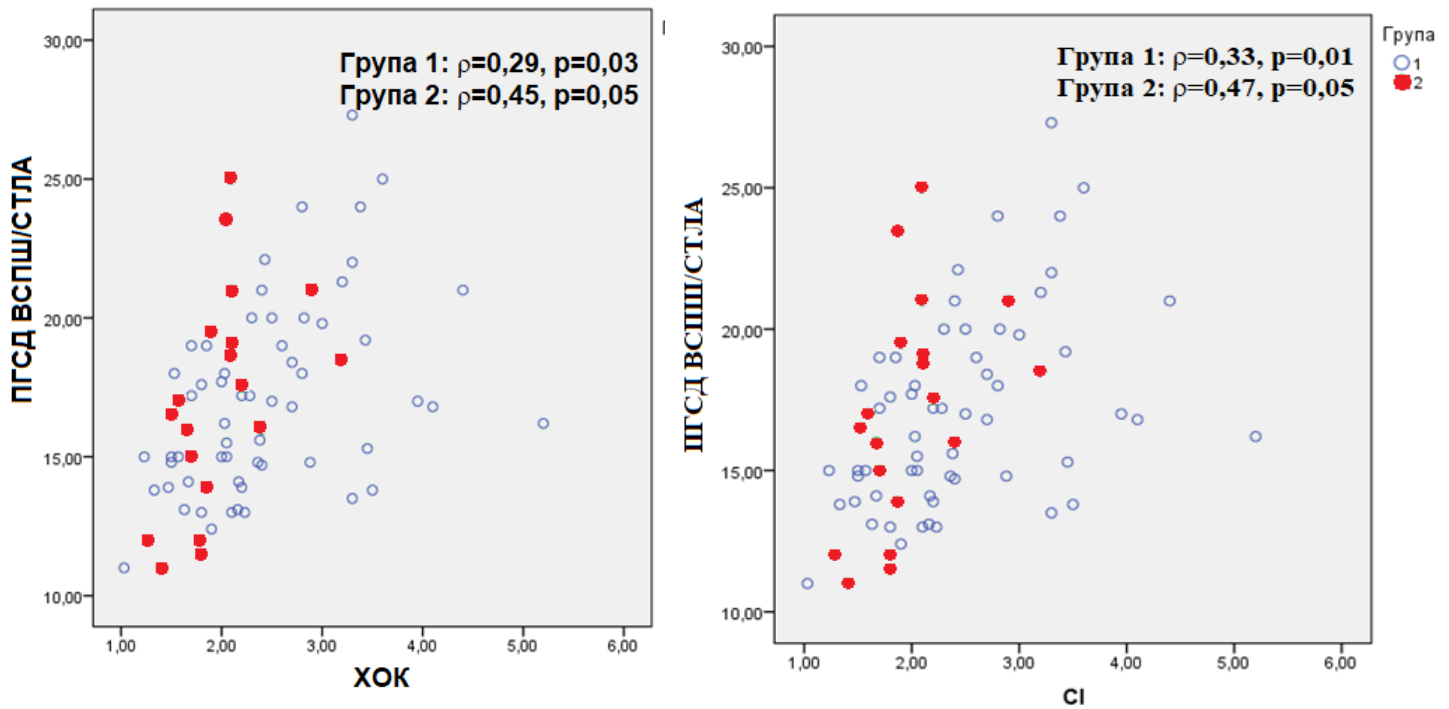
Малюнок 4Б. Кореляція між S' правого шлуночка та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ.



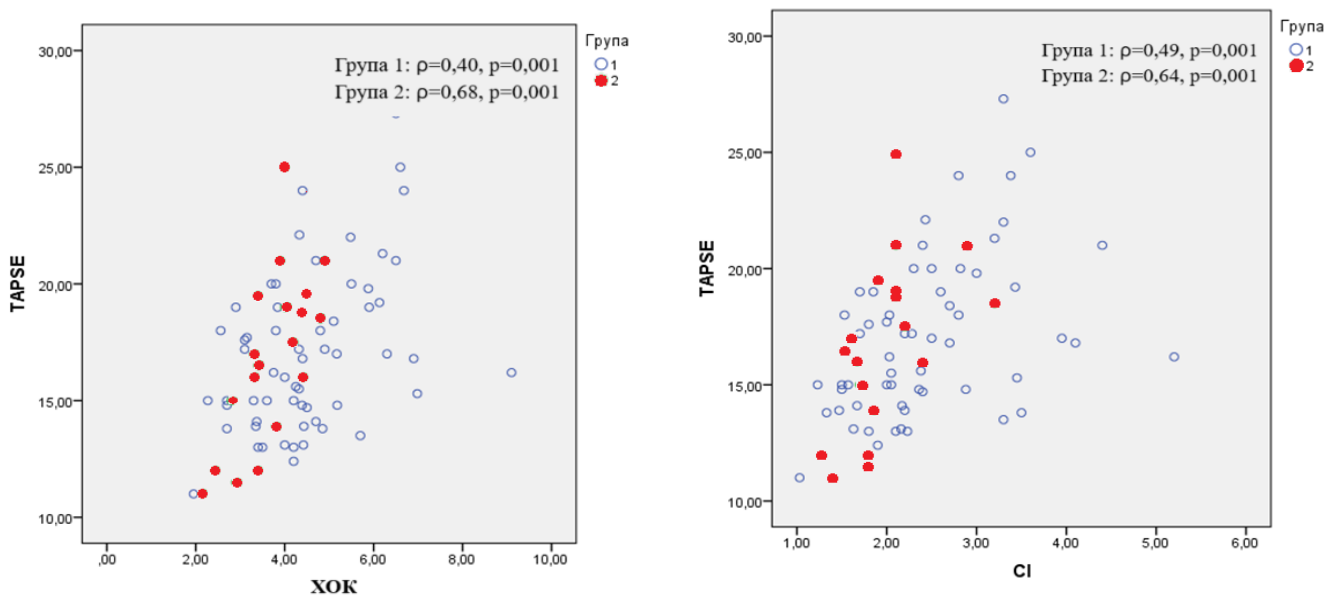
Малюнок 4В. Кореляція між ФЗП ПШ та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ.



Малюнок 4Г. Кореляція між ПГСД ВСПШ та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ.



Малюнок 4Д. Кореляція між TAPSE/СТЛА та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ



Малюнок 4Е. Кореляція між ПГСД ВСПШ/СТЛА та ХОК / СІ. Сині кільця – група 1 пацієнтів з ІЛАГ, червоні суцільні круги – група 2 пацієнтів з ІЛАГ

Таким чином, виявлені нами кореляційні взаємозв'язки у обох групах хворих на ІЛАГ дозволяють стверджувати, що такі показники як TAPSE (із

ХОК, $p = 0,001$; із СІ, $p = 0,001$; із УВ, $p = 0,001$; із УІ, $p = 0,001$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 1 та із ХОК, $p = 0,001$, із СІ, $p = 0,001$, із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 2), ПГСД ВСПШ (із ХОК, $p = 0,01$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,05$; із ЛСО, $p = 0,02$ у групі 1 та із ХОК, $p = 0,001$; із СІ, $p = 0,001$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 2) та розрахункові співвідношення TAPSE/СТЛА (із ХОК, $p = 0,001$; із СІ, $p = 0,001$; із УВ, $p = 0,001$; із УІ, $p = 0,001$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 1), ПГСД ВСПШ/СТЛА (із ХОК, $p = 0,03$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,02$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 1 та із ХОК, $p = 0,05$; із СІ, $p = 0,05$; із УВ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,04$ у групі 2) мають достовірний кореляційний зв'язок із показниками гемодинаміки у пацієнтів з ІЛАГ, отриманих при КПС. Отже, показники TAPSE та ПГСД ВСПШ фактично однаково асоціювалися із показниками гемодинаміки, що дозволяє використовувати їх як маркери ступені порушення функції ПШ, а також використовувати їх повторно при динамічному спостереженні. Якщо говорити про співвідношення TAPSE/СТЛА та ПГСД ВСПШ/СТЛА, то вони ще сильніше корелювали із всіма показниками гемодинаміки у хворих з ІЛАГ.

Висновки до розділу 4:

1. Показники систолічної функції правого шлуночка TAPSE (із ХОК; із СІ; із УВ; із УІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 1 та із ХОК, із СІ, із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 2), ПГСД ВСПШ (із ХОК, $p = 0,01$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,05$; із ЛСО, $p = 0,02$ у групі 1 та із ХОК; із СІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 2) та розрахункові співвідношення TAPSE/СТЛА (із ХОК; із СІ; із УВ; із УІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 1), ПГСД ВСПШ/СТЛА (із ХОК, $p = 0,03$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,02$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 1 та із ХОК, $p = 0,05$; із СІ, $p = 0,05$; із УВ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,04$ у групі 2) мали достовірний кореляційний зв'язок із показниками гемодинаміки у пацієнтів з ІЛАГ. Тому, неінвазивні показники TAPSE, ПГСД ВСПШ, співвідношення TAPSE/СТЛА та співвідношення ПГСД

ВСПШ/СТЛА найкраще співвідносяться та відображають зміни гемодинаміки у хворих на ІЛАГ.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Сіренко Ю.М., Живило І.О., Радченко Г.Д., Боцюк Ю.А. Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легенеvu гіпертензію Частина 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню. *Український кардіологічний журнал*. 2021. №4. С. 9-22. Doi: 10.31928/1608-635X-2021.4.922.
2. Боцюк Ю.А., Торбас О.О., Сіренко Ю.М. Оцінювання показників спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією. *Український кардіологічний журнал*. 2022. №1-2. С. 33-39. Doi: 10.31928/1608-635X-2022.1-2.3339.

РОЗДІЛ 5.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ ТА ГАЗОВОГО СКЛАДУ У ГРУПІ ПАЦІЄНТІВ З ІЛАГ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇХ ВИЖИВАННЯ

5.1 Дослідження показників гемодинаміки у хворих на ІЛАГ

Вивчення та спостереження за гемодинамічними параметрами у пацієнтів з ІЛАГ займає центральну роль в патогенезі захворювання. Окремі гемодинамічні параметри з приводу функціональної, насосної функції правих відділів серця дають уявлення про тяжкість змін кровообігу, та мають прогностичні характеристики на протікання захворювання загалом. Смертність внаслідок декомпенсації серцевої недостатності при ІЛАГ зазвичай є наслідком прогресування правошлуночкової недостатності (103-104).

Як зазначалось вище, ми виключили усіх пацієнтів із ІЛАГ, у котрих вазореактивний тест був позитивним (3). Це пов'язано із певними особливостями ураження судин малого кола кровообігу та їх здатністю відповідати на препарати групи антагоністів кальцію у деяких хворих. Згідно рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2022 року та інших вітчизняних та іноземних досліджень у таких пацієнтів прогноз принципово сприятливий, порівняно із тими, у кого вазореактивність відсутня (105-108).

Показники гемодинаміки отримували безпосередньо під час проведення катетеризації правих відділів серця у всіх хворих на ІЛАГ, включених в наше дослідження, а також обчислювали за наведеними формулами, після її проведення. Газовий аналіз крові оцінювали із зразків артеріальної (стегнова або променева артерія) та змішаної венозної (легенева артерія) крові. Оцінка показників газового складу крові відбувалась не пізніше 60 хвилині після забору крові.

Таблиця 12. Порівняльна характеристика показників гемодинаміки між пацієнтами з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу

Показник	Група 1, n=60		Група 2, n=18		Порівняння U, p
	Me	Q ₁ - Q ₃	Me	Q ₁ - Q ₃	
ЧСС, уд/хв	75,00	73,00 - 88,00	85,00	81,00 - 86,00	330, 0,033*
СТЛА, мм рт.ст.	89,50	70,00 - 108,00	98,00	85,00 - 115,00	328, 0,02*
ДТЛА, мм рт.ст.	40,00	32,00 - 45,00	47,00	38,00 - 49,00	310, 0,04*
СерТЛА, мм рт.ст.	57,00	46,00 - 58,00	65,00	52,00 - 76,00	300, 0,02*
Тиск у ПП, мм рт.ст.	9,0	7,0 - 14,0	11,0	10,8 - 13,5	382, 0,05*
ТЗЛА, мм рт.ст.	9,0	7,0 - 11,0	8,0	6,0 - 9,3	400, 0,05*
ХОК, л/хв	4,36	3,53 - 5,41	3,60	3,20 - 4,25	331, 0,01*
СІ, л/хв/м ²	2,33	1,86 - 2,90	1,88	1,65 - 2,13	338,5, 0,02*
УВ, мл	56,95	48,28 - 75,28	51,70	45,14 - 63,63	400,5, 0,05*
УІ, мл/хв ²	31,70	24,85 - 40,78	26,83	19,80 - 42,85	454,5, 0,31
ЛСС, дин·с·см ⁻⁵	859,09	688,14 - 1180,91	1181,26	902,00 - 1356,09	328, 0,01*

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

Показник ЧСС між 1 групою та 2 групою достовірно відрізнявся: 75,00 (73,00 - 88,00) уд/хв проти 85,00 (81,00 - 86,00) уд/хв, U = 330, p = 0,33. Це

підтверджується нашими результатами клінічного обстеження хворих при поступленні, що описані вище. Хоча показники у обидвох групах були в межах нормальних значень, але підвищений рівень ЧСС у групі 2 може вказувати на більш виражену компенсаторну реакцію серцево-судинної системи на порушення кровообігу.

Згідно показників тиску в легеневій артерії існує статистична значима різниця між групами: СТЛА 89,50 (70,00 - 108,00) мм рт. ст. проти 98,00 (85,00 - 115,00) мм рт. ст., $U = 328$, $p = 0,02$, ДТЛА 40,00 (32,00 - 45,00) мм рт. ст. проти 47,00 (38,00 - 49,00) мм рт. ст., $U = 310$, $p = 0,04$, СерТЛА 57,00 (46,00 - 58,00) мм рт. ст. проти 65,00 (52,00 - 76,00) мм рт. ст., $U = 300$, $p = 0,02$.

Показники тиску у ПП у групі 1 9,0 (7,0 - 14,0) мм рт. ст. проти у групі 2 11,0 (10,8 - 13,5) мм рт. ст., $U = 382$, $p = 0,05$, ТЗЛА 9,0 (7,0 - 11,0) мм рт. ст. проти 8,0 (6,0 - 9,3) мм рт. ст., $U = 400$, $p = 0,05$. Показник тиску в ПП у обох групах був підвищеним, що підтверджує значні застійні зміни у великому колі кровообігу. За стандартних умов прогресування ЛАГ при збереженій функції ПШ тиск у ПП може бути в нормі, або підвищеним незначно, хоча з часом та розвитком правошлуночкової недостатності тиск у ПП буде значно підвищуватись. В окремих дослідженнях показано, що показник тиску в ПП був предиктором несприятливого прогнозу у пацієнтів з ІЛАГ (109-111).

ТЗЛА у обох групах навпаки знаходився в межах нормальних значень, але статистично відрізнявся ($p = 0,05$): 9,0 (7,0 - 11,0) мм рт. ст. проти 8,0 (6,0 - 9,3) мм рт. ст. Стосовно цих даних можна зробити висновок, що ліві відділи дійсно не були перевантажені об'ємом, але в пацієнтів групи 1 цей показник був дещо вищим, що може свідчити про менший ступінь недостатнього наповнення лівих камер серця.

Рівень ХОК та його стандартизований показник згідно St CI – є «золотим» стандартом інтегральної оцінки гемодинаміки у хворих з ЛАГ. У пацієнтів із

прогресуванням ЛАГ та правошлуночкової недостатності ХОК та СІ можуть знижуватись, та згідно більшості досліджень є важливим предиктором негативних результатів при ЛАГ (3, 28, 145-147). В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів 2022 року СІ внесено до переліку основних гемодинамічних параметрів для оцінки ризику 1-річної смертності як при первинній, так і при повторній оцінці ризику (3). Його порогові значення у вищевказаних рекомендаціях: СІ $\geq 2,5$ л/хм/м², 2-2,4 л/хм/м² та $< 2,0$ л/хм/м² для пацієнтів з низьким ($< 5\%$), помірним (5-20%) та високим ($> 20\%$) ризиком 1-річної смерті. Згідно нашого дослідження рівень ХОК у пацієнтів з ІЛАГ у групі 1 був 4,36 (3,53 - 5,41) л/хв проти 3,60 (3,20 - 4,25) л/хв у пацієнтів ІЛАГ групи 2, U = 331, p = 0,01; СІ 2,33 (1,86 - 2,90) л/хв/м² проти 1,88 (1,65 - 2,13) л/хв/м², U = 338,5, p = 0,02; УВ 56,95 (48,28 - 75,28) мл проти 51,70 (45,14 - 63,63) мл, U = 400,5, p = 0,05. За даними УІ відмінностей не виявлено. Вищеописані дані говорять про більш виражені зміни гемодинаміки у пацієнтів, що померли.

Аналогічно до показників ХОК та СІ ми оцінювали показники УВ та УІ у обох групах обстежуваних пацієнтів: У групі 1 у порівнянні з групою 2 пацієнтів ІЛАГ: УВ 56,95 (48,28 - 75,28) мл проти 51,70 (45,14 - 63,63) мл, U = 400,5, p = 0,05; УІ 31,70 (24,85 - 40,78) мл/хв² проти 26,83 (19,80 - 42,85) мл/хв², U = 454,5, p = 0,31.

Отже, підсумовуючи вищеописані дані в середньому ми отримали значення СерТЛА більше на 8 мм рт. ст., ХОК менше на 0,76 л/хв, СІ менше на 0,45 л/хв/м², УВ менше на 5,25 мл, ЛСС більше на 322,2 дин·с·см⁻⁵ у групі 2 порівняно із групою 1 хворих на ІЛАГ. Такі виражені зміни гемодинаміки можуть досить значимо впливати на перебіг захворювання у пацієнтів з ІЛАГ.

Таблиця 13. Розрахункові параметри гемодинаміки у хворих на ІЛАГ.

Показник	Група 1, n=60		Група 2, n=18		Порівняння U, p
	Me	Q ₁ - Q ₃	Me	Q ₁ - Q ₃	
ІУРПШ, г·м·м ²	22,59	18,21 – 20,75	15,94	13,26 – 17,40	173,0, 0,001*
ІУРЛШ, г·м·м ²	39,21	30,41 – 45,56	31,23	26,46 – 34,59	246,0, 0,001*
ІУРПШ/ІУРЛШ	0,58	0,51 – 0,62	0,50	0,48 – 0,53	282,0, 0,002*
НКПШ, г·м	2,73	1,56 – 3,49	1,45	0,89 – 2,07	266,0, 0,001*
НКЛШ, г·м	5,81	4,14 – 6,47	4,16	3,21 – 5,18	284,5, 0,002*
НКПШ/НКЛШ	0,51	0,30 – 0,68	0,27	0,21 – 0,34	216,0, 0,001*
ЄЛА, мл/мм рт. ст.	1,37	0,89 – 1,67	1,08	0,73 – 1,45	419,5, 0,153
ІПЛА	5,99	3,47 – 7,55	4,2	2,49 – 5,73	358,5, 0,031*

Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.

Важливі дані ми отримали після аналізу показників ІУРПШ та ІУРЛШ та їх співвідношення між групою 1 та групою 2 – таблиця 9: ІУРПШ 22,59 (18,21 – 20,75) г·м·м² проти 15,94 (13,26 – 17,40) г·м·м², U = 173,0, p = 0,001; ІУРЛШ 39,21 (30,41 – 45,56) г·м·м² проти 31,23 (26,46 – 34,59) г·м·м², U = 246,0, p = 0,001; співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ 0,58 (0,51 – 0,62) проти 0,50 (0,48 – 0,53), U = 282,5, p = 0,002. Достовірні відмінності можуть свідчити про важкість стану функціональних можливостей правого шлуночка та його недостатність, а достовірне зменшення ІУРЛШ може свідчити про більш

виражене порушення наповнення лівих відділів серця у групі 2 в порівнянні з групою 1.

Насосні коефіцієнти обох шлуночків та їх співвідношення у групах хворих з ІЛАГ були також достовірно різними. У групі 1 порівняно із групою 2: НКПШ 2,73 (1,56 – 3,49) г·м проти 1,45 (0,89 – 2,07) г·м, $U = 266,0$, $p = 0,001$; НКЛШ 5,81 (4,14 – 6,47) г·м проти 4,16 (3,21 – 5,18) г·м, $U = 284,5$, $p = 0,002$; НКПШ/НКЛШ 0,51 (0,30 – 0,68) проти 0,27 (0,21 – 0,34), $U = 216,0$, $p = 0,001$.

Отже, важливим для прогнозу є не тільки, або скільки знижені показники насосної функції правого шлуночка, а значно більш важливим для початкового прогнозу є паралельне зниження показників насосної функції лівого шлуночка. Також, проаналізоване нами співвідношення індексу ударної роботи правого шлуночка до лівого та насосного коефіцієнту правого шлуночка до лівого є важливим параметром в міжшлуночкової взаємодії у даної групи хворих (148-150).

Показник ЄЛА був 1,37 (0,89 – 1,67) мл/мм рт. ст. проти 1,08 (0,73 – 1,45) мл/мм рт. ст., у групі 1 відносно групи 2 пацієнтів з ІЛАГ ($U = 419,5$, $p = 0,153$). На противагу показник ІПЛА достовірно відрізнявся між групами: 5,99 (3,47 – 7,55) проти 4,2 (2,49 – 5,73), $U = 358,5$, $p = 0,031$.

У групі 2 вищеописані показники у порівнянні із групою хворих на ІЛАГ були нижчими: ІУРПШ на 6,65 г·м·м², ІУРЛШ на 7,98 г·м·м², ІУРПШ/ІУРЛШ на 0,08, НКПШ на 1,28 г·м, НКЛШ на 1,65 г·м, НКПШ/НКЛШ на 0,24, ІПЛА на 1,79.

5.2 Дослідження показників газового складу крові та транспорту кисню у хворих на ІЛАГ

Основні показники газового складу крові та транспорту кисню у групі 1 та групі 2 пацієнтів з ІЛАГ представлено у таблиці 4.

Таблиця 14. Порівняння газового складу крові пацієнтів з ІЛАГ в залежності від клінічного перебігу

Показник	Група 1, n = 60		Група 2, n = 18		U, p
	Me	Q ₁ - Q ₃	Me	Q ₁ - Q ₃	
Венозна кров					
pH	7,40	7,38 - 7,43	7,40	7,38 - 7,41	452,5, НД
pO ₂ , мм рт.ст.	33,00	30,00 - 35,75	32,00	29,75 - 33,00	419, НД
pCO ₂ , мм рт.ст.	34,45	32,43 - 37,43	33,45	30,40 - 36,63	417, НД
HCO ₃ , ммоль/л	21,80	20,30 - 23,80	21,70	20,70 - 22,70	483,5, НД
SvO ₂ , %	63,45	60,68 – 68,58	62,75	58,50 – 69,13	488,5, НД
P50, мм рт.ст.	31,2	29,7 – 33,0	29,0	28,1 – 30,2	422,0, НД
Артеріальна кров					
pH	7,43	7,40 - 7,44	7,42	7,39 - 7,44	527, НД
pO ₂ , мм рт.ст.	73,00	67,00 - 87,50	58,00	53,25 - 74,75	293, 0,003*
pCO ₂ , мм рт.ст.	29,55	25,00 - 33,40	27,00	24,03 - 28,98	348,5, 0,02*
HCO ₃ , ммоль/л	18,80	15,85 - 21,70	20,10	17,10 - 21,75	409, НД
SaO ₂ , %	94,25	93,20 - 96,85	90,35	87,53 - 95,88	351,5, 0,03*
P50, мм рт.ст.	28,2	26,4 – 29,5	24,7	22,9 – 26,0	301,5,

					0,01*
АВР за киснем, мл/мл	6,14	5,20 - 7,30	6,90	5,95 – 8,15	392,5, 0,01*

*Примітки: * - достовірність ($p < 0,05$) різниці показників між групами хворих.*

Згідно наших результатів, які описані вище можна побачити достатньо виразні зміни показників газового складу венозної крові в обох групами. У обох групах рівень насичення венозної крові киснем (SvO₂) наближався до гранично низького <60%. Показники парціального тиску вуглекислого газу (pCO₂) були знижені у обох групах, що може свідчити про гіпервентиляцію. За показниками рН, рO₂, рівнем HCO₃ між групами достовірних відмінностей не знайдено. Дослідження газового складу венозної крові є важливим компонентом визначення ризику для первинної оцінки. Ми не знайшли у доступній літературі (PubMed, Google Scholar, Web of Science) досліджень змін газового складу венозної крові (крім SvO₂). Отже, ми вперше описали тяжкість зміни газового складу змішаної венозної крові у виживших та померлих хворих на ІЛАГ (151).

Більше інформативними результати ми виявили після дослідження газового складу артеріальної крові. Значуща достовірна різниця між групою 1 та групою 2 пацієнтів виявлена за показниками парціального тиску O₂ (pO₂) - 73,00 (67,00 - 87,50) мм рт.ст. проти 58,00 (53,25 - 74,75) мм рт.ст., U = 293,3, p = 0,003; парціального тиску CO₂ (pCO₂) - 29,55 (25,00 - 33,40) мм рт.ст. проти 27,00 (24,03 - 28,98) мм рт.ст., U = 348,5, p = 0,02; насичення артеріальної крові киснем (SaO₂) - 94,25 (93,20 - 96,85) % проти 90,35 (87,53 - 95,88) %, U = 351,5, p = 0,03. Статистичних відмінностей, як і у випадку венозної крові, між показниками рН та HCO₃ також не виявлено. Показник pO₂ у обох групах знаходить нижче норми (<80%), це в свою чергу вказує на виражену гіпоксемію, особливо у групі 2. Сама по собі гіпоксемія в залежності від тривалості може приводити та посилювати посилення анаеробного метаболізму, що супроводжується підвищеною продукцією

продуктів ацидозу та молочної кислоти. Також, гіпоксемія компенсаторно може призводити до гіпервентиляції та дихального алкалозу, а тим, що ми визначили зниження $p\text{CO}_2$ у зразках артеріальної крові обох груп також (нормативні значення 35-45 мм рт.ст.). Нами вперше у доступній літературі був проведений аналіз зміщення кривої дисоціації O_2 у хворих на ІЛАГ. Незважаючи на виразну гіпервентиляцію за зниженням рівня PaCO_2 , більш виразне в групі померлих, це не дало можливість забезпечити адекватну сатурацію артеріальної крові в групі пацієнтів, які померли. У цій же групі спостерігалось колосальне зміщення кривої дисоціації оксигемоглобіну (до 24,7 мм рт. ст.), але навіть це не змогло забезпечити адекватну сатурацію артеріальної крові. Ці зміни можуть вказувати на значні порушення дихальної функції, метаболізму та кисневого «голодання» у групі 2, порівняно із групою 1. Достовірне зниження насичення артеріальної крові киснем (SpO_2) між групами вказує та більш виражену гіпоксію, а також про більш важкий перебіг захворювання за рахунок його основних патофізіологічних ланок (147).

Важливим показником при ІЛАГ є АВР за киснем, яка описує достатньо важливу складову газового стану крові у таких пацієнтів. У групі 1 цей показник склав 6,14 (5,20 - 7,30) проти 6,90 (5,95 – 8,15) у групі 2, що становило достовірну різницю $U = 392,5$, $p = 0,01$. Як ми бачимо група хворих, що померли мали більш виражені параметри десатурації крові і як наслідок більш високий показник АВР. Наші дані підтверджуються результатами дослідження показників газового складу крові та транспорту кисню у пацієнтів з різними формами ЛАГ, де найбільш суттєве зниження АВР поєднувалось із низьким серцевим викидом та високим легеневим судинним опором (115).

Узагальнюючи вищеописані дані, можна констатувати більш виражені порушення оксигенації у групі 2, порівняно із групою 1 хворих на ІЛАГ, тобто різниця парціального тиску O_2 між групами становила 15 мм рт. ст.

Також, виявлена більш виражена гіпервентиляція в 2 групі хворих на ІЛАГ, значення парціального тиску CO_2 на 2,55 мм рт. ст. менші у порівнянні із групою 1. При дихання атмосферним повітрям у групі 2 визначались більш виразні показники десатурації артеріальної крові у групі 2, порівняно із групою 1 – менше на 3,9 %. Слід відмітити також колосальне зниження величини P_{50} вліво (24,7 мм рт. ст. у групі 2 проти 28,2 мм рт. ст. у групі 1, $U = 301,5$, $p = 0,01$), що свідчить про збільшення спорідненості гемоглобіну до кисню, що також призводить до підвищеного вивільнення останнього. АВР за киснем у групі 2 були вищою на 0,76 мл/мл порівняно із групою 1. Це свідчить про більший ступінь екстракції кисню тканинами, як компенсація серцевої недостатності та гіперперфузії тканин.

Висновки до розділу 5.

1. У групі 1 показники гемодинаміки були вищими ніж у групі 2 пацієнтів з ІЛАГ: ІУРПШ 22,59 (18,21 – 20,75) $\text{г}\cdot\text{м}\cdot\text{м}^2$ проти 15,94 (13,26 – 17,40) $\text{г}\cdot\text{м}\cdot\text{м}^2$, $U = 173,0$, $p = 0,001$; ІУРЛШ 39,21 (30,41 – 45,56) $\text{г}\cdot\text{м}\cdot\text{м}^2$ проти 31,23 (26,46 – 34,59) $\text{г}\cdot\text{м}\cdot\text{м}^2$, $U = 246,0$, $p = 0,001$; співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ 0,58 (0,51 – 0,62) проти 0,50 (0,48 – 0,53), $U = 282,5$, $p = 0,002$.
2. Насосні коефіцієнти обох шлуночків та їх співвідношення у групах хворих з ІЛАГ були також достовірно різними. У групі 1 порівняно із групою 2: НКПШ 2,73 (1,56 – 3,49) $\text{г}\cdot\text{м}$ проти 1,45 (0,89 – 2,07) $\text{г}\cdot\text{м}$, $U = 266,0$, $p = 0,001$; НКЛШ 5,81 (4,14 – 6,47) $\text{г}\cdot\text{м}$ проти 4,16 (3,21 – 5,18) $\text{г}\cdot\text{м}$, $U = 284,5$, $p = 0,002$; НКПШ/НКЛШ 0,51 (0,30 – 0,68) проти 0,27 (0,21 – 0,34), $U = 216,0$, $p = 0,001$. Тобто у групі 2 вищеописані показники та їх співвідношення були нижчими у порівнянні із групою 1 пацієнтів з ІЛАГ.
3. За даними газового аналізу крові у групі пацієнтів, що померли, достовірно відрізнялись парціальний тиск O_2 артеріальної крові (73,00 (67,00 - 87,50) мм рт.ст. проти 58,00 (53,25 - 74,75) мм рт.ст., $U = 293,3$, $p = 0,003$), парціальний тиск CO_2 артеріальної крові (29,55 (25,00 - 33,40) мм рт.ст. проти 27,00 (24,03 - 28,98) мм рт.ст., $U = 348,5$, $p = 0,02$), насичення артеріальної крові киснем

(94,25 (93,20 - 96,85) % проти 90,35 (87,53 - 95,88) %, $U = 351,5$, $p = 0,03$), артеріо-венозна різниця за киснем (6,14 (5,20 - 7,30) проти 6,90 (5,95 – 8,15) у групі 2, що становило достовірну різницю $U = 392,5$, $p = 0,01$) у порівнянні із пацієнтами, що вижили.

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Боцюк Ю.А., Сіренко Ю.М. Зміни показників гемодинаміки та транспорту кисню у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією залежно від їх виживання. *Медицина невідкладних станів*. 2024. №20 (3). С. 217-224. Doi: 10.22141/2224-0586.20.3.2024.1695.
2. Radchenko G.D., Botsiuk Yu.A., Sirenko Yu.M. Ventricular Function and Cardio-Ankle Vascular Index in Patients With Pulmonary Artery Hypertension. *Vascular Health and Risk Management*. 2022. №28 (18). P. 889-904. Doi: 10.2147/VHRM.S385536.

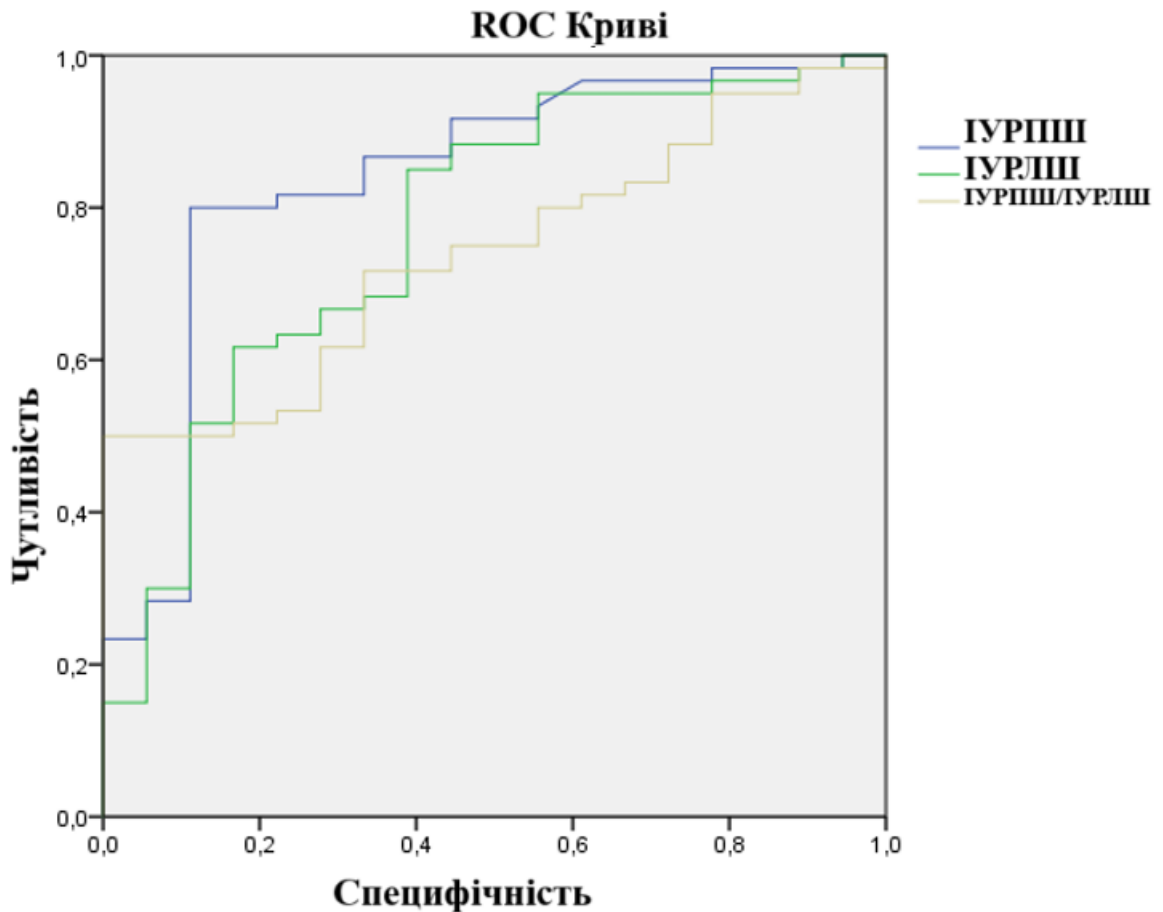
РОЗДІЛ 6.

ВПЛИВ ДОСЛІДЖЕНИХ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ІЛАГ НА ПРОГНОЗ

Як описано раніше, ми розділили усіх хворих на ІЛАГ на тих, хто вижив, або тих, хто помер протягом спостереження. З всього числа пацієнтів загальної групи ІЛАГ – 78 осіб, за період спостереження померли 18 (23,1 %), які склали 2-гу групу у нашому дослідженні.

Для аналізу впливу на прогноз ми використовували як стандартні показники гемодинаміки у пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією (ХОК та СІ), так і досліджувані нами розрахункові показники гемодинаміки: ІУРПШ, ІУРЛШ, співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ, НКПШ, НКЛШ, співвідношення НКПШ/НКЛШ, ІПЛА, ЄЛА. Також, ми додали показник стрейну ПШ (ПГСД ВСПШ).

Як описано нами вище в Розділі 5, показники, що мали достовірну ($p < 0,05$) різницю між групами ми включали в аналіз за розрахунком відповідних ROC-кривих.



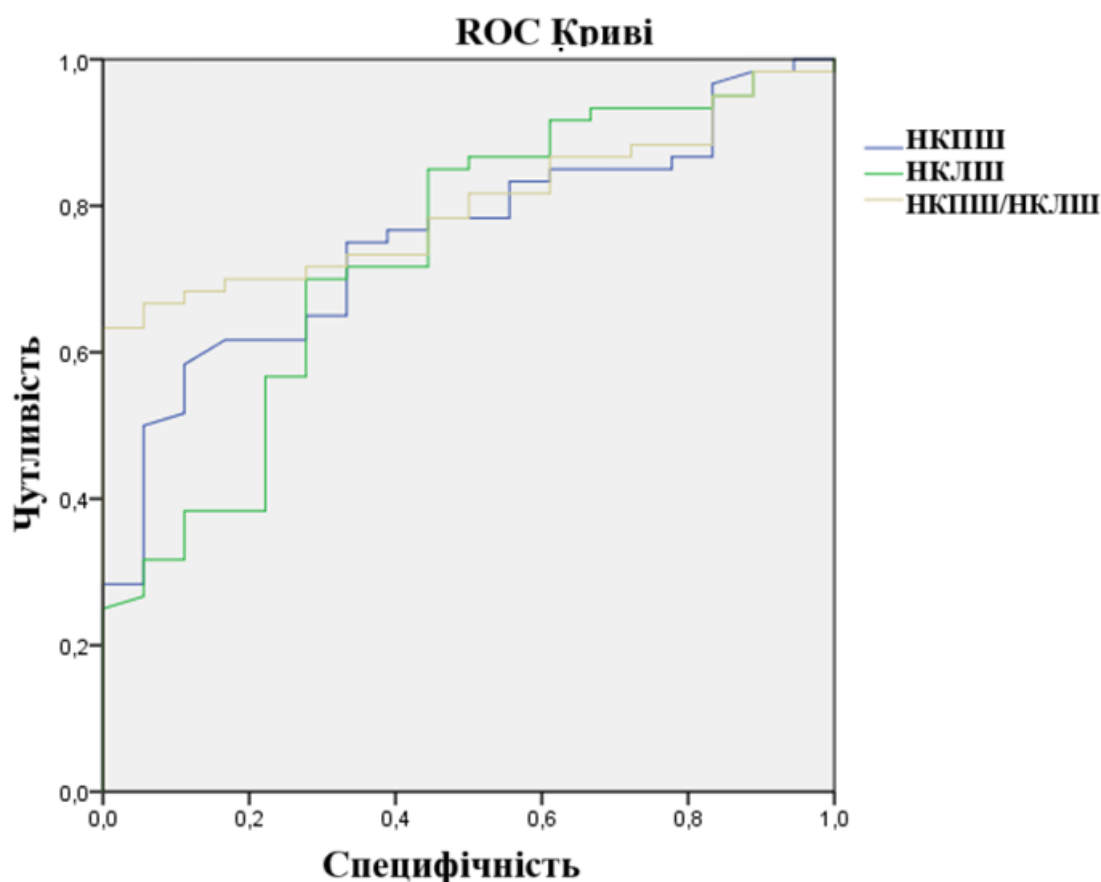
Малюнок 5А. ROC-криві впливу IURPШ, IURLШ, IURPШ/IURLШ на летальність.

Згідно отриманих даних, вплив на летальність мали показники ХОК, СІ, IURPШ, IURLШ, співвідношення IURPШ/IURLШ, НКПШ, НКЛШ, співвідношення НКПШ/НКЛШ та стрейн правого шлуночка - ПГСД ВСПШ. Детальніше дані представлено в Таблиці 11.

Таблиця 15. Вплив коремних показників на прогноз у пацієнтів з ІЛАГ.

Аналіз ROC-кривих					
Показники	ППК ROC	Рівень «cut off»	RR	95% CI	p
ХОК, л/хв	0,752	4,00	2,9	1,2- 20,8	0,001
СІ, л/хв/м ²	0,769	2,00	2,5	1,2- 7,1	0,001
ІУРПШ, г·м·м ²	0,840	17,0	2,9	1,4- 6,3	0,0001
ІУРЛШ, г·м·м ²	0,772	35,0	2,8	1,1- 6,7	0,003
ІУРПШ/ІУРЛШ	0,739	0,55	3,1	1,1- 8,9	0,009
НКПШ, г·м	0,754	2,0	2,2	1,0- 4,8	0,01
НКЛШ, г·м	0,737	4,5	2,1	1,1- 4,1	0,005
НКПШ/НКЛШ	0,800	0,35	2,5	1,2- 5,4	0,001
ЄЛА, мл/мм рт. ст.	0,612	-		0,46- 0,77	0,153
ПЛА	0,668	-		0,53- 0,80	p=0,03
ПГСД ВСПШ, %	0,711	-13,0	3,4	1,2- 9,8	0,003

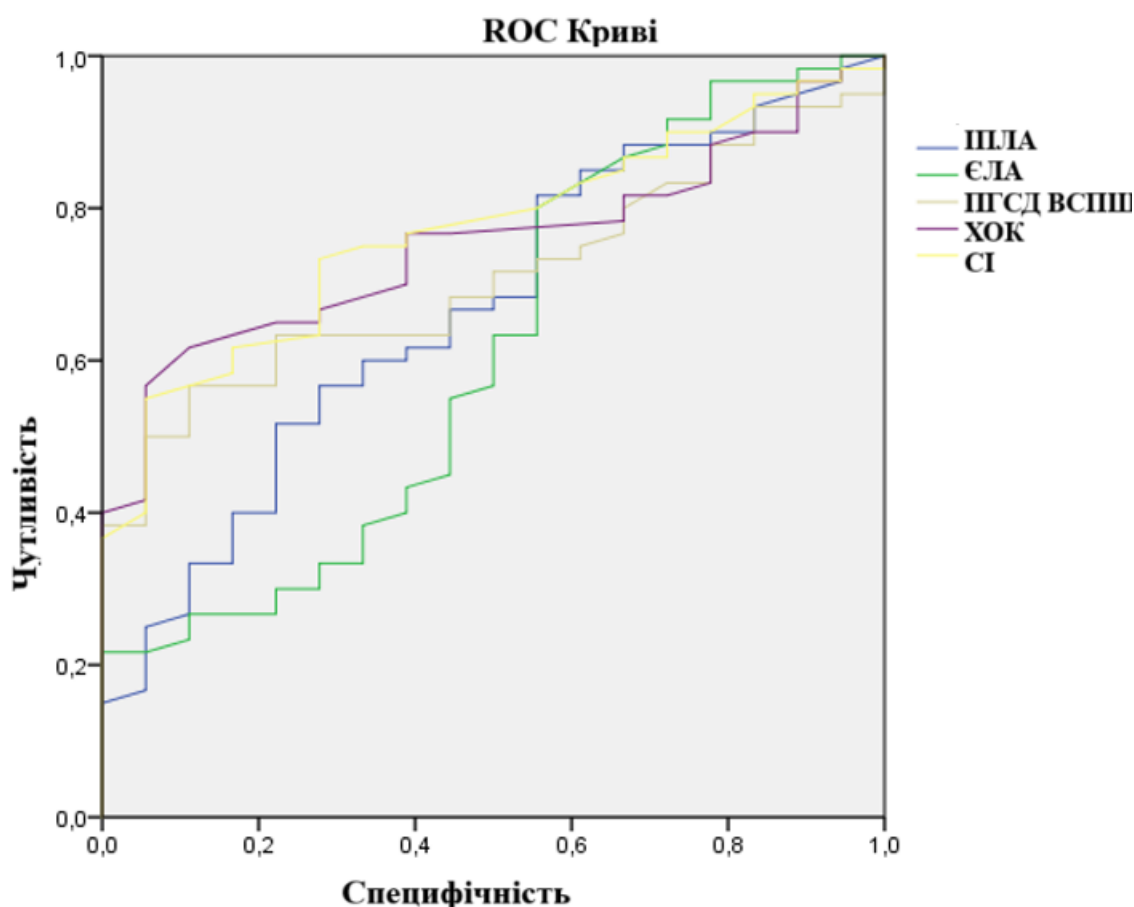
ППК площа під кривою ROC, cut off точка над кривою ROC, найбільш віддалена від діагоналі



Малюнок 5Б. ROC-криві впливу НКПШ, НКЛШ, НКПШ/НКЛШ на летальність.

Згідно отриманих результатів показники ємності легеневої артерії $AUC=0,612$ (95% CI: 0,46-0,77, $p=0,153$) та індексу пульсації легеневої артерії $0,668$ (95% CI: 0,53-0,80, $p=0,03$) мали досить слабо виражений вплив на летальність (ППК менше 0,7). Два показники, а саме ІУРПШ $AUC=0,840$ (95% CI: 0,73-0,95, $p=0,001$) та співвідношення НКПШ/НКЛШ $AUC=0,800$ (95% CI: 0,71-0,90, $p=0,001$), мали виражений прогностичний зв'язок із несприятливим прогнозом. Решта показників: ХОК $AUC=0,752$ (95% CI: 0,65-0,86, $p=0,001$), СІ $AUC=0,769$ (95% CI: 0,66-0,87, $p=0,001$), ІУРЛШ $AUC=0,772$ (95% CI: 0,65-0,89, $p=0,001$), ІУРПШ/ІУРЛШ $AUC=0,739$ (95% CI: 0,63-0,85, $p=0,002$), НКПШ $AUC=0,754$ (95% CI: 0,64-0,87, $p=0,001$), НКЛШ $AUC=0,737$ (95% CI: 0,61-0,87, $p=0,002$), ПГСД ВСПШ $AUC=0,711$

(95% CI: 0,60-0,82, $p=0,01$) показали помірний прогностичний зв'язок з летальністю у пацієнтів з ІЛАГ.



Малюнок 5В. ROC-криві впливу ІЛА, ЄЛА, ПГСД ВСПШ, ХОК, СІ на летальність.

Як показано та проаналізовано нами вище, у хворих на ІЛАГ, факторами ризику розвитку летальності при спостереженні були: ХОК менше 4,00 л/хв (чутливість 65%, специфічність 78%), СІ менше 2,00 л/хв/м² (чутливість 73%, специфічність 72%), ІУРПШ менше 17,0 г·м·м² (чутливість 82%, специфічність 78%), ІУРЛШ менше 35,0 г·м·м² (чутливість 62%, специфічність 83%), співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ менше 0,55 (чутливість 50%, специфічність 89%), НКПШ менше 2,0 г·м (чутливість 62%, специфічність 72%), НКЛШ менше 4,5 г·м (чутливість 70%, специфічність 67%), співвідношення НКПШ/НКЛШ менше 0,35 (чутливість 70%, специфічність 78%), показник ПГСД ВСПШ більше -13,0% (чутливість 57%, специфічність 78%).

Також при аналізі відносного ризику летального наслідку в хворих на ІЛАГ були визначені певні граничні значення показників гемодинаміки, які ми аналізували. Ризик летальності у пацієнтів збільшується у 2,9 рази при значенні ХОК $<4,0$ л/хв; у 2,5 рази при значенні СІ $<2,0$ л/хв/м²; у 2,9 рази при значенні ІУРПШ $<17,0$ г·м·м²; у 2,8 рази при значенні ІУРЛШ $<35,0$ г·м·м²; у 3,1 рази при значенні співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ $<0,55$; у 2,2 рази при значенні НКПШ $<2,0$ г·м; у 2,1 рази при значенні НКЛШ $<4,5$ г·м; у 2,5 рази при значенні співвідношення НКПШ/НКЛШ $<0,35$; у 3,4 рази при значенні ПГСД ВСПШ $>-13\%$.

Тенденції в сьогоденні розвитку моніторингу та методів прогнозування перебігу ІЛАГ та нагляду у таких пацієнтів не мають єдиної та чіткої концепції, яка змогла б дати відповіді на всі питання. На нашу думку можна виділити дві тенденції, перша – удосконалення аналізу обробки даних гемодинаміки, отриманих за допомогою «золотого» стандарту діагностики та динамічного спостереження у пацієнтів з ІЛАГ – катетеризації правих відділів серця; та друга – пошук нових удосконалених неінвазивних методів та параметрів прогнозування перебігу захворювання у пацієнтів з ІЛАГ. Щодо першої тенденції, то значною перешкодою є інтерпретація отриманих даних і відсутність єдиного погляду на окремі показники.

Наша позиція заключається в тому, що одним з найбільш важливих критеріїв залучення того чи іншого показника моніторингу як гемодинаміки так і неінвазивного спостереження є його прогностична значимість. Результати цього дослідження були отримані на досить невеликій вибірці пацієнтів в одному центрі, тому можуть залежати від кількості включених осіб в дослідження та методологічних підходів у певному центрі. Слід додати, що кількість хворих на ІЛАГ в Україні за даними реєстру відділу вторинних і легеневих гіпертензій на базі Інституту кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України становить близько 140 осіб.

Можна констатувати, що інтегральна оцінка бівентрикулярної дисфункції серця є ефективним прийомом для клініцистів, особливо за показниками індексу ударної роботи (ІУРПШ, ІУРЛШ, співвідношення ІУРПШ/ІУРЛШ) та насосними коефіцієнтами (НКПШ, НКЛШ, співвідношення НКПШ/НКЛШ). Також слід додати, що використання неінвазивного маркера систолічної дисфункції правого шлуночка, який проявив прогностичну значимість – ПГСД ВСПШ є додатковою корисною опцією у контексті лікування та спостереження за пацієнтами з ІЛАГ.

Висновки до розділу 6

1. Погіршення прогнозу у пацієнтів з ІЛАГ асоціюється із прогресуванням порушення функції правого шлуночка. Але, варто зазначити, що коли до цього стану додається погіршення параметрів насосної функції лівого шлуночка, то це додаткового негативно впливає на прогноз виживання. Після проведення аналізу даних пацієнтів з ІЛАГ, предикторами летального прогнозу були такі гемодинамічні параметри: ХОК $<4,0$ л/хв (ВШ 2,9), СІ $<2,0$ л/хв/м² (ВШ 2,5), ІУРПШ $<17,0$ г·м·м² (ВШ 2,9), ІУРЛШ $<35,0$ г·м·м² (ВШ 2,8), НКПШ $<2,0$ г·м (ВШ 2,2), НКЛШ $<4,5$ г·м (ВШ 2,1).
3. Предикторами летального прогнозу були такі співвідношення: ІУРПШ/ІУРЛШ $<0,55$ (ВШ 3,1) та НКПШ/НКЛШ $<0,35$ (ВШ 2,5).

Матеріали розділу висвітлено в публікаціях:

1. Боцюк Ю.А., Сіренко Ю.М. Зміни показників гемодинаміки та транспорту кисню у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією залежно від їх виживання. *Медицина невідкладних станів*. 2024. №20 (3). С. 217-224. Doi: 10.22141/2224-0586.20.3.2024.1695.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі за допомогою методів стандартної і трансторакальної ехокардіографії та катетеризації правих відділів серця з аналізом показників гемодинаміки та їх похідних у пацієнтів з ІЛАГ вирішена актуальна задача даного напрямку кардіології - удосконалення діагностики порушень функції правого та лівого шлуночка, а також їх взаємодії шляхом встановлення предикторів несприятливого прогнозу у цієї когорти пацієнтів.

1. Погіршення прогнозу у пацієнтів з ІЛАГ асоціюється із прогресуванням порушення функції правого шлуночка. Але, варто зазначити, що коли до цього стану додається погіршення параметрів насосної функції лівого шлуночка, то це додаткового негативно впливає на прогноз виживання. Після проведення аналізу даних пацієнтів з ІЛАГ, предикторами летального прогнозу були такі гемодинамічні параметри: ХОК $<4,0$ л/хв (ВШ 2,9), СІ $<2,0$ л/хв/м² (ВШ 2,5), ІУРПШ $<17,0$ г·м·м² (ВШ 2,9), ІУРЛШ $<35,0$ г·м·м² (ВШ 2,8), НКПШ $<2,0$ г·м (ВШ 2,2), НКЛШ $<4,5$ г·м (ВШ 2,1).
4. Обов'язково слід враховувати те, що обидва шлуночки та їх функція не можуть розглядатись окремо. Використання індексів та показників, які одночасно оцінюють функції обох шлуночків та їх взаємодію дозволяють більш точно визначити несприятливий прогноз у хворих на ІЛАГ. Предикторами летального прогнозу були такі співвідношення: ІУРПШ/ІУРЛШ $<0,55$ (ВШ 3,1) та НКПШ/НКЛШ $<0,35$ (ВШ 2,5).
5. У пацієнтів з ІЛАГ відмічалось значне порушення показників систолічної функції серця та показників спекл-трекінг ехокардіографії у порівнянні із групою контролю (зменшення показників у групі пацієнтів з ІЛАГ: TAPSE, S' ПШ, ФЗП ПШ, ПГСД ВСПШ, ПГСД ЛШ $p = 0,001$ для всіх). Також, більш значиме зниження окремих показників було і у групі 2 пацієнтів із ІЛАГ, у порівнянні із групою 1 (TAPSE $p = 0,04$, S' ПШ $p = 0,001$, ФЗП ПШ $p = 0,007$, ПГСД ВСПШ $p = 0,026$, ПГСД ЛШ $p = 0,025$). Отримані дані свідчать про

більш значимі порушення систолічної функції обох шлуночків у пацієнтів із ІЛАГ з гіршим прогнозом.

6. Показники систолічної функції правого шлуночка TAPSE (із ХОК; із СІ; із УВ; із УІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 1 та із ХОК, із СІ, із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 2), ПГСД ВСПШ (із ХОК, $p = 0,01$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,05$; із ЛСО, $p = 0,02$ у групі 1 та із ХОК; із СІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 2) та розрахункові співвідношення TAPSE/СТЛА (із ХОК; із СІ; із УВ; із УІ; із ЛСО, $p = 0,001$ для всіх у групі 1), ПГСД ВСПШ/СТЛА (із ХОК, $p = 0,03$; із СІ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,02$; із ЛСО, $p = 0,001$ у групі 1 та із ХОК, $p = 0,05$; із СІ, $p = 0,05$; із УВ, $p = 0,01$; із УІ, $p = 0,04$ у групі 2) мали достовірний кореляційний зв'язок із показниками гемодинаміки у пацієнтів з ІЛАГ. Тому, неінвазивні показники TAPSE, ПГСД ВСПШ, співвідношення TAPSE/СТЛА та співвідношення ПГСД ВСПШ/СТЛА найкраще співвідносяться та відображають зміни гемодинаміки у хворих на ІЛАГ.
7. За даними газового аналізу крові у групі пацієнтів, що померли, достовірно відрізнялись парціальний тиск O_2 артеріальної крові (73,00 (67,00 - 87,50) мм рт.ст. проти 58,00 (53,25 - 74,75) мм рт.ст., $U = 293,3$, $p = 0,003$), парціальний тиск CO_2 артеріальної крові (29,55 (25,00 - 33,40) мм рт.ст. проти 27,00 (24,03 - 28,98) мм рт.ст., $U = 348,5$, $p = 0,02$), насичення артеріальної крові киснем (94,25 (93,20 - 96,85) % проти 90,35 (87,53 - 95,88) %, $U = 351,5$, $p = 0,03$), артеріо-венозна різниця за киснем (6,14 (5,20 - 7,30) проти 6,90 (5,95 - 8,15) у групі 2, що становило достовірну різницю $U = 392,5$, $p = 0,01$) та значення P_{50} артеріальної крові (24,7 (22,9 - 26,0) мм рт. ст. проти 28,2 (26,4 - 29,5) мм рт. ст., $U = 30,1,5$, $p = 0,001$ у порівнянні із пацієнтами, що вижили.
8. За даними стандартної трансторакальної та спекл-трекінг ехокардіографії у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією мали статистично значиму різницю у порівнянні із групою контролю згідно розмірів правих (площа ПП, базальний розмір ПШ) та лівих відділів серця (площа ЛП, індекс площі ЛП, КДО ЛШ, УО ЛШ). Також, показники систолічної функції серця у групі ІЛАГ (TAPSE, S' ПШ, ФЗП ПШ) та

показники спекл-трекінг ехокардіографії (ПГСД ВСПШ, ПГСД ЛШ) та співвідношення TAPSE/СТЛА, ПГСД ВСПШ/СТЛА були нижчими у групі ІЛАГ порівняно із контрольною групою.

9. У загальній групі пацієнтів з ІЛАГ порушення діастолічної функції спостерігалось у 32 осіб (41,0%). Також, дані порушення спостерігались частіше у групі 2 пацієнтів з ІЛАГ у 11 із 18 пацієнтів (61%), у порівнянні зі групою 2 – 21 із 60 пацієнтів (35%). Р між групами < 0,05.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Проведення стандартних методів обстеження (ехокардіографія, катетеризація правих відділів серця) у пацієнтів з ІЛАГ та своєчасне скерування в Центри ЛГ.
2. Виконання спекл-трекінг ехокардіографічного обстеження на рутинному рівні в Центрах ЛГ, якщо це дозволяє технічне забезпечення центру. Особливу увагу приділити показникам ПГСД ВСПШ та ПГСД ЛШ.
3. За неможливості проведення катетеризації правих відділів серця на базі лікувальних закладів рекомендовано скерування пацієнтів до референтних центрів ЛГ або використання показників TAPSE, ПГСД ВСПШ, співвідношення TAPSE/СТЛА та ПГСД ВСПШ/СТЛА як найбільш пов'язаних із параметрами гемодинаміки (ХОК, СІ, УВ, УІ, ЛСС) згідно нашого дослідження.
4. Визначення газового складу артеріальної та венозної крові у всіх пацієнтів з ІЛАГ.
5. Визначення та використання в практичній діяльності таких гемодинамічних показників як ІУРПШ, ІУРЛШ, ІУРПШ/ІУРЛШ, НКПШ, НКЛШ, НКПШ/НКЛШ та динамічне спостереження за даними показниками.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, Badagliacca R, Berger R et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG)., *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 38, 7 October 2022, Pages 3618–3731
2. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299-309
3. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021;11: 2045894020977300
4. Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D22-33
5. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, et al. Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 750–757.
6. Montani D, Girerd B, Jais X, Laveneziana P, Lau EMT, Bouchachi A, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *The Eur Respir J* 2020;58:2004229
7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary

- hypertension. A national prospective study. *Annals of Internal Medicine*. 1987;107(2):216-223. doi: 10.7326/0003-4819-107-2-216
8. Prieto O, Cianciulli TF, Stewart-Harris A, Rodriguez A, Saccheri MC, Lax JA, Kazelián LR, Argento LV, Marambio GM, Gagliardi JA. Speckle Tracking Imaging in Patients with Pulmonary Hypertension. *J Cardiovasc Imaging*. 2021 Jul;29(3):236-251. doi: 10.4250/jcvi.2020.0192.
 9. Li Y, Wang T, Haines P, Li M, Wu W, Liu M, Chen Y, Jin Q, Xie Y, Wang J, Yang Y, Zhang L, Lv Q, Xie M. Prognostic Value of Right Ventricular Two-Dimensional and Three-Dimensional Speckle-Tracking Strain in Pulmonary Arterial Hypertension: Superiority of Longitudinal Strain over Circumferential and Radial Strain. *J Am Soc Echocardiogr*. 2020 Aug;33(8):985-994.e1. doi: 10.1016/j.echo.2020.03.015
 10. Muraru D, Haugaa K, Donal E, Stankovic I, Voigt JU, Petersen SE, Popescu BA, Marwick T. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Jun 21;23(7):898-912.
 11. Golukhova E. et al. Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *R Journal of Cardiology*. 26(4):4417 DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4417
 12. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):111-7. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 13. Voigt J.U., Pedrizzetti G., Lysyansky P., Marwick T.H. Houle H. et al. Definition for a common standard for 2D speckle-tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;16(1):1-11. Doi: 10-1093/ehjci/jeu184. Epub 2014 Dec 18. PMID: 25525063.
 14. Robinson S, Ring L, Oxborough D, Harkness A, Bennett S, Rana B, Sutaria N, Lo Giudice F, Shun-Shin M, Paton M, Duncan R, Willis J, Colebourn C, Bassindale G, Gatenby K, Belham M, Cole G, Augustine D, Smiseth OA. The assessment of

- left ventricular diastolic function: guidance and recommendations from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract.* 2024 Jun 3;11(1):16. doi: 10.1186/s44156-024-00051-2
15. Cameli M., Lisi M., Mondillo S., Padeletti M., Ballo P., Tsioulpas C. et al. Left atrial longitudinal strain by speckle tracking echocardiography correlates well with left ventricular filling pressures in patients with heart failure. *Cardiovasc Ultrasound.* 2010. № 8.P:14. doi: 10.1186/1476-7120-8-14
 16. Velez-Roa S, Ciarka A, Najem B, et al. Increased sympathetic nerve activity in pulmonary artery hypertension. *Circulation* 2004; 110: 1308–1312.
 17. Ciarka A, Vachie`ry JL, Houssie`re A, et al. Atrial septostomy decreases sympathetic over activity in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007; 131: 1831–1837.
 18. Marwick T. H., Yu C., Sun J.P. *Myocardial Imaging: Tissue Doppler and Speckle Tracking* // Wiley-Blackwell. – 2007. – P. 334. DOI:10.1002/978047069244.
 19. Vonk-Noordegraaf A, Marcus JT, Gan CT, et al. Interventricular mechanical asynchrony due to right ventricular pressure overload in pulmonary hypertension plays an important role in impaired left ventricular filling. *Chest* 2005; 128: Suppl. 6, 628S–630S.
 20. Gan CT, Lankhaar JW, Marcus JT, et al. Impaired left ventricular filling due to right-to-left ventricular interaction in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H1528–H1533.
 21. Kleijn S. A. , Pandian N.G. et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 16 (4).– P. 410-416. doi: 10.1093/ehjci/jeu213. Epub 2014 Oct 26
 22. Dalen H., Thorstensen A., Aase S. A. et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway// *Eur. Heart J. Echocardiography.*– 2010.– Vol. 11– P. 176-183. doi: 10.1093/ejechocard/jep194. Epub 2009 Nov 28

23. Urheim S., Edvardsen T., Torp H. et al. Myocardial strain by Doppler echocardiography. Validation of a new method to quantify regional myocardial function // *Circulation* – 2000. – Vol. 102. P. 1158-1164. PMID:10973846.
24. Kawagoe Y., Ogawa H., Seki H., Fujiu K., Kimura H., Kasanuki H. The role of cardiac catheterization for diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*. 2001. №59 (6). P. 1093-1098. PMID: 11411119
25. Schannwell C. M., Steiner S., Strauer B. E. Diagnostics in pulmonary hypertension. *Journal of physiology and pharmacology*. 2007. №58. Suppl 5. P. 591-602. PMID: 18204173.
26. Ekeloef N.P., Ekirsen J., Kancir C.B. Evaluation of two methods to calculate p50 from a single blood sample // *Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2001. – Vol. 45 (5). – P. 550–552. doi: 10.1034/j.1399-6576.2001.045005550.x.
27. Siggaard-Andersen O., Siggaard-Andersen M. The Oxygen Status Algorithm. A computer program for calculation and displaying pH and blood gas data // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1990. – Vol. 50 (203). – P. 29–45. doi: 10.3109/00365519009087489
28. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб: ДиаСофт, 2002. – 608 с
29. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-9
30. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: The REVEAL Risk Score Calculator 2.0 and Comparison With ESC/ERS-Based Risk Assessment Strategies. *Chest* 2019;156:323-37
31. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College

- of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1573-619
32. McLaughlin VV, Shillington A, Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation* 2002;106:1477-82
33. Wang P, Deng J, Zhang Q, et al. Additional Use of Prostacyclin Analogs in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension: A Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2022;13:817119.
34. Khirfan G, Almoushref A, Naal T, et al. Mixed Venous Oxygen Saturation Is a Better Prognosticator Than Cardiac Index in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest* 2020;158:2546-55
35. Ascha M, Bhattacharyya A, Ramos JA, et al. Pulse Oximetry and Arterial Oxygen Saturation during Cardiopulmonary Exercise Testing. *Med Sci Sports Exerc* 2018;50:1992-7
36. Khirfan G, Ahmed MK, Almaaitah S, et al. Comparison of Different Methods to Estimate Cardiac Index in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation* 2019;140:705-7
37. Rich JD, Archer SL, Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013;42:125-33.
38. Jegier W, Sekelj P, Auld PA, et al. The relation between cardiac output and body size. *Br Heart J* 1963;25:425-30.
39. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation* 2001;103:820-5.
40. Dardi F, Gotti E, Palazzini M, et al. P4680 Prognostic value of stroke volume index in patients with pulmonary arterial hypertension at intermediate risk. *Eur Heart J* 2019;40
41. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873-84.

- 42.Sung SH, Yeh WY, Chiang CE, et al. The prognostic significance of the alterations of pulmonary hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension: a meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Syst Rev* 2021;10:284.
- 43.Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020;8:873-84.
- 44.Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009;34:888-94.
- 45.Xanthouli P, Jordan S, Milde N, et al. Haemodynamic phenotypes and survival in patients with systemic sclerosis: the impact of the new definition of pulmonary arterial hypertension. *Ann Rheum Dis* 2020;79:370-8
- 46.Stevens GR, Garcia-Alvarez A, Sahni S, et al. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:378-87.
- 47.Ibe T, Wada H, Sakakura K, et al. Right Ventricular Stroke Work Index. *Int Heart J* 2018;59:1047-51.
- 48.Clapham KR, Highland KB, Rao Y, et al. Reduced RVSWI Is Associated With Increased Mortality in Connective Tissue Disease Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med* 2020;7:77
- 49.Kato TS, Stevens GR, Jiang J, et al. Risk stratification of ambulatory patients with advanced heart failure undergoing evaluation for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2013;32:333-40
- 50.Mazimba S, Welch TS, Mwansa H, et al. Haemodynamically Derived Pulmonary Artery Pulsatility Index Predicts Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Lung Circ* 2019;28:752-60.
- 51.Bernardo R, Vanderpool R, Rischard F. The pulmonary artery pulsatility index correlates with ventriculo-vascular coupling and elevated filling pressures in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018;52:PA3314.

52. Korabathina R, Heffernan KS, Paruchuri V, et al. The pulmonary artery pulsatility index identifies severe right ventricular dysfunction in acute inferior myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012;80:593-600
53. Kang G, Ha R, Banerjee D. Pulmonary artery pulsatility index predicts right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Heart Lung Transplant* 2016;35:67-73. Erratum in: *J Heart Lung Transplant* 2017;36:1272
54. Morine KJ, Kiernan MS, Pham DT, et al. Pulmonary Artery Pulsatility Index Is Associated With Right Ventricular Failure After Left Ventricular Assist Device Surgery. *J Card Fail* 2016;22:110-6
55. Kochav SM, Flores RJ, Truby LK, et al. Prognostic Impact of Pulmonary Artery Pulsatility Index (PAPi) in Patients With Advanced Heart Failure: Insights From the ESCAPE Trial. *J Card Fail* 2018;24:453-9
56. Guven G, Brankovic M, Constantinescu AA, et al. Preoperative right heart hemodynamics predict postoperative acute kidney injury after heart transplantation. *Intensive Care Med* 2018;44:588-97
57. Lim Y, Low TT, Chan SP, et al. Does pulmonary artery pulsatility index predict mortality in pulmonary arterial hypertension? *ESC Heart Fail* 2021;8:3835-44
58. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012;125:289-97.
59. Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJ, et al. Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008;29:1688-95.
60. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, et al. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:252-60
61. Mahapatra S, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Relationship of pulmonary arterial capacitance and mortality in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:799-803.

62. Mahapatra S, Nishimura RA, Oh JK, et al. The prognostic value of pulmonary vascular capacitance determined by Doppler echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:1045-50.
63. Gan CT, Lankhaar JW, Westerhof N, et al. Noninvasively assessed pulmonary artery stiffness predicts mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:1906-12.
64. Guo X, Lai J, Wang H, et al. Predictive Value of Pulmonary Arterial Compliance in Systemic Lupus Erythematosus Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Hypertension* 2020;76:1161-8.
65. Al-Naamani N, Preston IR, Paulus JK, et al. Pulmonary Arterial Capacitance Is an Important Predictor of Mortality in Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2015;3:467-74
66. Khan A, White RJ, Meyer G, et al. Oral treprostinil improves pulmonary vascular compliance in pulmonary arterial hypertension. *Respir Med* 2022;193:106744. [
67. Akaslan D, Ataş H, Aslanger E, et al. Change in pulmonary arterial compliance and pulmonary pulsatile stress after balloon pulmonary angioplasty. *Anatol J Cardiol* 2022;26:43-8.
68. Choi JO, Lee SC, Choi SH, Kim SM, Choi JH, Park JR, Song BG, Chang SA, Park SJ, Park SW, Park PW. Noninvasive assessment of left ventricular stroke work index in patients with severe mitral regurgitation: correlation with invasive measurement and exercise capacity. *Echocardiography*. 2010 Nov;27(10):1161-9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2010.01222.x.
69. Loughlin V, Beniwal JS, Cassidy K, Russell C, Lalsingh R. Comparison of risk factor and left ventricular stroke work index as predictors of cardiac complications in vascular surgery. *Eur J Vasc Surg*. 1990 Feb;4(1):83-7. doi: 10.1016/s0950-821x(05)80043-x.
70. C. Melot, R. Naeije, Pulmonary vascular diseases, *Compr. Physiol.* 1 (2011) 593–619.

71. S. Farina, N. Bruno, C. Agalbato, M. Contini, R. Cassandro, D. Elia, et al., Physiological insights of exercise hyperventilation in arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension, *Int. J. Cardiol.* 259 (2018) 178–182.
72. G. Deboeck, C. Scoditti, S. Huez, J.L. Vachiery, M. Lamotte, L. Sharples, et al., Exercise testing to predict outcome in idiopathic versus associated pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* 40 (2012) 1410–1419
73. M. Schwaiblmair, C. Faul, W. von Scheidt, T.M. Berghaus, Ventilatory efficiency testing as prognostic value in patients with pulmonary hypertension, *BMC Pulmon. Med.* 12 (2012) 23
74. X.G. Sun, J.E. Hansen, R.J. Oudiz, K. Wasserman, Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension, *Circulation.* 104 (2001) 429–435
75. Reybrouck T, Mertens L, Schulze-Neick I, Austenat I, Eyskens B, Dumoulin M, et al. Ventilatory inefficiency for carbon dioxide during exercise in patients with pulmonary hypertension. *Clin. Physiol. (Oxford, England).* 1998;18:337–44
76. M.M. Hoeper, M.W. Pletz, H. Golpon, T. Welte, Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension, *Eur. Respir. J.* 29 (2007) 944–950
77. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2011;139:1299-309
78. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713
79. Lammers AE, Marek J, Diller GP, Haworth SG, Moledina S. Prognostic Value of Transthoracic Echocardiography in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2023 Mar 21;12(6):e023118. doi: 10.1161/JAHA.121.023118. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36926945; PMCID: PMC10111552.

80. Badagliacca R, Vizza CD. Imaging risk in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2020 Sep 24;56(3):2002313. doi: 10.1183/13993003.02313-2020. PMID: 32973075.
81. Labrada L, Vaidy A, Vaidya A. Right ventricular assessment in pulmonary hypertension. *Curr Opin Pulm Med*. 2023 Sep 1;29(5):348-354. doi: 10.1097/MCP.0000000000000980. Epub 2023 Jul 6. PMID: 37410491; PMCID: PMC10408730.
82. Ichimura K, Santana EJ, Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Sabovčik F, Chun L, Francisco NLC, Kheifets VO, Salerno M, Zamanian RT, Spiekerkoetter E, Haddad F. Novel left ventricular mechanical index in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2023 Apr 1;13(2):e12216. doi: 10.1002/pul2.12216. PMID: 37063750; PMCID: PMC10103585.
83. Mirea O, Corîci OM, Istrătoaie O, Donoiu I, Iancău M, Militaru C. Left and right ventricular morphology and function in athletes with elevated pulmonary systolic arterial pressure. *Echocardiography*. 2018 Jun;35(6):769-776. doi: 10.1111/echo.14016. Epub 2018 May 11. PMID: 29749646.
84. Wang L, Chen X, Wan K, Gong C, Li W, Xu Y, Wang J, He J, Wen B, Han Y, Zeng R, Chen Y. Diagnostic and prognostic value of right ventricular eccentricity index in pulmonary artery hypertension. *Pulm Circ*. 2020 Apr 9;10(2):2045894019899778. doi: 10.1177/2045894019899778. PMID: 32313641; PMCID: PMC7153196.
85. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Dec 6;58(24):2511-9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.068. PMID: 22133851
86. Karas MG, Kizer JR. Echocardiographic assessment of the right ventricle and associated hemodynamics. *Prog Cardiovasc Dis*. 2012 Sep-Oct;55(2):144-60. doi: 10.1016/j.pcad.2012.07.011. PMID: 23009911.

87. Maron BA, Kovacs G, Vaidya A, Bhatt DL, Nishimura RA, Mak S, Guazzi M, Tedford RJ. Cardiopulmonary Hemodynamics in Pulmonary Hypertension and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Dec 1;76(22):2671-2681. doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.007
88. Kadoglou NPE, Khattab E, Velidakis N, Gkougkoudi E, Myriantsefs MM. The Role of Echocardiography in the Diagnosis and Prognosis of Pulmonary Hypertension. *J Pers Med*. 2024 Apr 29;14(5):474. doi: 10.3390/jpm14050474.
89. Wang TKM, Grimm RA, Rodriguez LL, Collier P, Griffin BP, Popović ZB. Defining the reference range for right ventricular systolic strain by echocardiography in healthy subjects: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Aug 20;16(8):e0256547. doi: 10.1371/journal.pone.0256547
90. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-70. doi:10.1093/ehjci/jev014. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):412. doi:10.1093/ehjci/jew041. Erratum in: *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(9):969. doi:10.1093/ehjci/jew124
91. Sjögren H, Kjellström B, Bredfelt A, Steding-Ehrenborg K, Rådegran G, Hesselstrand R, Arheden H, Ostenfeld E. Underfilling decreases left ventricular function in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021 May;37(5):1745-1755. doi: 10.1007/s10554-020-02143-6.
92. Ichimura K, Santana EJ, Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Sabovčik F, Chun L, Francisco NLC, Kheifets VO, Salerno M, Zamanian RT, Spiekerkoetter E, Haddad F. Novel left ventricular mechanical index in pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2023 Apr 1;13(2):e12216. doi: 10.1002/pul2.12216.
93. Marcus JT, Gan CT, Zwanenburg JJ, Boonstra A, Allaart CP, Götte MJ, Vonk-Noordegraaf A (2008) Interventricular mechanical asynchrony in pulmonary arterial hypertension: left-to-right delay in peak shortening is related to right

- ventricular overload and left ventricular underfilling. *J Am Coll Cardiol* 51:750–757
94. Gurudevan SV, Malouf PJ, Auger WR, Waltman TJ, Madani M, Raisinghani AB, DeMaria AN, Blanchard DG (2007) Abnormal left ventricular diastolic filling in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: true diastolic dysfunction or left ventricular underfilling? *J Am Coll Cardiol* 49:1334–1339
95. Crawley SF, Johnson MK, Dargie HJ, Peacock AJ (2013) LA volume by CMR distinguishes idiopathic from pulmonary hypertension due to HFpEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 6:1120–1121
96. d'Avila A, Rabischofsky A, Saad E (2006) Reverse Bernheim phenomenon as a cause of exercise-induced syncope. *Circulation* 114:e618–e620
97. Hardegree EL, Sachdev A, Fenstad ER, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Oh JK, Ammash NM, Connolly HM, Eidem BW, Pellikka PA, Kane GC (2013) Impaired left ventricular mechanics in pulmonary arterial hypertension: identification of a cohort at high risk. *Circ Heart Fail* 6:748–755
98. Manders E, Bogaard HJ, Handoko ML, van de Veerdonk MC, Keogh A, Westerhof N, Stienen GJ, Dos Remedios CG, Humbert M, Dorfmueller P, Fadel E, Guignabert C, van der Velden J, VonkNoordegraaf A, de Man FS, Ottenheijm CA (2014) Contractile dysfunction of left ventricular cardiomyocytes in patients with pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 64:28–37
99. Brookes C, Ravn H, White P, Moeldrup U, Oldershaw P (1999) Redington A acute right ventricular dilatation in response to ischemia significantly impairs left ventricular systolic performance. *Circulation* 100:761–767
100. Redington AN, Rigby ML, Shinebourne EA, Oldershaw PJ (1990) Changes in the pressure–volume relation of the right ventricle when its loading conditions are modified. *Br Heart J* 63:45–49
101. Starling EH, Visscher MB (1926) The regulation of the energy output of the heart. *J Physiol* 62:243–261

102. Okamoto K, Takeuchi M, Nakai H, Nishikage T, Salgo IS, Husson S, Otsuji Y, Lang RM (2009) Effects of aging on left atrial function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:70–75
103. Eysmann S. B., Palevsky H. I., Reichek N., Hackney K., Douglas P. S. Two-dimensional and Doppler-echocardiographic and cardiac catheterization correlates of survival in primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1989. №80. P. 353-360. doi: 10.1161/01.Cir.80.2.353
104. Kanemoto N. Natural history of pulmonary hemodynamics in primary pulmonary hypertension. *American Heart Journal*. 1987. №114 (2). P. 407-413. doi: 10.1016/0002-8703(87)90510-2.
105. Сіренко Ю. М., Радченко Г. Д., Живилю І. О., Крушинська Н. А., Сіренко О.Ю., Даниленко О. О. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію. *Серце і судини*. 2016. №4. С. 23-29.
106. Zhyvylo I., Titov Ye., Radchenko G., Sirenko Yu. Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints. 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: Clinical science – 06 risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 179.
107. Zhyvylo I., Sirenko Yu., Radchenko G. The structural-functional state of the systemic circulation arteries in patients with pulmonary arterial hypertension. 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension: Clinical science – 04 ph haemodynamic definitions and clinical classifications and Characteristics of specific pah subgroups, Nice, France, 27 February – 1 March, 2018. Abstract book, Nice, 2018. P. 111.
108. Gerhardt F, Fiessler E, Olsson KM, Kayser MZ, Kovacs G, Gall H, Ghofrani HA, Badr Eslam R, Lang IM, Benjamin N, Grünig E, Halank M, Lange TJ, Ulrich S, Leuchte H, Held M, Klose H, Ewert R, Wilkens H, Pizarro C, Skowasch D, Wissmüller M, Hellmich M, Olschewski H, Hoeper MM, Rosenkranz S. Positive

- Vasoreactivity Testing in Pulmonary Arterial Hypertension: Therapeutic Consequences, Treatment Patterns, and Outcomes in the Modern Management Era. *Circulation*. 2024 May 14;149(20):1549-1564. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063821.
109. Chaouat A. Sitbon O. Mercy M. Ponçot-Mongars R. Provencher S. Guillaumot A. Gomez E. Selton-Suty C. Malvestio P. Regent D. Paris C. Hervé P. Chabot F. Prognostic value of exercise pulmonary haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 704-713
110. D'Alto, M., Motoji, Y., Romeo, E., Argiento, P., Di Marco, G. M., Mattera Iacono, A., ... Naeije, R. (2018). Fluid challenge predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*, 261, 167–171. doi:10.1016/j.ijcard.2018.03.020
111. R.L. Benza, D.P. Miller, M. Gomberg-Maitland, R.P. Frantz, A.J. Foreman, C.S. Coffey, A. Frost, R.J. Barst, D.B. Badesch, C.G. Elliott, T.G. Liou, M.D. McGoon, Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the registry to evaluate early and long-term pulmonary arterial hypertension disease management (REVEAL), *Circulation* 122 (2010) 164–172
112. Fares, W. H., Bellumkonda, L., Tonelli, A. R., Carson, S. S., Hassoun, P. M., Trow, T. K., ... Dweik, R. A. (2016). Right atrial pressure/pulmonary artery wedge pressure ratio: A more specific predictor of survival in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, 35(6), 760–767. doi:10.1016/j.healun.2015.12.028
113. Harbaum, L., Fuge, J., Kamp, J. C., Hennigs, J. K., Simon, M., Sinning, C., ... Klose, H. (2020). Blood carbon dioxide tension and risk in pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Cardiology*. doi:10.1016/j.ijcard.2020.06.0
114. Suda R, Tanabe N, Terada J, Naito A, Kasai H, Nishimura R, Sanada TJ, Sugiura T, Sakao S, Tatsumi K. Pulmonary hypertension with a low cardiac index requires a higher PaO₂ level to avoid tissue hypoxia. *Respirology*. 2020 Jan;25(1):97-103. doi: 10.1111/resp.13574.

115. Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих з підозрою на легенеvu гіпертензію. Ч. 2. Інвазивне дослідження показників гемодинаміки та транспорту кисню / Ю. М. Сіренко, І. О. Живило, Г. Д. Радченко, Ю. А. Боцюк // Укр. кардіол. журн. - 2021. - 28, № 4. - С. 9-22
116. Rhodes LA, Erwin WC, Borasino S, Cleveland DC, Alten JA. Central Venous to Arterial CO₂ Difference After Cardiac Surgery in Infants and Neonates. *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Mar;18(3):228-233. doi: 10.1097/PCC.0000000000001085
117. Hoffman, G. M., Tweddell, J. S., Ghanayem, N. S., Mussatto, K. A., Stuth, E. A., Jaquis, R. D. B., & Berger, S. (2004). Alteration of the critical arteriovenous oxygen saturation relationship by sustained afterload reduction after the norwood procedure. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 127(3), 738–745. doi:10.1016/s0022-5223(03)01315-1
118. Rajagopal S, Forsha DE, Risum N, Hornik CP, Poms AD, Fortin TA, Tapson VF, Velazquez EJ, Kisslo J, Samad Z. Comprehensive assessment of right ventricular function in patients with pulmonary hypertension with global longitudinal peak systolic strain derived from multiple right ventricular views. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014 Jun;27(6):657-665.e3. doi: 10.1016/j.echo.2014.02.001
119. Rajdev S, Nanda NC, Patel V, Singh A, Mehmood F, Vengala S, Fang L, Dasan V, Benza RL, Bourge RC. Tissue Doppler assessment of longitudinal right and left ventricular strain and strain rate in pulmonary artery hypertension. *Echocardiography*. 2006 Nov;23(10):872-9. doi: 10.1111/j.1540-8175.2006.00337.x.
120. Parperis K, Velidakis N, Khattab E, Gkoukoudi E, Kadoglou NPE. Systemic Lupus Erythematosus and Pulmonary Hypertension. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 7;24(6):5085. doi: 10.3390/ijms24065085
121. Ullah W, Minalyan A, Saleem S, Nadeem N, Abdullah HM, Abdalla A, Chan V, Saeed R, Khan M, Collins S, Mukhtar M, Grover H, Sattar Y, Panchal A, Narayana Gowda S, Khwaja U, Lashari B, Fischman DL. Comparative accuracy of

- non-invasive imaging versus right heart catheterization for the diagnosis of pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2020 Jul 1;29:100568. doi: 10.1016/j.ijcha.2020.100568
122. Tsujimoto Y, Kumasawa J, Shimizu S, Nakano Y, Kataoka Y, Tsujimoto H, Kono M, Okabayashi S, Imura H, Mizuta T. Doppler trans-thoracic echocardiography for detection of pulmonary hypertension in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 May 9;5(5):CD012809. doi: 10.1002/14651858.CD012809.pub2
123. Hoette S, Creuzé N, Günther S, Montani D, Savale L, Jaïs X, Parent F, Sitbon O, Rochitte CE, Simonneau G, Humbert M, Souza R, Chemla D. RV Fractional Area Change and TAPSE as Predictors of Severe Right Ventricular Dysfunction in Pulmonary Hypertension: A CMR Study. *Lung.* 2018 Apr;196(2):157-164. doi: 10.1007/s00408-018-0089-7
124. Astrid E. Lammers et al. Prognostic Value of Transthoracic Echocardiography in Children With Pulmonary Arterial Hypertension. *Journal of the American Heart Association.* 2023. Vol. 12. Issue 6. Doi: 10.1161/JAHA.121.023118.
125. Liu K, Zhang C, Chen B, et al. Association between right atrial area measured by echocardiography and prognosis among pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis *BMJ Open* 2020;10:e031316. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031316
126. Shukla M. et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Canadian Journal of Cardiology.* 2018. Volume 34, Issue 8. P 1069-1078. Doi: 10.1016/j.cjca.2018.04.016.
127. Tello H. et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circulation: Cardiovascular imaging.* Volume 12. Number 9. Doi: 10.1161/CIRCIMAGING.119.00904.

128. Phui K. et al. Predictors of Outcome in Patients with Pulmonary Hypertension Undergoing Mitral and Tricuspid Valve Surgery. *Medicina*. 2023. 59(6). 1103. Doi: 10.3390/medicina59061103.
129. Pavlicek M, Wahl A, Rutz T, et al. Right ventricular systolic function assessment: rank of echocardiographic methods vs. cardiac magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr*. 2011;12(11):871–80. doi:10.1093/EJECHOCARD/JER138.
130. Tadic M, Nita N, Schneider L, et al. The predictive value of right ventricular longitudinal strain in pulmonary hypertension, heart failure, and valvular diseases. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:598. [doi:10.3389/FCVM.2021.698158](https://doi.org/10.3389/FCVM.2021.698158).
131. Rudski LG, Fine NM. Right ventricular function in heart failure: the long and short of free wall motion versus deformation imaging. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018;11(1):e007396. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.117.007396>
132. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(5):711–21. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.113.000640>.
133. da Costa Junior AA, Ota-Arakaki JS, Ramos RP, et al. Diagnostic and prognostic value of right ventricular strain in patients with pulmonary arterial hypertension and relatively preserved functional capacity studied with echocardiography and magnetic resonance. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017;33(1):39–46. <https://doi.org/10.1007/S10554-016-0966-1>.
134. Hulshof HG, Eijsvogels TMH, Kleinnibbelink G, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(4):475–84. <https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEY120>
135. Li AL, Zhai ZG, Zhai YN, Xie WM, Wan J, Tao XC. The value of speckle-tracking echocardiography in identifying right heart dysfunction in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(12):1895–904. doi:10.1007/S10554-018-1423-0.

136. Prihadi EA, van der Bijl P, Dietz M, et al. Prognostic implications of right ventricular free wall longitudinal strain in patients with significant functional tricuspid regurgitation. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):8666. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008666>.
137. Romano S, Dell'atti D, Judd RM, et al. Prognostic value of feature-tracking right ventricular longitudinal strain in severe functional tricuspid regurgitation: a multicenter study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2021;14(8):1561–8. <https://doi.org/10.1016/J.JCMG.2021.02.009>
138. Furlani AC, Garcia MJ. Right ventricular strain: getting closer to solving the tricuspid valve enigma. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):8862. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.008862>.
139. Ünlü S, Bézy S, Cvijic M, Duchenne J, Delcroix M, Voigt JU. Right ventricular strain related to pulmonary artery pressure predicts clinical outcome in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;00:1–8. doi:10.1093/EHJCI/JEAC136.
140. Richter MJ, Rako ZA, Tello K. Ratio between right ventricular strain and systolic pulmonary artery pressure as a surrogate for right ventricular to pulmonary arterial coupling: validation against the gold standard. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022; <https://doi.org/10.1093/EHJCI/JEAC253>.
141. American Thoracic Society. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002. №166. P. 111–117. doi: 10.1164/rccm.166/1/111.
142. Baptista R., Meireles J., Agapito A., Castro G., Marinho da Silva A., Shiang T., Gonçalves F., Robalo-Martins S., Nunes-Diogo A., Reis A. Pulmonary hypertension in Portugal: first data from a nationwide registry. *BioMed Research International*. 2013. ID489574. P. 8. doi: 10.1155/2013/489574
143. Korsholm K., Andersen A., Kirkfeldt R. E., Hansen K. N., Mellekjar S., Nielsen-Kudsk J. E. Survival in an incident cohort of patients with pulmonary arterial hypertension in Denmark. *Pulmonary Circulation*. 2015. №5 (2). P. 364–369. doi: 10.1086/681270.

144. Sithamparanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, et al.; National Pulmonary Hypertension Service Research Collaboration of the United Kingdom and Ireland. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. *J Heart Lung Transplant*. 2017. Jul;36(7):770-779. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.014
145. Hester J, Ventetuolo C, Lahm T. Sex, Gender, and Sex Hormones in Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure. *Compr Physiol*. 2019. Dec 18;10(1):125-170. doi: 10.1002/cphy.c190011
146. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ*. 2015. Sep;5(3):435-65. doi: 10.1086/682230
147. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007. Jul;30(1):104-9. doi: 10.1183/09031936.00092306
148. Tamura Y, Kumamaru H, Satoh T, et al.; Japan PH Registry (JAPHR) Network. Effectiveness and Outcome of Pulmonary Arterial Hypertension-Specific Therapy in Japanese Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J*. 2017. Dec 25;82(1):275-282. doi: 10.1253/circj.CJ-17-0139
149. Griva P, Stamatakis E, Varvarousi G, Loukeri A, Valsamidis D. The Use of Vigileo® Monitor in a Patient With Severe Mitral Valve Stenosis and Severe Pulmonary Hypertension Undergoing Cesarean Section Under General Anesthesia: A Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2022. Dec 7;14(12):e32284. doi: 10.7759/cureus.32284
150. Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases. *Front Med*. 2012. Sep;6(3):307-10. doi: 10.1007/s11684-012-0209-3
151. Ma R, Gao H, Cui J, et al. Pregnancy feasibility in women with mild pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023. Jun 8;23(1):427. doi: 10.1186/s12884-023-05752-w