

# Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ

Голухова Е. З.<sup>1</sup>, Сливнева И. В.<sup>1</sup>, Мамалыга М. Л.<sup>1</sup>, Марапов Д. И.<sup>2</sup>, Алехин М. Н.<sup>3</sup>, Скопин И. И.<sup>1</sup>, Антонова Д. Е.<sup>1</sup>

Отсутствие единства мнения среди клинического сообщества относительно референсных значений продольного стрейна свободной стенки правого желудочка (right ventricular free wall longitudinal strain — RV FW LS) и его прогностической ценности побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, в которых изучалась прогностическая роль этого параметра у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ).

**Цель.** Изучить независимую прогностическую ценность параметра RV FW LS у пациентов с ЛГ при использовании технологии 2D/3D спекл-трекинг эхокардиографии.

Материал и методы. При первичном отборе было найдено 317 публикаций (PubMed) и 857 результатов с помощью базы данных Google Scholar. Из первоначально идентифицированных результатов поиска проведен анализ 12 статей. Дизайн статей соответствовал когортным исследованиям.

Результаты. Общее количество пациентов с ЛГ составило 1281. Средний возраст пациентов — 54,7±6,8 лет. В 4 исследованиях проводилось сравнение показателя RV FW LS с контрольной группой (251 пациент). Усредненные значения RV FW LS составили в исследуемой группе -17,0±2,4%, в группе контроля -24,7±2,2%. Проведенный метаанализ разности средних значений RV FW LS у пациентов исследуемой и контрольной группы показал итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ 8,06% (95% доверительный интервал: 5,18-10,94%), p<0,00001.

Общее количество смертельных случаев составило 268 (от всех причин — 180, комбинированная конечная точка — 88). По результатам выполненного метаанализа при увеличении на 1% RV FW LS отмечается возрастание средневзвешенного риска смертности от всех причин на 14% (p<0,00001), а также средневзвешенного риска неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ (комбинированная конечная точка) на 14% (p<0,0001).

Заключение. Полученные результаты подчеркивают высокую независимую прогностическую ценность параметра RV FW LS в качестве предиктора неблагоприятного исхода или событий, связанных с прогрессированием правожелудочковой дисфункции у пациентов с ЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, функция правого желудочка, дисфункция правого желудочка, спекл-трекинг эхокардиография, продольная деформация, деформация свободной стенки правого желудочка, прогностическая ценность тестов, прогноз, отношение рисков, регрессия Кокса.

#### Отношения и деятельность: нет.

<sup>1</sup>ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева Минздрава России, Москва; <sup>2</sup>ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань; <sup>3</sup>ФГБУ ДПО Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия.

Голухова Е.З. — академик РАН, д.м.н., профессор, директор, зав. кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0002-6252-0322, Сливнева И. В.\* — к.м.н., н.с. группы экстренной ультразвуковой и функциональной диагностики, доцент кафедры кардиологии и функциональной диагностики Института подготовки кадров высшей квалификации профессионального образования, ORCID: 0000-0001-7935-7093, Мамалыга М.Л. — д.м.н., с.н.с. отделения хирургического лечения ишемической болезни сердца, ORCID: 0000-0002-7444-9930, Марапов Д.И. — к.м.н., преподаватель учебно-методического центра "Бережливые технологии в здравоохранении", ORCID: 0000-0003-2583-0599, Алехин М. Н. — д.м.н., зав. отделением функциональной диагностики, вице-президент РАСУДМ, профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии, ORCID: 0000-0002-9725-7528, Скопин И.И. — д.м.н., профессор, директор Института коронарной и сосудистой хирургии, руководитель отделения реконструктивной хирургии клапанов сердца и коронарных артерий, ORCID: 0000-0001-7411-202Х, Антонова Д. Е. — врач-ординатор кафедры кардиологии и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-4682-1440.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): slivneva@mail.ru

ДИ — доверительный интервал, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ОР — отношение рисков, ПЖ — правый желудочек, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, FAC — фракционное изменение площади, LB — нижняя граница, SE — стандартная ошибка, STE — спекл-трекинг эхокардиография, RV GLS — глобальный продольный стрейн правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, UB — верхняя граница.

Рукопись получена 22.03.2021 Рецензия получена 18.04.2021 Принята к публикации 23.04.2021

**Для цитирования:** Голухова Е. З., Сливнева И. В., Мамалыга М. Л., Марапов Д. И., Алехин М. Н., Скопин И. И., Антонова Д. Е. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинг эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и метаанализ. *Российский кардиологический журнал.* 2021;26(4):4417. doi:10.15829/1560-4071-2021-4417

(cc) BY 4.0

# 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

Golukhova E. Z.<sup>1</sup>, Slivneva I. V.<sup>1</sup>, Mamalyga M. L.<sup>1</sup>, Marapov D. I.<sup>2</sup>, Alekhin M. N.<sup>3</sup>, Skopin I. I.<sup>1</sup>, Antonova D. E.<sup>1</sup>

The absence of consensus regarding the reference values of right ventricular free wall longitudinal strain (RVFWLS) and its predictive value prompted us to conduct a systematic review and meta-analysis of publications on the predictive role of this parameter in patients with pulmonary hypertension (PH).

**Aim.** To study the independent predictive value of RVFWLS in PH patients using 2D/3D speckle tracking echocardiography.

**Material and methods.** Firstly, 317 publications (PubMed) and 857 Google Scholar results were selected. Of the initially identified search results, 12 articles were analyzed. The papers were cohort designed.

**Results.** The total number of patients with PH was 1281. The mean age of patients was  $54,7\pm6,8$  years. Four studies compared the RVFWLS with a control group (n=251). The mean RVFWLS were -17,0±2,4% and -24,7±2,2% in the experimental

and control groups, respectively. A meta-analysis of the difference between the mean RVFWLS values in experimental and control group patients showed its total increase in PH subjects of 8,06% (95% CI: 5,18-10,94%; p<0,00001).

The total number of deaths was 268 (all-cause — 180, composite endpoint — 88). According to the meta-analysis, with an increase of 1% in RVFWLS, there is an increase in mean all-cause mortality risk by 14% (p<0,0001), as well as mean risk of adverse outcomes or PH-related events (composite endpoint) by 14% (p<0,0001). **Conclusion.** These results highlight the high independent predictive value of RVFWLS as a predictor of adverse outcomes or events associated with a right ventricular dysfunction progression in PH patients.

**Keywords:** pulmonary hypertension, right ventricular function, right ventricular dysfunction, speckle tracking echocardiography, longitudinal strain, of right ventricular free wall strain, predictive value, prognosis, hazard ratio, Cox regression.

#### Relationships and Activities: none.

<sup>1</sup>A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow; <sup>2</sup>Kazan State Medical University, Kazan; <sup>3</sup>FGBU DPO Central State

Правожелудочковая недостаточность является наиболее частой причиной смерти у пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) [1-5], и оценка функционального резерва правого желудочка (ПЖ) имеет большее клиническое значение [6].

Клиническая практика и оценка риска неблагоприятного исхода при ЛГ в большинстве случаев опирается на инвазивное исследование гемодинамики при катетеризации правых камер сердца [7]. Поиск неинвазивных маркеров визуализации ПЖ с высокой степенью воспроизводимости является приоритетным направлением не только диагностики, но и лечения пациентов с ЛГ. При этом наибольшую актуальность представляют современные методы неинвазивной оценки риска у пациентов с ЛГ, особенно, в случае противопоказаний к проведению прямой катетеризации и кардиореспираторному нагрузочному тесту. Как известно, эхокардиография (ЭхоКГ) является наиболее распространенным и доступным методом оценки функции ПЖ, позволяющим прогнозировать исход болезни у пациентов с ЛГ [3-5]. Недопплеровская технология пространственной визуализации — спекл-трекинг ЭхоКГ (STE), позволяет оценивать средние значения деформации миокарда независимо от направления и угла сканирования [8]. Данная методика широко применяется для исследования ПЖ в различных клинических ситуациях [9-12], в частности, в условиях повышенной нагрузки — при ЛГ. Продольный стрейн свободной стенки ПЖ (RV FW LS) является новым маркером миокардиальной деформации, обладающим прогностической ценностью у пациентов с ЛГ [5, 13-15], превосходящей общепринятые параметры и традиционные модели ЭхоКГ оценки функциональных возможностей ПЖ.

Однако отсутствие единства мнения среди клинического сообщества относительно референсных значений RV FW LS и его прогностической ценности Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia.

Golukhova E. Z. ORCID: 0000-0002-6252-0322, Slivneva I. V.\* ORCID: 0000-0001-7935-7093, Mamalyga M. L. ORCID: 0000-0002-7444-9930, Marapov D. I. ORCID: 0000-0003-2583-0599, Alekhin M. N. ORCID: 0000-0002-9725-7528, Skopin I. I. ORCID: 0000-0001-7411-202X, Antonova D. E. ORCID: 0000-0002-4682-1440.

\*Corresponding author: slivneva@mail.ru

Received: 22.03.2021 Revision Received: 18.04.2021 Accepted: 23.04.2021

**For citation:** Golukhova E.Z., Slivneva I.V., Mamalyga M.L., Marapov D.I., Alekhin M.N., Skopin I.I., Antonova D.E. 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. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4417. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4417

побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, в которых изучалась прогностическая роль этого параметра у пациентов с ЛГ.

Таким образом, целью проведенного анализа было изучение независимой прогностической ценности RV FW LS у пациентов с различными вариантами ЛГ при использовании технологии STE.

#### Материал и методы

Поиск публикаций и отбор исследований. Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров и метаанализов (PRISMA) [16] в базе данных PubMed и Google Scholar и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Двое из авторов независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров.

Ключевые слова в базе данных PubMed: ((((((Echocardiography) AND (Hypertension, Pulmonary)) AND (Ventricular Function)) OR (Ventricular Dysfunction)) AND (Prognosis)) AND (Predictive Value of Tests)) AND (strain).

Для поиска в базе данных Google Scholar использовали запрос: speckle tracking echocardiography, pulmonary hypertension, right ventricular free wall strain, hazard ratio cox regression.

Последний поиск осуществлялся 01 марта 2021г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых были адекватно представлены исходные дан-



Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций.

Сокращения: ОР — отношение рисков, ПЖ — правый желудочек, STE — спекл-трекинг эхокардиография.

ные — оценка легочного давления по данным ЭхоКГ или с помощью прямого инвазивного измерения и анализ сократительной функции ПЖ. Помимо этого, использовались сопоставимые методологические подходы к оценке продольного стрейна ПЖ (технология STE, параметры RV FW LS в режиме 2D и/или 3D). Признаки левожелудочковой недостаточности (фракция выброса ( $\Phi B$ ) <50%, давление заклинивания в легочных капиллярах >15 мм рт.ст.) были отнесены к критериям исключения. Обязательным условием включения публикаций в метаанализ было наличие данных о клинических исходах и проведенная унивариантная оценка отношения рисков (OP) с помощью регрессионного анализа Кокса. Нижний порог длительности периода наблюдения за больными был установлен 1 год (средний период). Возраст до 18 лет (включительно) был отнесен к ограничениям данного обзора. Также были исключены исследования на животных. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов не являлось для нас определяющим фактором отбора.

Извлечение и синтез данных исследований. При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 317 публикаций (PubMed) и 857 результатов с помощью базы данных Google Scholar. Из найденных 1174 результатов, 43 публикации дублировались, поэтому были оставлены только неповторяющиеся результаты поиска. После анализа заголовков и их аннотаций непосредственно поставленной цели соответствовали 44 публикации. Оценка полнотекстовых копий привела к исключению 31 публикации по причине отсутствия заданных данных. В одной публикации использовался повторный материал исследования [17], что привело к исключению полнотекстовой копии из обзора. Таким образом, из первоначально идентифицированных результатов поиска сводные количественные данные 12 статей (1,0%) были обработаны с помощью статистического анализа. Дизайн статей соответствовал когортным исследованиям (рис. 1).

ЭхоКГ-оценка и показатели легочной гемодинамики. Измерения ЭхоКГ параметров во всех изученных публикациях выполнены согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии, утвержденным Европейской ассоциацией эхокардиографии по ЭхоКГ-оценке правых камер сердца, опубликованным в 2010г (American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography) [18], и/или рекомендациям Американского общества эхокардиографии (American Society of Echocardiography, 2015) [19]. Оценка систолической функции ПЖ проводится посредством измерения: фракционного изменения площади (FAC), рассчитанной как (диастолическая площадь ПЖ систолическая площадь ПЖ) / (диастолическая площадь ПЖ) × 100% (из апикальной позиции); TAPSE

# Таблица 1

Исследование	Количество пациентов										
	1. ЛАГ (прекапиллярная ЛГ)	<ol> <li>ЛГ венозная (вследствие поражения левых отделов сердца)</li> </ol>	<ol> <li>ЛГ, обусловленная патологией дыхательной системы и/или гипоксемией</li> </ol>	<ol> <li>ЛГ вследствие обструкции легочных артерий</li> </ol>	<ol> <li>ЛГ, обусловленная неясными и/или многофакторными механизмами</li> </ol>						
Sachdev, 2011 [27]	80	-	-	-	-						
Haeck, 2012 [28]	53	46	32	7	4						
Giusca, 2012 [29]	29	-	-	3	-						
Fine, 2013 [5]	300	-	58	48	-						
Sano, 2015 [30]	51	-	-	-	-						
van Kessel, 2016 [31]	41	1	2	5	4						
Goda, 2016 [6]	139	-	-	-	-						
Murata, 2016 [32]	59	-	5	28	8						
Unlu, 2016 [33]	33	-	-	29	-						
da Costa, 2017 [13]	66	-	-	-	-						
Wright, 2019 [14]	93	-	-	-	3						
Li Y, 2020 [20]	54	-	-	-	-						
Общее количество пациентов	998 (77,90%)	47 (3,67%)	97 (7,57%)	120 (9,37%)	19 (1,48%)						

Распределение пациентов по категориям в соответствии с клинической классификацией ЛГ (Венеция, 2003г) [26]

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

(Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion), полученного в М-модальном режиме от боковой стенки трикуспидального кольца; миокардиальной скорости трикуспидального кольца — S' и индекс Tei, полученных также от боковой части трикуспидального кольца в тканевом спектральном допплеровском режиме [18].

Для деформационного анализа (RV FW LS) используется апикальная позиция на 4 камеры с определением границ эндокарда и эпикарда свободной стенки ПЖ, далее выбирается зона интереса и выполняется корректировка толщины стенки. В последующем программой автоматически определяются сегменты ПЖ. Трехмерная оценка включает в себя большую часть ПЖ и обеспечивает количественную оценку не только продольной, но радиальной и циркулярной функции [20]. RV FW LS (2D/3D) рассчитывается как среднее значение от суммы 3 сегментов свободной стенки ПЖ: на базальном, среднем и верхушечном уровнях. Согласно текущим рекомендациям (American Society of Echocardiography и European Association of Cardiovascular Imaging) [19, 21], было предложено использовать абсолютные величины (модуль) стрейна.

ФВ левого желудочка (ЛЖ) оценивают с помощью модифицированного алгоритма Симпсон из апикальных 4- и 2-камерных позиций или проводят одноплановые измерения.

Показатели легочной гемодинамики исследовали неинвазивным и инвазивным методом. Расчетное систолическое давление в легочной артерии измеряют как производное от пиковой скорости трикуспидальной регургитации с помощью модифицированного уравнения Bernoulli [22]. Инвазивный способ измерения выполняют при прямой катетеризации правых камер сердца (Swan-Ganz), сердечный выброс определяют термодилюционным методом.

Риск систематической ошибки. Оценка валидности и методологического качества отобранных нерандомизированных исследований проводилась с использованием шкалы QUIPS (Quality In Prognosis Studies) [23], в которой учитывались риски систематической ошибки по 6 доменам: (1) полнота данных об участниках исследования, (2) оценка влияния выбытия участников на результаты исследования, (3) адекватность оценки прогностического фактора, (4) адекватность оценки результирующей переменной, (5) влияние вмешивающихся факторов и (6) статистический анализ и представление результатов исследования [24]. Мы использовали систему оценки риска: низкую, умеренную и высокую. Одно исследование [25] было исключено из анализа из-за высокой вероятности систематической ошибки по пятому домену.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных выполнялась в программе Review Manager (RevMan), версия 5.4.1 (The Cochrane Collaboration, 2020).

Метаанализ проводился по модели случайных эффектов, с применением метода обратной дисперсии. Результаты метаанализа представлялись в виде блобограммы (forest plot). Оценка статистической гетерогенности выполнялась с использованием критерия хиквадрат Пирсона, а также индекса гетерогенности I<sup>2</sup>.

Метаанализ различий средних значений показателя в исследуемой и контрольной группах выполнялся по данным о средних значениях со стандартными отклонениями с учетом числа исследуемых в сравниваемых группах.

# Таблица 2

# Синопсис исследований, включенных в систематический обзор

Исследование	(n) пациентов (исследуемая/ контроль)	Дизайн исследования	Период наблюдения	Возраст (лет)	Женщины (%)	Конечные точки	Смертность, n (%)	Повторная госпитализация
Sachdev, 2011	80	Ранжирование по RV FW LS	4 года	56±14	76	Смерть от всех причин	33 (41%)	н/д
Haeck, 2012 Ретроспективное	142	Ранжирование по RV FW LS	31,2 мес. [10-50 мес.]	58,5±15,3	62,7	Смерть от всех причин	37 (26,0%)	н/д
Giusca, 2012	32	Ранжирование на группы с синдромом Эйзенменгера и другими формами ЛГ	14 мес. [7,5-21 мес.]	39±15	68,7	Смерть от всех причин и ухудшение функционального класса на фоне терапии вазодилататорами	4 (12,5%)	н/д
Fine, 2013 Проспективное	406/169	Сравнение с группой контроля	16,5 мес. [7,6-20,0 мес.]	59,4±16	65	Смерть от всех причин — первичная конечная точка Смерть от кардио- респираторной патологии, трансплантация легких, атрио- септостомия, госпитализация по поводу ЛГ — вторичная конечная точка	40 (10%)	28 (7%)
Sano, 2015 Ретроспективное	51	Сравнение данных пациентов, достигших и не достигших комбинированной конечной точки	3,0±2,0 лет	60±15	73	Смерть от всех причин, госпитализация при прогрессировании правожелудочковой недостаточности	3 (5,9%)	5 (9,8%)
van Kessel, 2016 Ретроспективное	53	Ранжирование по RV FW LS	27,9±1,7 мес.	55,7±18,7	66	Смерть от всех причин	12 (22,6%)	н/д
Goda, 2016 Проспективное	139/22	Сравнение с группой контроля	4,5 года [2,0-6,5 лет]	55±15	76	Смерть от всех причин	69 (49,6%)	н/д
Murata, 2016 Ретроспективное	100	Без сравнения	1,15 лет (423 дней)	51±17	74	Смерть от всех причин, госпитали- зация или интервенция при прогрессировании правожелудочковой недостаточности	3 (3%)	8 (8%)
Unlu, 2016 Ретроспективное	62	Ранжирование по апикальной тракции ПЖ	45,3±25,3 мес.	61±15	68	Смерть от всех причин, транс- плантация легких	21 (33,8%)	н/д
da Costa 2017	66/25	Сравнение с группой контроля	3,3 года (максимум до 3,9 лет)	45±15	83	Смерть от кардио- респираторной патологии, госпитализация по поводу ЛГ	9 (13,6%)	6 (9,1%)
Wright, 2019 Проспективное	96	Сравнение данных выживших и умерших пациентов	13 мес. [11-23 мес.]	62±14	73	Смерть от всех причин	29 (30%)	н/д
Li Y, 2020 Проспективное	54/35	Сравнение с группой контроля	28 мес. [16-36 мес.]	54±16	н/д	Смерть от всех причин или госпитализация по поводу ЛГ	8 (14,8%)	12 (22,2%)

Сокращения: RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, ЛГ — легочная гипертензия, ПЖ — правый желудочек.

# Таблица З

-					
Исследование	УЗ система	Рабочая станция (оценка RV FW LS)	Частота кадров, кадр/сек	Неоптимальная визуализация (исключены из исследования)	
Sachdev, 2011	Siemens	Syngo Vector Velocity Imaging, Siemens	39,4±11	12,8% (n=12)	
Haeck, 2012	GE	EchoPAC, GE	> 40	5,3% (n=8)	
Giusca, 2012	GE	EchoPAC, GE	н/д	н/д	
Fine, 2013	GE	не применялась*	>40	11,7% (n=79)	
Sano, 2015	GE	EchoPAC, GE	43-83 (67±8)	10% (n=9)	
van Kessel, 2016	GE	EchoPAC, GE	>50	7% (n=4)	
Goda, 2016	GE или PHILIPS	2D cardiac performance analysis, TomTec	н/д	12% (n=21)	
Murata, 2016	GE	EchoPAC, GE	40-80	8,1% (n=18)	
Unlu, 2016	GE	EchoPAC, GE	50	н/д**	
da Costa, 2017	GE	EchoPAC, GE	н/д	н/д	
Wright, 2019	GE	2D cardiac performance analysis, TomTec	н/д	Н/Д**	
Li Y, 2020	PHILIPS	2D cardiac performance analysis, TomTec	(2D) 60-90, (3D) 35±5 объемов/сек (20-45 объемов/сек)	18,6% (n=13)	

Характеристика (спецификация) ультразвукового оборудования, примененного в исследованиях и количество пациентов с неоптимальной визуализацией

Примечание: \* — использовался онлайн анализ (Automated Functional Imaging), \*\* — пациенты с неоптимальной визуализацией исходно не включались в исследование.

Сокращения: УЗ — ультразвуковая, GE — General Electric, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

В качестве исходных значений для метаанализа показателей выживаемости использовались значения натурального логарифма нескорректированного (полученного для однофакторной модели, unadjusted) отношения рисков (ln(OP)), определенного для увеличения стрейна на 1%, со стандартными ошибками (SE), которые рассчитывались по формуле:

SE = (ln(UB 95% ДИ) – ln(LB 95% ДИ)) / (2\*1,96),

где upper boundary (UB)/lower boundary (LB) 95% доверительный интервал (ДИ) — верхняя/нижняя граница 95% ДИ ОР, 1,96 — критическое значение коэффициента t для 95% ДИ.

Эффект считался статистически значимым при p<0,05.

# Результаты

Общая характеристика пациентов

Общее количество пациентов — 1281. Средняя продолжительность периода наблюдения составляла  $30,6\pm14,3$  мес., медиана срока наблюдения составила 29,6 мес. [15,9-41,0 мес.]. Подавляющее большинство больных относилось к легочной артериальной гипертензии — 77,9%, у 9,4% пациентов ЛГ была вызвана хронической тромбоэмболией легочных артерий. Реже встречалась ЛГ, обусловленная патологией респираторной системы и/или гипоксемией (7,6%), лёгочная венозная гипертензия (3,7%), а также гипертензия, обусловленная неясными и/или многофакторными механизмами (1,5%). Распределение пациентов в структуре ЛГ представлено в таблице 1.

Средний возраст пациентов составил 54,7±6,8 лет (табл. 2). Соотношение мужчин/женщин в среднем

по исследованиям составило 29/71 (%), в 1 исследовании гендерные данные отсутствовали [20].

В 9 исследованиях оценку функционального статуса у пациентов с ЛГ проводили с помощью теста 6-минутной ходьбы [5, 13, 14, 20, 29-33]. Среднее значение теста 6-минутной ходьбы составило 342,3 метров, что соответствует II функциональному классу по NYHA. В контрольной группе средние значения пройденного расстояния были на 32,3% больше. Уровень мозгового натрийуретического пептида был отмечен только в 3 исследованиях [5, 29, 32]. Его среднее значение составило 192,3 пг/мл.

В проанализированных публикациях наиболее часто использовали лечение ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа и антагонистами эндотелиновых рецепторов [5, 13, 14, 28-30, 32, 33]. Реже применяли блокаторы кальциевых каналов [13, 32], диуретики [5, 28] и антикоагулянтную терапию [5, 28, 32]. Комбинированная лекарственная терапия описана в пяти публикациях [6, 13, 29-31], а в одной из них проведено разделение на двойную и тройную терапию [31].

В 9 исследованиях проводился инвазивный мониторинг гемодинамики с помощью катетера Свана-Ганца [6, 13, 14, 20, 27, 29, 30, 32, 33]. У пациентов с ЛГ среднее значение давления в легочной артерии по данным катетеризации составило 45,8 мм рт.ст. Легочное сосудистое сопротивление у исследованных пациентов составило 927,6 дин·сек/см<sup>5</sup>. Таким образом, у исследованных пациентов повышение систолического давления в легочной артерии при нормальном сердечном выбросе сопровождалось повышением сопротивления более чем в 6 раз.

Study or Subgroup	Исследуем Mean	ая групп SD	a Total	Контроль Mean	ная груп SD	na Total	Weight	Mean Difference IV, Random, 95% Cl	Year		Mean IV, Ran	Difference dom, 95% Cl	
Fine, 2013	-19,6	6,6	406	-25	5,2	169	27,0%	5,40 [4,39, 6,41]	2013				
Goda, 2016	-15	7	139	-24	5	22	23,4%	9,00 [6,61, 11,39]	2016				
da Costa, 2017	-16,1	6,8	66	-27,5	2,4	25	24,9%	11,40 [9,51, 13,29]	2017			-	<mark>_</mark>
Li Y, 2020	-15,4	6,8	54	-22,1	2,5	35	24,6%	6,70 [4,71, 8,69]	2020				
Total (95% Cl)			665			251	100,0%	8,06 [5,18, 10,94]					-
Heterogeneity: Tau Test for overall effe	<sup>2</sup> =7,75; Chi ct: Z =5,48 (	$^{2} = 33,14$ P<0,000	df = 3 (1)	P<0,00001	); $I^2 = 919$	%			ŀ	-20	-10	0 1	0 20
										1	Ниже в исследуемой группе	Ниже в контроль	ной группе

Рис. 2. Результаты метаанализа разности средних значений RV FW LS в контрольной и исследуемой группах.

Примечание: зеленые квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер зеленых квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение разности средних значений RV FW LS. Ниже в контрольной группе трактуется как благоприятный признак. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка.

#### Таблица 4

### ЭхоКГ-данные и показатели гемодинамики, включенных в систематический обзор публикаций

Исследование	RV FW LS (%)		RV GLS, %	FAC, %	TAPSE, мм	Индекс Теі	S', см/с	ФВ ЛЖ, %	рСДЛА, мм рт.ст.	ДЛАср (инвазивное), мм рт.ст.
	Исследуемая группа	Контрольная группа*								
Sachdev, 2011	-15,0±5,0	-	-14±4,0	27±12	12±6	0,66±0,23	н/д	66±8	76 ±24	50±10
Haeck, 2012	-14,0±3,5	-	н/д	33±10	16±4	н/д	н/д	52,8±10	64±21	н/д
Giusca, 2012	-17,3±7,2	-	-15,2±6,5	30,4±12,7	17,7±4,9	н/д	10,9±3,6	н/д	92±23,3	58±19,5
Fine, 2013	-19,6±6,6	-25,0±5,2	н/д	33,8±12,5	21,2±5,3	0,47±0,20	12,4±3,2	64,1±5,6	58,7±23,4	>25
Sano, 2015	-22,2 <sup>†</sup> ±5,9	-	н/д	н/д	н/д	н/д	н/д	67±7	н/д	35±10
van Kessel, 2016	-15,9±2,9	-	н/д	н/д	18,9±2,6	н/д	н/д	н/д	98,5±32	н/д
Goda, 2016	-15,0±7,0	-24 ± 5	-15±5	30±10	17±5	н/д	н/д	66±7	н/д	>25
Murata, 2016	-19,9±6,4	-	-17,0±4,9	31±11	19±4	0,53±0,26	11±3	69±9	н/д	33±12
Unlu, 2016	-16,6†	-	н/д	26,7 <sup>††</sup>	16 <sup>††</sup>	н/д	н/д	62 <sup>††</sup>	83,2 <sup>††</sup>	44,5 <sup>††</sup>
da Costa, 2017	-16,1±6,8	-27,5 ± 2,4	-15,6±5,2	29,0±11,3	16±4	0,29±0,11	10±2,0	67±6,0	84,8±27,6	59±14
Wright, 2019	-17 <sup>††</sup> ±5,7	-	н/д	32±14,2	18±5	н/д	н/д	62±9,8	57±24,1	39±16
Li Y, 2020	-15,4±6,8 (3D) -17,8±4,7 (2D)	-22,1±2,5 (3D) -25,5±3,0 (2D)	н/д	33±13	19±6	0,53±0,21	8,8±2,1	63 <sup>††</sup>	67±23	48±15

**Примечание:** \* — при использовании в качестве предиктора дихотомического показателя, <sup>†</sup> — среднее значение, рассчитанное по нескольким группам, <sup>††</sup> — в публикациях использовали абсолютные значения.

Сокращения: ДЛАср — среднее давление в легочной артерии, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, FAC — фракционное изменение площади, RV GLS — глобальная продольная деформация правого желудочка, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, TAPSE — систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана.

## ЭхоКГ-данные

ЭхоКГ получали на ультразвуковых системах экспертного класса (General Electric, PHILIPS, Siemens) (табл. 3). В большинстве случаев (7 публикаций) постобработка данных проводилась на рабочих станциях EchoPAC (GE Vingmed Ultrasound или GE Healthcare), в 3 исследованиях ТотТес (TomTec Imaging Systems) и в 1 исследовании Syngo Vector Velocity Imaging (Siemens Medical Solutions), позволяющих проводить автономный полуавтоматический анализ изображений. В 1 исследовании анализ проводился онлайн с помощью опции Automated Functional Imaging (GE Healthcare) [5]. Деформация миокарда ПЖ оценивалась с помощью 2D или 3D технологии STE. Двумерные серошкальные изображения были получены с использованием апикальной четырехкамерной позиции с частотой кадров в диапазоне 40-90 кадр/сек 3D полнообъемный набор данных был получен со средней объемной частотой кадров 35±5 объемов/сек (диапазон от 20 до 45 объемов/сек) [20].

Наименьшая точка отсечения (cut-off) RV FW LS была определена в исследовании Sachdev и составила -12,5% (нижний терциль) [27]. Наибольшее значение -20% отмечалось в исследовании van Kessel [31] и в исследовании Sachdev (верхний терциль) [27]. Продольный стрейн ПЖ с включением межжелудочковой перегородки (right ventricular global longitudinal strain — RV GLS) был рассчитан в 5 исследованиях (табл. 3) и в среднем составил -15,4 $\pm$ 1,1%. Согласно последним рекомендациям [19, 21], в 2 исследованиях [14, 30] стрейн ПЖ был представлен в виде абсолютных величин, что учитывалось при вычислении средних значений.

Из 12 исследований в 4 проводилось сравнение показателя RV FW LS с контрольной группой (при

# Таблица 5

#### RV FW LS cut-off ΟP In(OP) SF Исследование 95% ДИ Дихотомический Haeck, 2012 -19% 7,45 1,76-31,56 2,00821 0,73637 cut-off van Kessel. 2016 -20% 3.76 1.02-13.92 1.32442 0.66672 Goda, 2016 -15% 1,26 0,79-2,02 0,23111 0,23949 da Costa, 2017 -14% 7,69 2,14-27,63 2,03992 0.65258 Sachdev, 2011 5% 2,40 0,87547 0,27191 Непрерывный 1.45-4.21 cut-off Haeck, 2012 0,14842 0,0417 1% 1,16 1,07-1,26 Giusca, 2012 0.14842 1% 1.16 1,04-1,29 0.05495 Fine, 2013 6.7% 2.59 1,89-3,57 0,95166 0,16224 Fine, 2013 (2) 6,7% 1,96 1,65-2,32 0,67294 0,08694 Sano, 2015 0,857 (1,167\*) 0,761-0,964 (1,037-1,314) 0,15432 -1% 0.06032 van Kessel, 2016 0,13103 0,05792 1% 1.14 1.02-1.28 Murata, 2016 1% 1,12 1,04-1,21 0,11333 0,03862 Unlu, 2016 1% 1,061 0,989-1,139 0,05921 0,03602 Wright, 2019 -1% 0,89 (1,12\*) 0,83-0,96 (1,04-1,2) 0,11563 0,03712 Li Y, 2020 1,27 0,23902 0,052 1% (3D) 1.15-1.41 1,05-1,31 0.157004 0.05644 1% (2D) 1,17

# Оцениваемое изменение RV FW LS и соответствующее ему OP по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса

Примечания: темным цветом выделены данные, связанные со смертностью от всех причин; \* — в случае OP, определенных для снижения стрейна на 1%, выполнялось деление 1 на значения OP и (UB — upper boundary)/(LB — lower boundary) 95% ДИ с целью получения необходимых исходных данных.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, OP — отношение рисков, cut-off — пороговое значение, ln(OP) — значение натурального логарифма отношения рисков, RV FW LS — продольный стрейн свободной стенки правого желудочка, SE — стандартная ошибка.

использовании в качестве предиктора дихотомического показателя) [5, 6, 13, 20]. Суммарное количество пациентов с ЛГ составило 665, а пациентов без данной патологии — 251. Усредненные значения RV FW LS составили в исследуемой группе -17,0±2,4%, в группе контроля -24,7±2,2%.

Нами был выполнен метаанализ разности средних значений RV FW LS у пациентов исследуемой и контрольной группы (рис. 2). Как следует из рисунка 2, итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ составил 8,06% (95% ДИ: 5,18-10,94%), увеличение RV FW LS является статистически значимым (p<0,00001).

Из параметров оценки сократительной функции ПЖ во всех публикациях, кроме одной [30], встречался показатель TAPSE. Примечательно, что в 7 исследованиях он превышал референсный порог — 16 мм [18]. FAC встречалось в 10 исследованиях, его среднее значение составляло 30,6% (при норме >35%) [18], диапазон значений варьировал от 26,7 до 33,8%. Остальные параметры сократительной функции ПЖ (индекс Tei, миокардиальная скорость трикуспидального кольца — S') были представлены в 5 публикациях. Обобщенные ЭхоКГ и гемодинамические параметры включенных в систематический обзор публикаций представлены в таблице 4.

## Конечные точки и неблагоприятные исходы

Общее количество летальных исходов за период наблюдения (30,6±14,3 мес.) составило — 268 (20,9%). Конечными точками (или исходами) этого анализа являлись смерть от всех причин у пациентов с ЛГ (5 исследований) или комбинированная конечная точка (7 исследований) (табл. 2). Комбинированная конечная точка включала различные клинические исходы (смерть, трансплантация легких, интервенция при прогрессировании ПЖ недостаточности, госпитализация, связанная с ЛГ, ухудшение функционального статуса).

Количество смертельных случаев от всех причин составило 180 (35,3% от 510 пациентов). Средний период наблюдения в исследованиях, где оценивалась смерть от всех причин, составлял 34,8±16,4 мес. Мы проанализировали ОР по данным унивариантного регрессионного анализа по методу Кокса для показателя RV FW LS в качестве предиктора смертности от всех причин (табл. 5).

По данным унивариантного анализа изменения рисков смерти от всех причин при использовании в качестве предиктора непрерывных оценок RV FW LS, 5 исследований показали, что риски при увеличении RV FW LS (трактуется как систолическая дисфункция ПЖ) увеличиваются. Из них 3 исследования [14, 28, 31] являются сопоставимыми в связи с использованием одинакового критерия оценки предиктора (изменения на 1%), что позволило провести метаанализ этих публикаций. По данным представленной блобограммы (рис. 3), увеличение на 1% RV FW LS сопровождается возрастанием средневзве-



Рис. 3. Результаты метаанализа значений ОР смерти от всех причин при увеличении RV FW LS на 1%. Примечание: красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% Cl	Year	Hazard Ratio IV, Random, 95% Cl
Giusca, 2012 Sano, 2015 Murata, 2016 Unlu, 2016 Li Y, 2020	0,14842 0,15432 0,11333 0,05921 0,23902	0,05495 0,06032 0,03862 0,03602 0,052	17,3% 15,5% 23,8% 25,1% 18,3%	1,16 [1,04, 1,29] 1,17 [1,04, 1,31] 1,12 [1,04, 1,21] 1,06 [0,99, 1,14] 1,27 [1,15, 1,41]	2012 2015 2016 2016 2020	
Total (95% Cl) Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> =0,009 Test for overall effect: $Z = 4$	; Chi <sup>2</sup> =8,65, df =4 (P=0 4,38 (P<0,0001)	9,07); I <sup>2</sup> =:	<b>100,0%</b> 54%	1,14 [1,08, 1,22]		0,7 0,85 1 1,2 1,5 Снижение риска Возрастание риска

Рис. 4. Результаты метаанализа ОР достижения комбинированной контрольной точки при увеличении RV FW LS на 1%.

**Примечание:** красные квадраты показывают взвешенный размер эффекта для каждого конкретного исследования (размер красных квадратов соответствует весу исследований), черные отрезки — 95% ДИ, черный ромб отражает средневзвешенное значение ОР. Цветное изображение доступно в электронной версии журнала.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОР — отношение рисков.

шенного риска смертности от всех причин на 14%. Наблюдаемые изменения были статистически значимыми (p<0,00001).

Госпитализация по причине прогрессирования ЛГ или ухудшения функционального статуса встречались у 59 пациентов [5, 13, 20, 30, 32], трансплантация легких у 26 пациентов [5, 6, 33], транслюминальная баллонная ангиопластика легочной артерии в 8 случаях [32], в единичных случаях выполнялись: атриосептостомия [5, 33], эндартерэктомия из легочной артерии [32]. В ряде случаев проводили коррекцию медикаментозной терапии по причине неэффективности [5, 27, 29].

Комбинированная конечная точка была достигнута у 88 пациентов с ЛГ (11,4% от 771). Средний период наблюдения составлял 27,6±13,0 мес.

Унивариантный анализ изменения рисков смертельных и несмертельных событий среди пациентов с ЛГ для непрерывных оценок RV FW LS был представлен в 6 исследованиях (табл. 5). Из них в 5 исследованиях [20, 29, 30, 32, 33] был доступен аналогичный оценочный критерий (изменение RV FW LS на 1%), что позволило объединить их в метаанализе. По данным представленной блобограммы (рис. 4), увеличение на 1% RV FW LS (ухудшение сократительной функции ПЖ) сопровождается статистически значимым возрастанием средневзвешенного риска неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ, на 14% (p<0,0001).

#### Обсуждение

Функциональное состояние ПЖ у пациентов с ЛГ предопределяет не только клиническую симптоматику, но и исход заболевания [34, 35]. На ранних стадиях заболевания увеличение сократимости ПЖ приводит к его адаптивному ремоделированию [36]. Дальнейшее прогрессирование заболевания приводит к снижению функционального резерва, увеличению размеров ПЖ, уменьшению ударного объема, сердечного выброса и доставки кислорода. Возникающие в результате морфологические изменения, включая прогрессирующее ремоделирование ПЖ, приводят к дисфункции ПЖ и последующей сердечной недостаточности, и в итоге к смерти [37].

Дисфункция ПЖ дает представление о текущем клиническом состоянии пациента и является значимо важным фактором в определении прогноза у пациентов с ЛГ, поэтому оценка функционального состояния ПЖ имеет решающее значение в клинической практике [38]. Выявление предиктора возможного неблагоприятного исхода имеет принципиально важное значение для диагностики и тактики лечения. В связи с этим целью данного систематического обзора и метаанализа была оценка валидности показателя RV FW LS по данным ЭхоКГ в качестве прогнозирования неблагоприятных исходов и событий, связанных с ЛГ.

STE позволяет количественно оценить как глобальную, так и сегментарную деформацию миокарда ПЖ [38]. Продольное укорочение с движением волокон миокарда по направлению к верхушке ПЖ преобладает в систолической функции по сравнению с циркулярным укорочением мышечных волокон в эпикардиальном слое [39-41]. Li Y, et al. (2020) отмечают превосходство клинической и диагностической ценности продольной деформации по сравнению с циркулярной или радиальной [20].

Данный систематический обзор с метаанализом не подразумевал изучение деформации межжелудочковой перегородки, поскольку она отражает систолическую функцию как ЛЖ, так и ПЖ. В этом случае сложно определить вклад только ПЖ и данные могут быть вариабельны при разной этиологии ЛГ [42]. RV GLS также отражает не только сократительную функцию ПЖ, но и ЛЖ, поэтому наш интерес в первую очередь был сфокусирован на собственно свободной стенке ПЖ, максимально свободной от влияния сопряженных камер сердца. В настоящее время для оценки деформации ПЖ используются оба подхода: и оценка только свободной стенки ПЖ, и оценка всего ПЖ с включением в анализ межжелудочковой перегородки.

Неоднократно проводились исследования по определению нормального диапазона значений деформации ПЖ [43-45]. Референсные значения RV FW LS в исследовании Muraru D, et al. [46] составили -29,3±3,4% для мужчин (нижний порог 95% процентиля -22,5%) и -31,6±4,0% для женщин (нижний порог 95% процентиля -23,3%). Схожие данные были получены paнee Meris A, et al. [47] (-28,7%) и Chia EM, et al. [48] (-27,3%). По данным Motoji Y, et al. (2013) [49], нарушения систолической функции ПЖ у пациентов с ЛГ определяются при значениях продольной деформации свободной стенки >-19,4%. Текущие рекомендации (ASE/EACVI) признают отсутствие консенсуса в этом вопросе и предлагают использовать значения продольного стрейна >-20% в качестве критерия аномальных изменений деформации свободной стенки ПЖ [19].

Согласно полученным нами результатам, средние значения RV FW LS у пациентов с ЛГ оказались значительно выше и составили  $-17,0\pm2,4\%$  (интерпретировалось как ухудшение функции ПЖ), в группе контроля  $-24,7\pm2,2\%$ . По данным метаанализа включенных в обзор публикаций, итоговый прирост показателя у пациентов с ЛГ по сравнению с контрольной группой составил 8,06% (p<0,00001). Несмотря на то, что в отобранных нами исследованиях был продемонстрирован значительный размер эффекта, гетерогенность дихотомических показателей (размах

составлял от -14 до -20%) и ограничения имеющихся данных в публикациях не позволили провести общий анализ с определением единого порогового значения RV FW LS.

ЭхоКГ-исследование предоставляет возможность неинвазивного способа оценки комбинации легко измеряемых переменных, тесно связанных с адаптацией/дезадаптацией ПЖ к повышенной постнагрузке, являющихся основной детерминантой прогноза пациента [50]. По результатам выполненного метаанализа при увеличении на 1% RV FW LS отмечается возрастание средневзвешенного риска смертности от всех причин на 14% (p<0,00001), а также средневзвешенного риска неблагоприятного исхода или событий, вызванных ЛГ (комбинированная конечная точка), на 14% (p<0,0001).

Помимо расчетных показателей деформационного анализа для оценки функциональных возможностей ПЖ могут использоваться другие параметры ЭхоКГ исследования. Считается, что показатель ТАРЅЕ отражает связь с исходом заболевания [3] и может быть использован для оценки возможного прогрессирования ЛГ [51]. Однако данный показатель выражает амплитуду систолического смещения только базального сегмента ПЖ. В свою очередь, показатель миокардиальной скорости (S') также позволяет оценить функцию ПЖ на уровне базальных сегментов. Соответственно, такие параметры, как ТАРЅЕ и S' транслируют функцию ПЖ базальных сегментов и не отражают региональную производительность на среднем и апикальном уровнях. В связи с этим они могут служить маркерами нарушения глобальной функции только при диффузных изменениях ПЖ. Ограничения FAC общеизвестны и в основном связаны со сложностью четкого определения эндокардиальной границы ПЖ из-за его трабекулярности [52]. С другой стороны, в расчет этого показателя включены измерения конечно-диастолической и конечно-систолической площадей ПЖ, что само по себе ограничивается одноплоскостной оценкой функции ПЖ [11]. Что касается индекса Теі, то повышение давления в лёгочной артерии приводит к укорочению времени изоволюметрического расслабления ПЖ и занижению значения индекса. Возникает так называемая псевдонормализация индекса [53], что является существенным недостатком в использовании этого показателя у пациентов с возрастающим легочным сопротивлением [11].

Трудности диагностики дисфункции ПЖ обусловлены и сложностью количественной оценки его сократительной способности. Надо сказать, что возможности 2D-STE могут быть ограничены из-за внеплоскостного движения во время сердечного цикла и сложностью отслеживания пятен в различных кадрах. Соответственно, применение 3D-STE может предоставлять всесторонний количественный анализ движения миокарда ПЖ у пациентов с ЛГ. Рядом авторов [54, 55] оценка деформации с использованием 3D STE была предложена в качестве более точного метода оценки функции ПЖ, в связи с тем, что 3D-модель деформации сердца при ЭхоКГ повторяет индивидуальную анатомическую структуру ПЖ [56]. Тем не менее, в настоящее время приоритетным направлением остается трансторакальная 2D ЭхоКГ, которая предоставляет принципиально важную информацию относительно структурных изменений сердца, функции ПЖ и гемодинамического статуса, а также является одним из наиболее часто используемых методов скрининга и мониторинга [52].

Согласно полученным данным, продольная деформация свободной стенки ПЖ демонстрирует независимую прогностическую ценность для комбинированной конечной точки смертности и событий, связанных с ЛГ, а также для смертности от всех причин. Кроме того, данный параметр является предиктором общей смертности пациентов с ЛГ [57] вне зависимости от клинических проявлений и других ЭхоКГ показателей [14]. Это позволяет утверждать, что продольная деформация свободной стенки ПЖ является оптимальным предиктором для идентификации правожелудочковой дисфункции.

Ограничения исследования. В первую очередь это классификация  $Л\Gamma$  — её различные формы, в т.ч. смешанные или неопределённые механизмы. Тем не менее, подавляющее большинство пациентов относились к I классу, представляя прекапиллярный вариант развития  $Л\Gamma$  (77,9%). В систематический обзор были включены публикации независимо от количества больных. Количество участников составляло от 32 [29] до 406 [5]. Ограничение минимального количества участников возможно привело бы к получению других результатов. Следующим ограничением данного обзора было то, что инвазивная оценка легочной гемодинамики проводилась не у всех пациентов и была несимультанной с ЭхоКГ исследованием.

Далее, к ограничениям данного обзора относятся технические различия между ультразвуковыми системами разных поколений и различных фирмы производителей, а также различия рабочих станций и про-

#### Литература/References

- 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(25 Suppl):D22-33. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.027.
- Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). Circulation. 2010;122(2):164-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
- Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(9):1034-41. doi:10.1164/ rccm.200604-547OC.
- Bossone E, Bodini BD, Mazza A, et al. Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. Chest. 2005;127(5):1836-43. doi:10.1378/chest.127.5.1836.
- 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. doi:10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.

граммного обеспечения для проведения постпроцессинговой обработки данных. В 1 исследовании STE анализ проводился онлайн [5]. В идеале, при анализе данных должно быть единообразие в выборе систем визуализации и софта, но пока еще небольшое количество исследований не позволяет сужать до такой степени критерии включения.

Также, в основе анализа деформации миокарда ПЖ применяется алгоритм, используемый для ЛЖ. Экстраполяция такого алгоритма на более тонкую свободную стенку ПЖ может приводить к определенному искажению полученных данных. Тем не менее, применение этого алгоритма в других исследованиях позволило получить релевантные данные в прогнозировании различных исходов заболевания [11, 12, 58-60].

Помимо этого, нами было принято решение включить данные в систематический обзор с метаанализом, полученные как с помощью 2D, так и с помощью 3D ЭхоКГ, из-за сопоставимой корреляции по основным параметрам [20]. Кроме того, мы не изучали мультивариантное OP (скорректированный, adjusted) из-за влияния на исход множества гетерогенных переменных. В публикациях, включенных в настоящий систематический обзор, показатель RV FW LS входил в состав моделей наряду с разными факторами, что было определено нами как ограничение для проведения метаанализа.

#### Заключение

Включенные в представленный нами анализ релевантные публикации доказывают большое прогностическое значение продольной деформации ПЖ для оценки выживаемости пациентов с ЛГ. В совокупности эти результаты подчеркивают, что RV FW LS является ценным инструментом с независимой прогностической ценностью для смертности от всех причин или комбинированной конечной точки у пациентов с ЛГ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

- Goda A, Ryo K, Delgado-Montero A, et al. The Prognostic Utility of a Simplified Biventricular Echocardiographic Index of Cardiac Remodeling in Patients with Pulmonary Hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2016;29(6):554-60. doi:10.1016/j.echo.2016.02.013.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015;46:903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- Alekhin MN. Ultrasound techniques for assessing myocardial deformation and their clinical significance. Two-dimensional tracking of gray-scale spots of an ultrasound image of the myocardium in the assessment of its deformation and twisting (Lecture 2). Ultrasound and functional diagnostics. 2011;3:107-20. (In Russ.) Алехин М.Н. Ультразвуковые методики оценки деформации миокарда и их клиническое значе-

ние. Двухмерное отслеживание пятен серой шкалы ультразвукового изображения миокарда в оценке его деформации и скручивания (лекция 2). Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2011;3:107-20.

- Li Y, Xie M, Wang X, et al. Impaired Right and Left Ventricular Function in Asymptomatic Children with Repaired Tetralogy of Fallot by Two-Dimensional Speckle Tracking Echocardiography Study. Echocardiography. 2015;32(1):135-43. doi:10.1111/ echo.12581.
- Xie M, Li Y, Cheng TO, et al. The effect of right ventricular myocardial remodeling on ventricular function as assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in patients with tetralogy of Fallot: A single center experience from China. International Journal of Cardiology. 2015;178:300-7. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.027.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Pulmonary hypertension as a risk assessment factor for unfavorable outcome in patients with COVID-19. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(12):4136. (In Russ.) Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М. и др. Легочная гипертензия как фактор оценки риска неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020;25(12):4136. doi:10.15829/1560-4071-2020-4136.
- Golukhova EZ, Slivneva IV, Rybka MM, et al. Right ventricular systolic dysfunction as a predictor of adverse outcome in patients with COVID-19. Kardiologiia. 2020;60(11):16-29. (In Russ.) Голухова Е. З., Сливнева И. В., Рыбка М. М. и др. Систолическая дисфункция правого желудочка как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с COVID-19. Кардиология. 2020;60(11):16-29. doi:10.18087/cardio.2020.11.n1303.
- 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. doi:10.1007/s10554-016-0966-1.
- Wright L, Dwyer N, Wahi S, et al. Relative Importance of Baseline and Longitudinal Evaluation in the Follow-Up of Vasodilator Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. JACC Cardiovasc Imaging. 2019;12(11 Pt 1):2103-11. doi:10.1016/j.jcmg.2018.08.017. Erratum in: JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(9):2068. doi:10.1016/j.jcmg.2019.11.003.
- 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. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2019;12(3):e008666. doi:10.1161/ CIRCIMAGING.118.008666.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. PLoS Med. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/ journal.pmed.1000097.
- Hardegree EL, Sachdev A, Villarraga HR, et al. Role of serial quantitative assessment of right ventricular function by strain in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol. 2013;111(1):143-8. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.061.
- 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(7):685-713; quiz 786-8. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
- 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.
- Li Y, Wang T, Haines P, et al. 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;33(8):985-94.e1. doi:10.1016/j.echo.2020.03.015.
- Voigt J-U, Pedrizzetti G, Lysyansky P, 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;16(1):1-11. doi:10.1093/ehjci/jeu184.
- Lafitte S, Pillois X, Reant P, et al. Estimation of pulmonary pressures and diagnosis of pulmonary hypertension by Doppler echocardiography: a retrospective comparison of routine echocardiography and invasive hemodynamics. J Am Soc Echocardiogr. 2013;26(5):457-63. doi:10.1016/j.echo.2013.02.002.
- Moons KG, Hooft L, Williams K, et al. Implementing systematic reviews of prognosis studies in Cochrane. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10:ED000129. doi:10.1002/14651858. ED000129.
- Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, et al. Assessing bias in studies of prognostic factors. Ann Intern Med. 2013;158(4):280-6. doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009.
- Henein MY, Grönlund C, Tossavainen E, et al. Right and left heart dysfunction predict mortality in pulmonary hypertension. Clin Physiol Funct Imaging. 2017;37(1):45-51. doi:10.1111/cpf.12266.
- 26. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004;43(12 Suppl S):5S-12S. doi:10.1016/j.jacc.2004.02.037.

- Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2011;139(6):1299-309. doi:10.1378/chest.10-2015.
- Haeck ML, Scherptong RW, Marsan NA, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. Circ Cardiovasc Imaging. 2012;5(5):628-36. doi:10.1161/CIRCIMAGING.111.971465.
- Giusca S, Jurcut R, Coman IM, et al. Right ventricular function predicts clinical response to specific vasodilator therapy in patients with pulmonary hypertension. Echocardiography. 2013;30(1):17-26. doi:10.1111/j.1540-8175.2012.01809.x.
- Sano H, Tanaka H, Motoji Y, et al. Right ventricular function and right-heart echocardiographic response to therapy predict long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. Can J Cardiol. 2015;31(4):529-36. doi:10.1016/j.cjca.2015.01.027.
- van Kessel M, Seaton D, Chan J, et al. Prognostic value of right ventricular free wall strain in pulmonary hypertension patients with pseudo-normalized tricuspid annular plane systolic excursion values. Int J Cardiovasc Imaging. 2016;32(6):905-12. doi:10.1007/ s10554-016-0862-8. Erratum in: Int J Cardiovasc Imaging. 2017;33(4):585. doi:10.1007/ s10554-016-1025-7.
- Murata M, Tsugu T, Kawakami T, et al. Right ventricular dyssynchrony predicts clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension. Int J Cardiol. 2017;228:912-8. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.244.
- Unlu S, Farsalinos K, Ameloot K, et al. Apical traction: a novel visual echocardiographic parameter to predict survival in patients with pulmonary hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(2):177-83. doi:10.1093/ehjci/jev131.
- Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. Eur Respir J. 2019;53(1):1801900. doi:10.1183/13993003.01900-2018.
- Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, et al. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(12):1463-82. doi:10.1016/j.jacc.2018.12.076.
- Tello K, Dalmer A, Axmann J, et al. Reserve of Right Ventricular-Arterial Coupling in the Setting of Chronic Overload. Circ Heart Fail. 2019;12(1):e005512. doi:10.1161/ CIRCHEARTFAILURE.118.005512.
- Chin KM, Kim NH, Rubin LJ. The right ventricle in pulmonary hypertension. Coron Artery Dis. 2005;16(1):13-8. doi:10.1097/00019501-200502000-00003.
- Zhai YN, Li AL, Tao XC, et al. Regional right ventricular longitudinal systolic strain for detection of severely impaired right ventricular performance in pulmonary hypertension. Echocardiography. 2020;37(4):592-600. doi:10.1111/echo.14639.
- Leather HA, Ama' R, Missant C, et al. Longitudinal but not circumferential deformation reflects global contractile function in the right ventricle with open pericardium. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;290(6):H2369-75. doi:10.1152/ajpheart.01211.2004.
- Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, et al. Contribution of myocardial layers of right ventricular free wall to right ventricular function in pulmonary hypertension: Analysis using multilayer longitudinal strain by two-dimensional speckle-tracking echocardiography. Int J Cardiol. 2016;215:457-62. doi:10.1016/j.ijcard.2016.04.019.
- Torrent-Guasp F, Ballester M, Buckberg GD, et al. Spatial orientation of the ventricular muscle band: physiologic contribution and surgical implications. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122(2):389-92. doi:10.1067/mtc.2001.113745.
- Shukla M, Park JH, Thomas JD, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Strain Using Speckle-Tracking Echocardiography in Pulmonary Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2018;34(8):1069-78. doi:10.1016/j.cjca.2018.04.016.
- Levy PT, Sanchez Mejia AA, Machefsky A, et al. Normal ranges of right ventricular systolic and diastolic strain measures in children: a systematic review and meta-analysis. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(5):549-60,e3. doi:10.1016/j.echo.2014.01.015.
- Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, et al. Reference Values for Right Ventricular Strain in Patients without Cardiopulmonary Disease: A Prospective Evaluation and Meta-Analysis. Echocardiography. 2015;32(5):787-96. doi:10.1111/echo.12806.
- Park JH, Choi JO, Park SW, et al. Normal references of right ventricular strain values by two-dimensional strain echocardiography according to the age and gender. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(2):177-83. doi:10.1007/s10554-017-1217-9.
- Muraru D, Onciul S, Peluso D, et al. Sex- and Method-Specific Reference Values for Right Ventricular Strain by 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography. Circ Cardiovasc Imaging. 2016;9(2):e003866. doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003866.
- Meris A, Faletra F, Conca C, et al. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. J Am Soc Echocardiogr. 2010;23(8):823-31. doi:10.1016/j.echo.2010.05.009.
- Chia EM, Hsieh CH, Boyd A, et al. Effects of age and gender on right ventricular systolic and diastolic function using two-dimensional speckle-tracking strain. J Am Soc Echocardiogr. 2014;27(10):1079-86.e1. doi:10.1016/j.echo.2014.06.007.
- Motoji Y, Tanaka H, Fukuda Y, et al. Efficacy of right ventricular free-wall longitudinal speckle-tracking strain for predicting long-term outcome in patients with pulmonary hypertension. Circ J. 2013;77(3):756-63. doi:10.1253/circj.cj-12-1083. Epub 2012 Dec 7. PMID: 23220860.
- Miotti C, Papa S, Manzi G, et al. The Growing Role of Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension Risk Stratification: The Missing Piece. J Clin Med. 2021;10(4):619. doi:10.3390/jcm10040619.

- Mazurek JA, Vaidya A, Mathai SC, et al. Follow-up tricuspid annular plane systolic excursion predicts survival in pulmonary arterial hypertension. Pulm Circ. 2017;7(2):361-71. doi:10.1177/2045893217694175.
- Park JH, Park MM, Farha S, et al. Impaired Global Right Ventricular Longitudinal Strain Predicts Long-Term Adverse Outcomes in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension. J Cardiovasc Ultrasound. 2015;23(2):91-9. doi:10.4250/jcu.2015.23.2.91.
- Yoshifuku S, Otsuji Y, Takasaki K, et al. Pseudonormalized Doppler total ejection isovolume (Tei) index in patients with right ventricular acute myocardial infarction. Am J Cardiol. 2003;91(5):527-31. doi:10.1016/s0002-9149(02)03299-x.
- Moceri P, Baudouy D, Chiche O, et al. Imaging in pulmonary hypertension: Focus on the role of echocardiography. Arch Cardiovasc Dis. 2014;107(4):261-71. doi:10.1016/j. acvd.2014.02.005.
- Mertens LL, Friedberg MK. Imaging the right ventricle-current state of the art. Nat Rev Cardiol. 2010;7(10):551-63. doi:10.1038/nrcardio.2010.118.
- Moceri P, Duchateau N, Baudouy D, et al. Three-dimensional right-ventricular regional deformation and survival in pulmonary hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(4):450-8. doi:10.1093/ehjci/jex163.

- 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. doi:10.1093/ehjci/jey120.
- Fukuda Y, Tanaka H, Sugiyama D, et al. Utility of right ventricular free wall speckletracking strain for evaluation of right ventricular performance in patients with pulmonary hypertension. J Am Soc Echocardiogr. 2011;24(10):1101-8. doi:10.1016/j. echo.2011.06.005.
- Pirat B, McCulloch ML, Zoghbi WA. Evaluation of global and regional right ventricular systolic function in patients with pulmonary hypertension using a novel speckle tracking method. Am J Cardiol. 2006;98(5):699-704. doi:10.1016/j.amjcard.2006.03.056.
- Teske AJ, Prakken NH, De Boeck BW, et al. Echocardiographic tissue deformation imaging of right ventricular systolic function in endurance athletes. Eur Heart J. 2009;30(8):969-77. doi:10.1093/eurheartij/ehp040.