



Магнитно-резонансная томография сердца в стратификации риска летальности пациентов с легочной артериальной гипертензией

Гончарова Н. С., Рыжков А. В., Лапшин К. Б., Котова А. Ф., Моисеева О. М.

Цель. Провести сравнительную оценку показателей магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с известными детерминантами прогноза у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование включены 60 пациентов с ЛАГ в возрасте 21-72 года. В работе оценивались исходные показатели МРТ сердца, катетеризации правых камер сердца, эхокардиографии, уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) и теста с 6-минутной ходьбой (Т6МХ).

Результаты. Подтверждены достоверные корреляционные связи между инвазивными параметрами гемодинамики, NT-proBNP и показателями МРТ сердца. Отсутствовали достоверные корреляционные связи между сократительной способностью правого желудочка (ПЖ), объемом ПЖ и дистанцией в Т6МХ, функциональным классом (ФК) ЛАГ. Показатели МРТ сердца позволяли достоверно разделить пациентов низкого от пациентов промежуточного и высокого риска в соответствии со шкалой ESC/ERS 2015. По данным мультивариантного регрессионного анализа индекс конечного систолического объема ПЖ >54 мл/м² (отношение рисков 0,2; 95% доверительный интервал: 0,05-0,9; $p=0,004$) и 3-4 ФК ЛАГ (отношение рисков 0,2; 95% доверительный интервал: 0,07-0,8; $p=0,026$) оставались независимыми предикторами летальности.

Заключение. Использование МРТ сердца у пациентов низкого риска может существенно улучшить раннее выявление дисфункции миокарда ПЖ и способствовать своевременной оптимизации ЛАГ-специфической терапии. В процессе наблюдения за пациентами с ЛАГ применение МРТ сердца потенциально может снизить потребность в повторных инвазивных исследованиях.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, магнитно-резонансная томография сердца, прогноз, стратификация риска.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: грант РНФ, соглашение № 23-15-00-318.

ФГБУ НИИЦ им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Гончарова Н. С.* — к.м.н., с.н.с. НИО "Некоронарогенные заболевания сердца", ORCID: 0000-0001-6954-7096, Рыжков А. В. — зав. отделением магнитно-резонансной томографии, ORCID: 0000-0001-5226-1104, Лапшин К. Б. — зав. отделением ОПИТ, ORCID: 0000-0002-7337-0972, Котова А. Ф. — ординатор-кардиолог, ORCID: 0009-0005-6999-9136, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, директор института Сердца и сосудов, зав. НИО "Некоронарогенные заболевания сердца", ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): ns.goncharova@gmail.com

иКСО — индекс конечного систолического объема, иУО — индекс ударного объема, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СИ — сердечный индекс, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧВКС — чрезлегочная катетеризация сердца, ESC — Европейское общество кардиологов, ERS — Европейское респираторное общество, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 24.07.2023

Рецензия получена 25.08.2023

Принята к публикации 29.08.2023



Для цитирования: Гончарова Н. С., Рыжков А. В., Лапшин К. Б., Котова А. Ф., Моисеева О. М. Магнитно-резонансная томография сердца в стратификации риска летальности пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5540. doi:10.15829/1560-4071-2023-5540. EDN JTIUZW

Cardiac magnetic resonance imaging in mortality risk stratification of patients with pulmonary hypertension

Goncharova N. S., Ryzhkov A. V., Lapshin K. B., Kotova A. F., Moiseeva O. M.

Aim. To compare cardiac magnetic resonance imaging (MRI) parameters with known prognosis determinants in patients with pulmonary hypertension (PH).

Material and methods. This prospective single-center study included 60 patients with PH aged 21-72 years. Cardiac MRI, right heart catheterization, echocardiography, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and 6-minute walk test (6MWT) were assessed at baseline.

Results. Significant correlations between invasive hemodynamic parameters, NT-proBNP and cardiac MRI parameters were confirmed. There were no significant correlations between the right ventricular (RV) contractility, RV volume and 6MWT distance, the functional class of PH. Cardiac MRI values allowed us to reliably separate patients at low risk from those at intermediate and high risk according to the 2015 ESC/ERS score. According to multivariate regression analysis, the right ventricular end systolic volume index >54 ml/m² (hazard ratio, 0,2; 95% confidence interval, 0,05-0,9; $p=0,004$) and class 3-4 PH (hazard ratio, 0,2; 95% confidence interval, 0,07-0,8; $p=0,026$) remained independent predictors of mortality.

Conclusion. The use of cardiac MRI in low-risk patients can significantly improve the early detection of right ventricular myocardial dysfunction and contribute

to the timely optimization of PH-specific therapy. During monitoring patients with PH, cardiac MRI has the potential to reduce the need for repeated invasive investigations.

Keywords: pulmonary hypertension, cardiac magnetic resonance imaging, prognosis, risk stratification.

Relationships and Activities. Funding source: Russian Science Foundation grant (agreement № 23-15-00-318).

Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia.

Goncharova N. S.* ORCID: 0000-0001-6954-7096, Ryzhkov A. V. ORCID: 0000-0001-5226-1104, Lapshin K. B. ORCID: 0000-0002-7337-0972, Kotova A. F. ORCID: 0009-0005-6999-9136, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: ns.goncharova@gmail.com

Received: 24.07.2023 Revision Received: 25.08.2023 Accepted: 29.08.2023

of patients with pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5540. doi:10.15829/1560-4071-2023-5540. EDN JTIUZW

For citation: Goncharova N. S., Ryzhkov A. V., Lapshin K. B., Kotova A. F., Moiseva O. M. Cardiac magnetic resonance imaging in mortality risk stratification

Ключевые моменты

- Показатели магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца имеют тесную корреляционную связь с основными хорошо изученными гемодинамическими детерминантами прогноза и уровнем N-концевого промозгового натрийуретического пептида в сыворотке крови у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).
- МРТ сердца достоверно разделяет пациентов с ЛАГ низкого и высокого риска летальности.
- Комплексная оценка размеров и функции как правого, так и левого желудочков необходима для раннего выявления пациентов с ЛАГ промежуточного риска летальности с целью своевременной оптимизации специфической терапии.
- МРТ сердца может рассматриваться в качестве метода неинвазивной стратификации риска летальности у пациентов с ЛАГ в периоде наблюдения.

В рекомендациях по ведению пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) клинические проявления правожелудочковой сердечной недостаточности [1], подтвержденные с помощью визуализирующих методов исследования, включены в систему стратификации риска летальности у пациентов с ЛАГ [2]. Информативность магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца с целью оценки размеров и функции правого желудочка (ПЖ) по сравнению со стандартным эхокардиографическим исследованием хорошо изучена [3]. Однако стоимость исследования, необходимость дорогостоящего оборудования и наличие специалиста экспертного класса существенно ограничивают широкое использование данного метода в клинической практике. Возможность ранней диагностики дисфункции ПЖ и высокая прогностическая ценность показателей МРТ сердца может обосновать применение МРТ у пациентов с ЛАГ. Однако на сегодняшний день не определены категории пациентов с ЛАГ, у которых выполнение МРТ будет иметь максимальную прогностическую ценность при выборе оптимальной тактики ведения.

В связи с этим целью настоящего исследования стала сравнительная оценка показателей МРТ сердца с известными детерминантами прогноза у пациентов с ЛАГ.

Key messages

- Cardiac magnetic resonance imaging (MRI) parameters are strongly correlated with major well-studied hemodynamic determinants of prognosis and serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with pulmonary hypertension (PH).
- Cardiac MRI significantly distinguishes between low-risk and high-risk PH patients in terms of mortality.
- A comprehensive assessment of the size and function of both the right and left ventricles is necessary for early identification of patients with PH with an intermediate risk of mortality in order to optimize specific therapy in a timely manner.
- Cardiac MRI can be considered as a method of non-invasive risk stratification of mortality in patients with PH during the follow-up period.

Материал и методы

За период с 2011 по 2023гг в проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включены 60 пациентов в возрасте от 21 и до 72 лет с ЛАГ, среди которых 20 (33,3%) превалентных пациентов (табл. 1). Пациенты включены в исследование на основании следующих показателей гемодинамики, полученных при чрезвенной катетеризации сердца (ЧВКС): среднее давление в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление ≥ 3 ед. Вуда, давление заклинивания в легочной артерии ≤ 15 мм рт.ст. МРТ сердца выполнялась на MAGNETOM Trio A Tim Sistem 3 Тесла (Siemens, Германия) в режиме электрокардиографической синхронизации. Показатели МРТ были индексированы к площади поверхности тела, скорректированы по полу, возрасту и представлены как процентное содержание полученного показателя к должной величине [4, 5]. Пациенты с некорригированными врожденными пороками сердца, пациенты с 2, 3, 4 и 5 группами легочной гипертензии, давностью МРТ > 1 мес. от момента выполнения ЧВКС, клинически значимой сопутствующей патологией, существенно ограничивающей выживаемость, не включались в исследование.

Инцидентные пациенты не получали ЛАГ-специфическую терапию на момент проведения обследований, учитывая необходимость верификации диагноза. Превалентные пациенты получали ЛАГ-

Таблица 1

Демографическая, клиническая и гемодинамическая характеристика пациентов с ЛАГ и эхокардиографические показатели у живых (группа I) и умерших (группа II) пациентов

| Параметры, n (%); M±SD; Me (Q 25%;75%) | Вся группа, n=60 | I группа (Живые), n=37 | II группа (Умершие), n=23 | P |
|---|------------------|------------------------|---------------------------|-------|
| Возраст, лет | 39,3±13 | 24,7±11,9 | 23±14,2 | 0,14 |
| Мужской пол, n (%) | 15 (25) | 10 (16,9) | 5 (8,5) | 0,19 |
| ИМТ, кг/м ² | 23,4 (20,2;27) | 23,4 (20,3;27) | 22,3 (19,3;26,7) | 0,6 |
| Этиология ЛАГ | | | | |
| ИЛАГ, n (%) | 43 (72) | 27 (46) | 15 (26) | 0,06 |
| СЗСТ-ЛАГ, n (%) | 8 (13) | 4 (6,5) | 4 (6,5) | 1 |
| ЛАГ-корр. ВПС, n (%) | 5 (8) | 2 (3) | 3 (5) | 0,4 |
| ВИЧ-ЛАГ, n (%) | 4 (7) | 3 (5,1) | 1 (1,7) | 0,3 |
| ФК (ВОЗ) и толерантность к физической нагрузке | | | | |
| ФК III-IV, n (%) | 37 (62,7) | 20 (33,9) | 17 (28,8) | 0,6 |
| Т6МХ, м | 366±115 | 370±107, n=35 | 361±131, n=23 | 0,7 |
| NT-proBNP, пг/мл | 593 (145;2274) | 515 (103;1300) | 1516 (248;3612) | 0,06 |
| Катетеризация правых камер сердца | | | | |
| ЧСС, уд./мин | 80,3±12,5 | 78±12 | 83,7±12,9 | 0,09 |
| Ср.АД, мм рт.ст. | 88,9±14,4 | 88,1±12,3 | 89,1±16,9 | 0,7 |
| Ср.ДЛА, мм рт.ст. | 53 (44,8;63,5) | 53 (44;65,3) | 54 (50;61) | 0,6 |
| дПП, мм рт.ст. | 7 (2,5;12) | 4 (2,75;12) | 8 (2,5;11,5) | 0,4 |
| ДЗЛА, мм рт.ст. | 8 (5;11) | 8 (5,75;10,3) | 6 (3,5;11,5) | 0,3 |
| СИ, л/мин/м ² | 2,4 (1,88;2,84) | 2,3 (1,93;2,8) | 2,4 (1,8;2,98) | 0,7 |
| иУО, мл/м ² | 29 (22,1;38,5) | 29,6 (24,3;40,2) | 26,5 (16,8;33,7) | 0,1 |
| ЛСС, дин/с/см ⁵ | 864 (598;1396) | 758 (565;1419) | 912 (717;1130) | 0,5 |
| SatO ₂ , % | 93,7±5,2 | 93,9±5,6 | 93,3±4,6 | 0,7 |
| SvO ₂ , % | 65,3±10,8 | 67,7±10,9 | 61,9±9,88 | 0,08 |
| Эхокардиография | | | | |
| иОЛП, мл/м ² | 26,4±6,99 | 26,1±4,98 | 26,9±9,9 | 0,7 |
| КДО ЛЖ, мл | 71,3±24 | 72,8±23,6 | 69±24,9 | 0,5 |
| УО ЛЖ, мл | 47,1±17,4 | 48,8±16,7 | 44,7±18,5 | 0,3 |
| ФВ ЛЖ, % | 65,2±6,39 | 66,1±5,91 | 63,9±6,98 | 0,2 |
| Площадь ПП, см ² | 26,6±6,8 | 24,7±5,9 | 29,7±7,2 | 0,005 |
| ПЖ баз. 4С, мм | 45,5±9,8 | 45,9±9,2 | 44,8±11,2 | 0,7 |
| TAPSE, мм | 14,9±4,7 | 15,3±4,9 | 13,7±3,9 | 0,3 |
| КДР ПЖ/КДР ЛЖ | 1,71 (1,38;2,26) | 1,87 (1,4;2,36) | 1,7 (1,4;2,09) | 0,6 |
| РСДЛА, мм рт.ст. | 88,9±22 | 83,7±20,1 | 96,8±22,8 | 0,02 |

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВПС — врожденный порок сердца, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, дПП — давление в правом предсердии (среднее), ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела, иОЛП — индекс объема левого предсердия, иУО — индекс ударного объема, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДР ПЖ/КДР ЛЖ — соотношение конечных диастолических размеров правого и левого желудочков, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография, РСДЛА — расчетное систолическое давление легочной артерии, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, СИ — сердечный индекс, ср.АД — среднее артериальное давление, ср.ДЛА — среднее давление легочной артерии, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, УО — ударный объем, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудка, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SatO₂ — сатурация артериальной крови, SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана.

специфическую терапию в варианте монотерапии в 35% случаев (n=7), двукомпонентную терапию в 35% (n=7) и трехкомпонентную терапию в 30% (n=6). На момент обследования преобладающие пациенты находились на стабильной ЛАГ-специфической терапии не менее 3 мес.

Исходная оценка риска летальности осуществлялась с помощью шкалы стратификации риска летальности Европейского общества кардиологов/

Европейского респираторного общества (ESC/ERS) 2015 (<https://www.pahinitiative.com/hcp/risk-assessment/calculators>).

За начало наблюдения была принята дата выполнения ЧВКС. Дата завершения наблюдения была день смерти, телефонный контакт или визит в центр в пределах 3 мес. по отношению к февралю 2023г. Сведения о смерти получены от родственников пациентов и/или лечащих врачей.

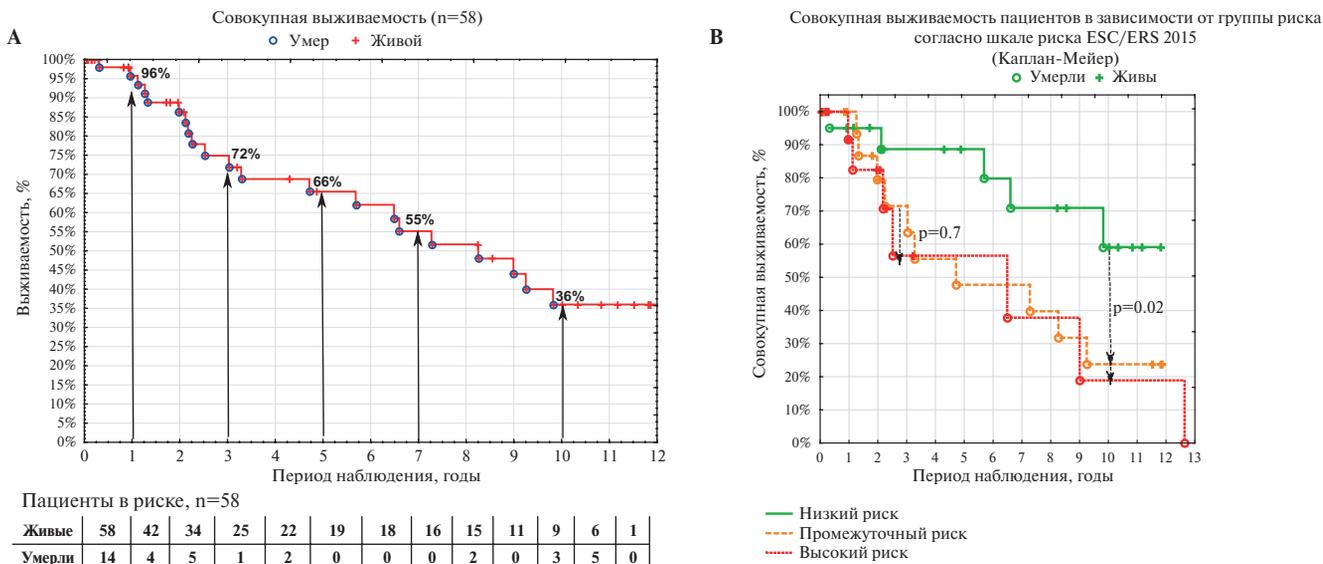


Рис. 1. Кривая выживаемости (Kaplan-Meier) пациентов с ЛАГ (n=58): (А) Выживаемость в общей группе пациентов; (В) Выживаемость в зависимости от стратификации риска летальности согласно шкале ERS/ESC 2015.

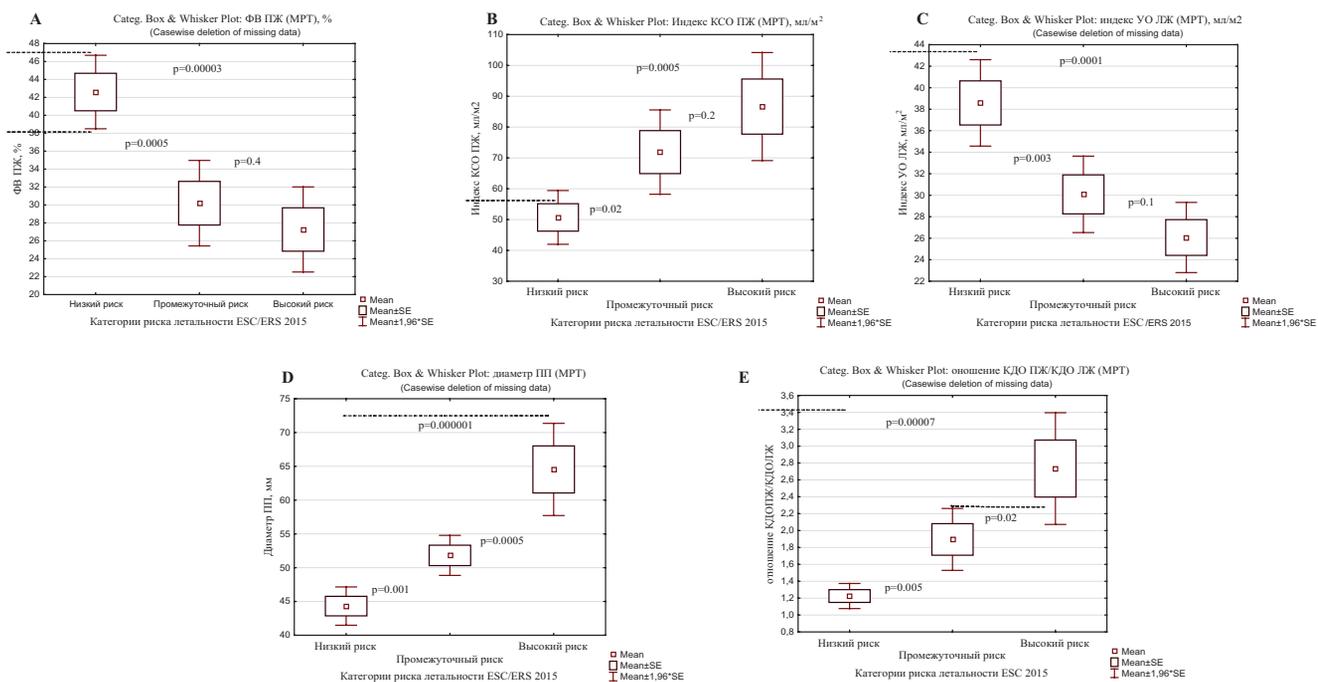


Рис. 2. МРТ показатели в зависимости от категории риска летальности ESC/ERS 2015: (А) ФВ ПЖ; (В) иКСО ПЖ; (С) иУО ПЖ; (Д) Диаметр ПП; (Е) Отношение конечного диастолического объема ПЖ к конечному диастолическому объему ЛЖ.

Сокращения: КДО — конечный диастолический объем, КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

В соответствии с законодательством Российской Федерации и локальными актами центра проведение ретроспективного когортного исследования не требует разрешения Этического комитета и получения информированного согласия пациента. Исследование отражает повседневную клиническую практику в рамках Клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛАГ [6]. Идентифицируемая

информация о пациенте не была представлена в исследовании. Исследование выполнено при поддержке гранта РНФ, соглашение № 23-15-00-318.

Статистический анализ. Демографические, клинические данные, показатели МРТ, ЧВКС, эхокардиографии и лабораторные данные сравнивали между живыми и умершими пациентами. Числовые показатели с нормальным распределением пред-

Таблица 2

Показатели МРТ сердца в группе I (живые) и группе II (умершие)

| Параметры, n (%); M±SD; Me (Q 25%;75%) | Все пациенты, n=60 | I группа, n=37 | II группа, n=23 | P, уровень достоверности |
|--|--------------------|----------------|------------------|--------------------------|
| ПП диаметр, мм | 50 (46,3;56,8) | 49 (46,5;53) | 50,5 (46,5;67,3) | 0,2 |
| ПЖ диаметр, мм | 47,3±10,8 | 45,9±10 | 50,4±12,1 | 0,1 |
| ПЖ толщина стенки, мм | 6,71±1,57 | 6,61±1,52 | 7±1,67 | 0,3 |
| КДО ПЖ, мл | 158 (126;191) | 154 (124;174) | 171 (140;217) | 0,09 |
| КСО ПЖ, мл | 107 (79;148) | 92 (75;129) | 139 (98;167) | 0,02 |
| УО ПЖ, мл | 55±19,9 | 55,4±21,4 | 53,9±18,1 | 0,7 |
| ФВ ПЖ, % | 33,6±12,3 | 35,1±11,9 | 30,8±12,9 | 0,2 |
| ЛП диаметр, мм | 28 (25;34) | 29 (25;34) | 26,5 (22,5;30,5) | 0,2 |
| КДО ЛЖ, мл | 92±30 | 99,2±31,5 | 90,4±19,9 | 0,3 |
| КСО ЛЖ, мл | 36±18 | 39,8±16,7 | 38,2±13,6 | 0,7 |
| УО ЛЖ, мл | 55±26,5 | 57,7±20,1 | 51,5±13,1 | 0,2 |
| ФВ ЛЖ, % | 60,3±9,24 | 60,1±7,9 | 57,2±10,9 | 0,2 |
| КДО ПЖ/КДО ЛЖ | 1,9±1,06 | 1,8±0,8 | 2,2±1,3 | 0,13 |
| Показатели МРТ, индексированные к должным возрастнo-половым величинам [4, 5] | | | | |
| КДО ПЖ, %Д | 115 (94,2;139) | 108 (92,6;123) | 123 (100;161) | 0,08 |
| КСО ПЖ, %Д | 197 (161;301) | 190 (159;250) | 253 (178;360) | 0,01 |
| ФВ ПЖ, %Д | 52,1±18,9 | 54,5±18,3 | 48±19,8 | 0,2 |
| УО ПЖ, %Д | 62,3±22 | 62,8±23 | 61±21,4 | 0,7 |
| Индекс КДО ПЖ, %Д | 112 (97,4;141) | 105 (89,8;122) | 135 (105;155) | 0,016 |
| Индекс КСО ПЖ, %Д | 206 (163;299) | 180 (155;216) | 285 (200;350) | 0,004 |
| Индекс ФВ ПЖ, %Д | 51,9±19,1 | 53±17,5 | 50±22 | 0,5 |
| Индекс УО ПЖ, %Д | 62,4±21,3 | 61,5±21,9 | 63,7±21,4 | 0,7 |
| Индекс КДО ЛЖ | 71,2±21,5 | 73±22,9 | 65,3±14,5 | 0,1 |
| Индекс КСО ЛЖ, мл/м ² | 86,6±33,3 | 87±34,4 | 82±27,8 | 0,5 |
| ФВ ЛЖ, %Д | 88,3±13,5 | 89,9±11,9 | 85,7±16,1 | 0,2 |
| Индекс УО ЛЖ, мл/м ² | 61,7±21,3 | 63,8±23,3 | 56,3±15 | 0,1 |
| Индекс КДО ЛЖ, %Д | 71,3±19,4 | 72±21,6 | 68,3±13,7 | 0,5 |
| Индекс КСО ЛЖ, %Д | 87±32,9 | 86±35,1 | 85,9±38,5 | 0,9 |
| Индекс УО ЛЖ, %Д | 61,1±19,1 | 61,9±20,9 | 58,5±15,4 | 0,5 |

Сокращения: КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ПЖ — конечный диастолический объем правого желудочка, КСО ЛЖ — конечный систолический объем левого желудочка, КСО ПЖ — конечный систолический объем правого желудочка, ЛП — левое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, УО ЛЖ — ударный объем левого желудочка, УО ПЖ — ударный объем правого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФВ ПЖ — фракция выброса правого желудочка, %Д — процент от должного.

ставлены в виде среднего арифметического значения (M), среднеквадратичного отклонения (SD); числовые показатели с ненормальным распределением как медиана (Me) и межквартильный интервал (25%, 75%). Категориальные переменные представлены в виде абсолютных чисел и процентов и сравнивались с использованием точного критерия Фишера или критерия хи-квадрат Пирсона M-L, в зависимости от обстоятельств. Корреляционные связи между парами количественных переменных оценивали, используя непараметрический критерий Спирмена. Для выявления независимого влияния на количественные показатели качественных факторов была использована процедура однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Анализ выживаемости проводился с использованием кривых Каплана-Мейера и логарифмического рангового критерия

для сравнения распределения выживаемости между пациентами. С помощью унивариантного регрессионного анализа Кокса оценивалась взаимосвязь исследуемых показателей с выживаемостью. Для выполнения мультивариантного регрессионного анализа отобраны 4 показателя с учетом достоверности корреляционной связи ($P < 0,05$) и наибольшего отношения рисков, учитывая небольшую выборку пациентов и необходимости соответствующей кратности. Статистически значимую разницу определяли как двустороннюю $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica for Windows, версия 10.0 (StatSoft, США).

Результаты

За период наблюдения 7,08 (4,17; 12,9) лет умерли 23 (38%) пациента, 2 пациента потеряны из наблю-

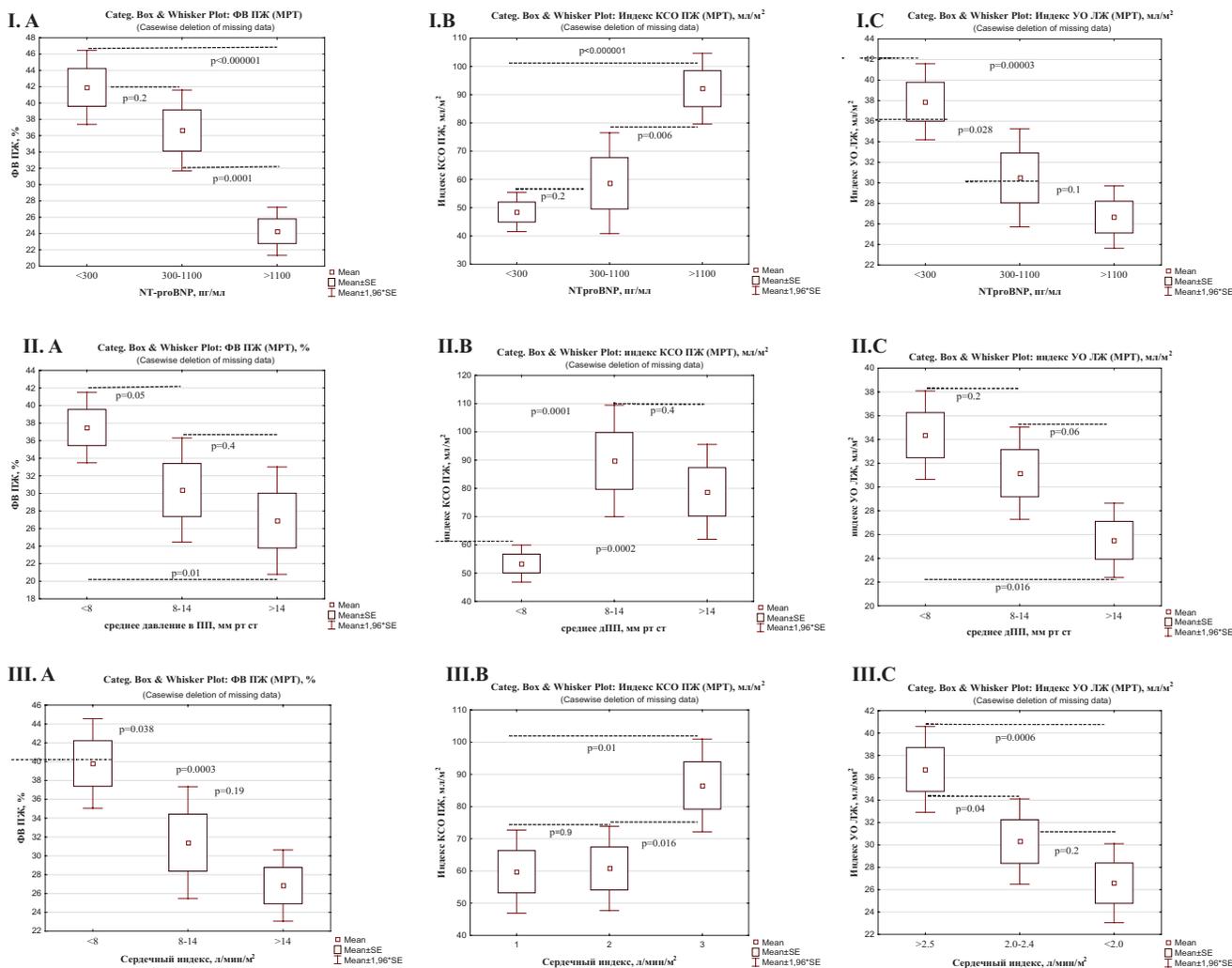


Рис. 3. Средние значения ФВ ПЖ (А), иКСО ПЖ (В) и иУО ЛЖ (С) по данным МРТ в соответствии с пороговыми значениями риска для I. NT-proBNP в сыворотке крови; II. для среднего давления в ПП; III. для СИ.

Сокращения: КСО — конечный систолический объем, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса.

дения. Выживаемость в группе на 1, 3, 5, 7 и 10 лет составила 96%, 72%, 66%, 55%, 36%, соответственно. Не выявлено корреляционной связи между выживаемостью и демографическими характеристиками пациентов. Достоверные различия по выживаемости получены только между пациентами низкого риска летальности и пациентами промежуточного/высокого риска, тогда как достоверных различий между пациентами промежуточного и высокого риска не выявлено (рис. 1).

Различия между живыми и умершими пациентами. Умершие в процессе наблюдения пациенты имели более выраженную дилатацию правого предсердия (ПП) и более высокий уровень расчетного систолического давления в легочной артерии, а также тенденцию к более высоким значениям N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) (табл. 1). Вместе с тем по результатам МРТ

сердца в группе умерших пациентов выявлены достоверно большие размеры ПЖ (табл. 2).

Стратификация риска ESC/ERS шкалы 2015

Обнаружены достоверные различия в таких показателях, как фракция выброса (ФВ) ПЖ, индекс конечного систолического объема (иКСО) ПЖ и индекс ударного объема (иУО) левого желудочка (ЛЖ) между категориями низкого риска и промежуточного/высокого риска. Однако МРТ показатели достоверно не различались между пациентами промежуточного и высокого риска. Применение должных возрастнополовых величин не привело к выявлению достоверных различий между пациентами промежуточного и высокого риска. Различия между всеми категориями риска летальности ESC/ERS 2015 наблюдались для отношения диастолических ($p=0,00009$) и систолических ($p=0,0003$) объемов ПЖ к ЛЖ по данным МРТ, а также для диаметра ПП ($p<0,000001$) (рис. 2).

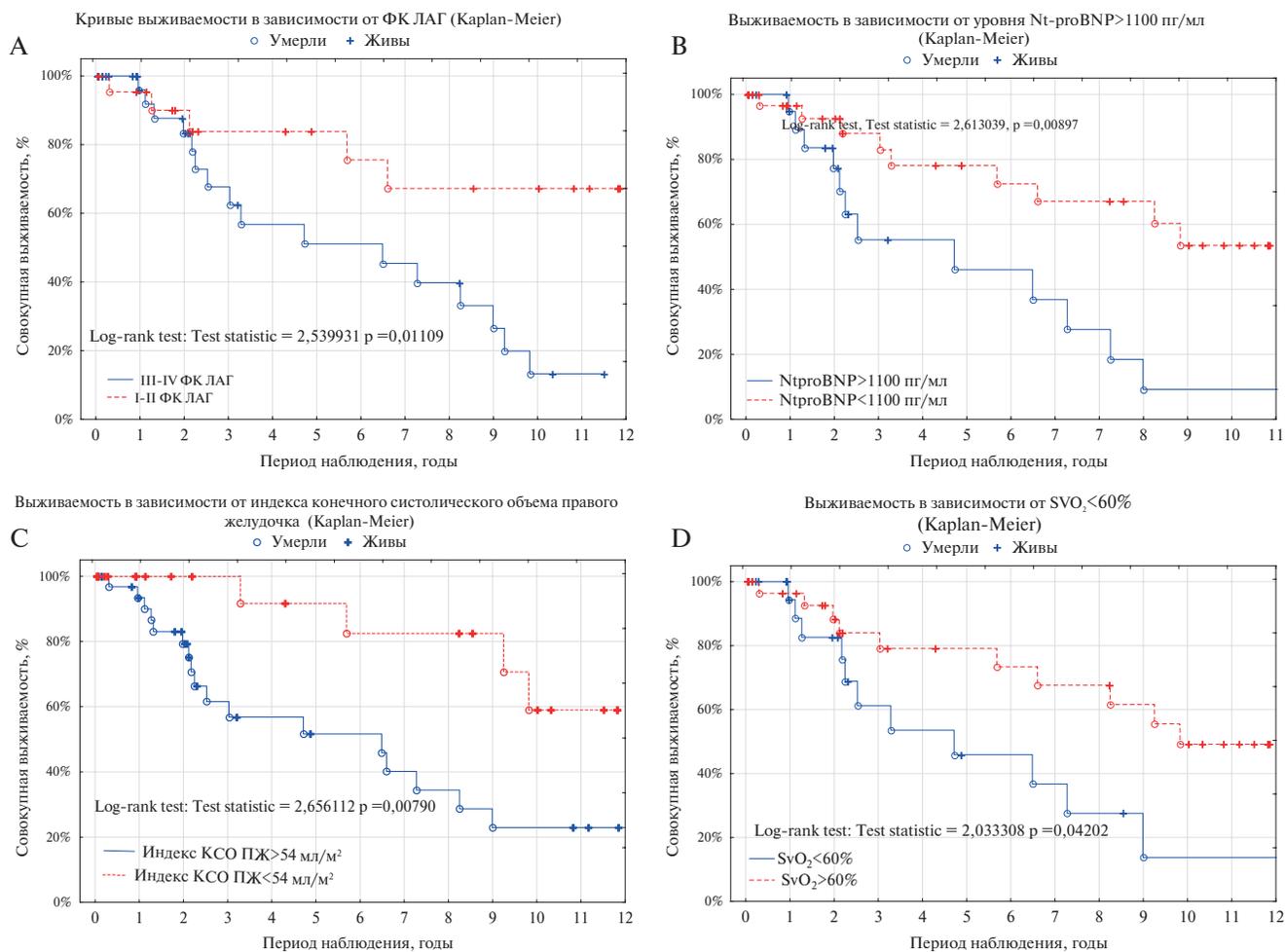


Рис. 4. Кривые выживаемости (Kaplan-Meier) в зависимости от ФК ЛАГ (**А**), уровня NT-proBNP >1100 мг/мл (**В**), и КСО ПЖ >54 мл/м² (**С**) и сатурации смешанной венозной крови (SvO_2) <60% (**Д**).

Сокращения: КСО — конечный систолический объем, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SvO_2 — сатурация смешанной венозной крови.

Толерантность к физической нагрузке и функциональный класс ЛАГ

Не обнаружено корреляционных взаимосвязей между ФВ ПЖ, иКСО ПЖ и дистанцией в тесте с 6-минутной ходьбой (Т6МХ) и функциональным классом (ФК) ЛАГ. С увеличением ФК ЛАГ регистрировалось достоверное снижение иУО ЛЖ (I ФК: $41,5 \pm 11,2$ vs II ФК: $37,4 \pm 11,3$ vs III ФК: $30,2 \pm 7,7$ vs IV ФК: $24,4 \pm 7,5$ мл/м², $p=0,03$). Но достоверность различий утрачивалась для иУО ЛЖ у пациентов с категорией низкого и промежуточного риска в Т6МХ, равно как и между пациентами I-II и III-IV ФК.

NT-proBNP

Мы проанализировали как соотносятся показатели МРТ с пороговыми уровнями NT-proBNP шкалы стратификации риска 2022г: NT-proBNP <300 для низкого риска; NT-proBNP 300-1100 для промежуточного; NT-proBNP >1100 пг/мл для высокого, соответственно. ФВ ПЖ достоверно различалась в зависимости от степени повышения уровня NT-

proBNP ($p=0,00001$), однако достоверность различий в ФВ ПЖ утрачивалась между группами NT-proBNP низкой и промежуточной категории риска.

иУО ЛЖ был достоверно ниже в группе пациентов с NT-proBNP >1100 пг/мл по сравнению с остальными группами. Достоверность различий в иУО ЛЖ утрачивалась между категорией NT-proBNP промежуточного и высокого риска.

Аналогичная ситуация наблюдалась и для иКСО ПЖ: достоверные различия регистрировались при сравнении в трех группах NT-proBNP ($p=0,000001$), однако достоверность различий отсутствовала между средними значениями иКСО ПЖ для категории NT-proBNP низкой и промежуточного риска (рис. 3 I).

Давление в ПП

ФВ и иКСО ПЖ, а также иУО ЛЖ достоверно различались между пациентами с давлением в ПП >14 и <8 мм рт.ст. Пациенты категории промежуточного и высокого риска, стратифицированные по давлению в ПП, не различались по вышеуказанным по-

Таблица 3

Результаты унивариантного и мультивариантного регрессионного анализа Кокса (метаданные)

| Унивариантный регрессионный анализ Кокса | | | | | | | | | | |
|---|--------------------|----------------|----------------|----------------|--------------|---------------|----------|-----------------|----------------------|----------------------|
| Показатели | Beta | Standard Error | Beta 95% lower | Beta 95% upper | t-value | Wald Statist. | p | Risk ratio | Risk ratio 95% lower | Risk ratio 95% upper |
| III-IV ФК ЛАГ | 1,090955 | 0,526369 | 0,059291 | 2,12262 | 2,07260 | 4,29569 | 0,03822 | 2,977114 | 1,06108 | 8,352986 |
| САД, мм рт.ст. | -0,02660 | 0,012738 | -0,051567 | -0,0016 | -2,0883 | 4,36081 | 0,03678 | 0,973750 | 0,94974 | 0,998367 |
| КСО ПЖ (МРТ), мл | 0,014094 | 0,005420 | 0,003471 | 0,02472 | 2,60034 | 6,76177 | 0,00932 | 1,014193 | 1,00348 | 1,025024 |
| Индекс КСО ПЖ (МРТ), мл | 0,014094 | 0,005420 | 0,003471 | 0,02472 | 2,60034 | 6,76177 | 0,00932 | 1,014193 | 1,00348 | 1,025024 |
| Индекс КСО ПЖ (%Д) | 0,003902 | 0,001658 | 0,000653 | 0,00715 | 2,35408 | 5,54172 | 0,01857 | 1,003910 | 1,00065 | 1,007177 |
| Индекс КСО ПЖ >54 мл/м ² | 1,363289 | 0,561521 | 0,262728 | 2,46385 | 2,42785 | 5,89445 | 0,01519 | 3,909028 | 1,30047 | 11,74996 |
| КДО ПЖ/КДО ЛЖ (МРТ) | 0,552641 | 0,229558 | 0,102716 | 1,00256 | 2,40742 | 5,79565 | 0,01607 | 1,737836 | 1,10818 | 2,725264 |
| NT-proBNP, пг/мл | 0,000339 | 0,000123 | 0,000098 | 0,00058 | 2,75514 | 7,59079 | 0,00587 | 1,000339 | 1,00009 | 1,000581 |
| NT-proBNP >1100 пг/мл | 1,229409 | 0,456498 | 0,334690 | 2,12413 | 2,69313 | 7,25297 | 0,00708 | 3,419208 | 1,39751 | 8,365599 |
| Мочевая кислота, мкмоль/л | 0,005576 | 0,001976 | 0,001704 | 0,00945 | 2,82228 | 7,96526 | 0,00471 | 1,005592 | 1,00171 | 1,009493 |
| SvO ₂ <60% | 0,965412 | 0,452184 | 0,079147 | 1,85168 | 2,13499 | 4,55821 | 0,03277 | 2,625869 | 1,08236 | 6,370492 |
| Мультивариантный регрессионный анализ Кокса | | | | | | | | | | |
| Показатели | Parameter Estimate | St. Error | Chi-square | P value | 95% Lower CL | 95% Upper CL | HR | 95% HR Lower CL | 95% HR Higher CL | |
| III-IV ФК ЛАГ | -0,69915 | 0,31489 | 4,929832 | 0,02639 | -1,31632 | -0,081984 | 0,247014 | 0,071888 | 0,848769 | |
| Индекс КСО ПЖ (МРТ) >54 мл/м ² | -0,76931 | 0,37482 | 4,212715 | 0,04012 | -1,50393 | -0,034680 | 0,214679 | 0,049397 | 0,932990 | |
| NT-proBNP >1100, пг/мл | 0,13314 | 0,35895 | 0,137574 | 0,71071 | -0,57040 | 0,836679 | 1,305100 | 0,319564 | 5,330036 | |
| SvO ₂ <60% | -0,19108 | 0,28917 | 0,436664 | 0,50874 | -0,75784 | 0,375673 | 0,682382 | 0,219660 | 2,119849 | |

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КДО ЛЖ — конечный диастолический объем левого желудочка, КДО ПЖ — конечный диастолический объем правого желудочка, КСО ПЖ — конечный систолический объем правого желудочка, МРТ — магнитно-резонансная томография, САД — систолическое артериальное давление, ФК — функциональный класс, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SvO₂ — сатурация смешанной венозной крови, %Д — процент от должного.

казателям. Аналогичные результаты выявлены и для иКСО ПЖ.

Пациенты с давлением в ПП <8 мм рт.ст. имели достоверно более высокий иУО ЛЖ по сравнению с больными с давлением в ПП >14 мм рт.ст. Тогда как различия индексированного объема ЛЖ у пациентов низкого и промежуточного риска отсутствовали (рис. 3 П).

Сердечный индекс

Отмечены достоверные различия ФВ ПЖ у пациентов с различной категорией снижения сердечного индекса (СИ) (p=0,0009). Достоверность различий ФВ сохранялась между показателями СИ, характерными для пациентов низкого и промежуточного риска, но утрачивалась для категорий промежуточного и высокого риска.

Выявлены достоверные различия в иКСО ПЖ у пациентов между категориями СИ (p=0,01). Однако иКСО ПЖ не различался между категориями низкого и промежуточного риска по величине СИ.

Выявлены достоверные различия в иУО ЛЖ у пациентов с различными категориями риска по величине СИ (p=0,001). Достоверность различий утрачивалась для категорий высокого и промежуточного риска (рис. 3 П).

Предикторы летальности

Показатели, имеющие достоверную корреляционную связь по данным регрессионного анализа, представлены в таблице 3.

После завершения мультивариантного регрессионного анализа независимыми предикторами летальности в исследуемой выборке остались такие показатели, как иКСО ПЖ >54 мл/м² и III-IV ФК ЛАГ (табл. 3, рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании мы попытались оценить релевантность показателей МРТ сердца в стратификации риска пациентов с ЛАГ в сопоставлении с основными хорошо изученными детерминантами прогноза.

Мы не получили достоверных различий по большинству показателей МРТ сердца между пациентами промежуточного и высокого риска летальности согласно шкале ESC/ERS 2015. Однако данное ограничение, возможно, не является существенным, поскольку различия в выживаемости пациентов промежуточного и высокого риска не имеют значимых различий по данным большинства регистров, а тактика ведения в обоих случаях подразумевает стартовую комбинированную терапию [2].

Учитывая отсутствие достоверных различий МРТ показателей между пациентами промежуточного и высокого риска шкалы ESC/ERS 2015, мы проанализировали, как средние значения ФВ, иКСО ПЖ и иУО ЛЖ соотносятся с категориями риска основных детерминант прогноза. Установлено, что изучаемые показатели МРТ по-разному соотносились с категориями риска основных детерминант прогноза. Различия между группами промежуточного и высокого риска летальности отсутствовали. Выявленные отклонения не столь принципиальны при первичном обследовании пациентов, когда обследование выполняется в полном объеме, включая инвазивную оценку гемодинамики. Однако на этапе наблюдения, когда катетеризация сердца не всегда выполнима, вопрос использования неинвазивных высокоинформативных методов в амбулаторных условиях наиболее актуален.

Наличие тесных корреляционных взаимосвязей и прогностическая значимость между показателями МРТ сердца и параметрами катетеризации правых камер сердца позволяет обсуждать возможность применения МРТ сердца у пациентов с ЛАГ в периоде наблюдения с целью оценки эффективности проводимой терапии. Внедрение данного метода могло бы уменьшить потребность в выполнении инвазивных исследований, хотя в настоящих рекомендациях катетеризация правых камер сердца в периоде наблюдения не является строго обязательной процедурой. В реальной клинической практике использование 4-уровневых критериев риска (ФК ЛАГ, NT-proBNP, Т6МХ) [7], которые предложены в рекомендациях ESC/ERS 2022, может привести к серьезной недооценке тяжести ЛАГ у молодых "классических" пациентов с сохранной толерантностью к физическим нагрузкам и, наоборот, усугубить представление о возрастном пациенте с сопутствующей патологией и детренированностью. Другим основанием для использования МРТ сердца в периоде наблюдения может стать низкая информативность дистанции в Т6МХ и ФК ЛАГ, что подтверждается отсутствием достоверной корреляционной связи между указанными показателями и МРТ параметрами, характеризующими систолическую функцию ПЖ и размер ПЖ. Кроме того, в настоящем исследовании исходная дистанция в Т6МХ не различалась между живыми и умершими. Не выявлено также достоверной связи указанного параметра с выживаемостью пациентов. Полученные данные согласуются с результатами исследования van de Veerdonk MC, et al. (2015), в котором конечный диастолический объем и ФВ ПЖ демонстрировали высокую прогностическую значимость в оценке исходов у пациентов в отличие от дистанции в Т6МХ и ФК ЛАГ [8]. Более того, появление дилатации правых камер сердца и систо-

лической дисфункции ПЖ предшествовало клинической манифестации ухудшения течения ЛАГ и снижению толерантности к физической нагрузке. Сочетание NT-proBNP, который блестяще зарекомендовал себя в качестве показателя мониторинга течения ЛАГ [9], и МРТ сердца с оценкой иКСО ПЖ, иУО ЛЖ и ФВ ПЖ может существенно улучшить стратификацию риска летальности по сравнению с моделью стратификации 4-страта [10], способствуя ранней диагностике дисфункции ПЖ и, соответственно, своевременной эскалации терапии. Таким образом, складывается представление, что наибольшую пользу МРТ сердца имеет в периоде наблюдения у пациентов с неинвазивными критериями низкого риска, когда ранняя диагностика ремоделирования ПЖ и его дисфункции может влиять на объем специфической терапии.

В исследуемой когорте пациентов с ЛАГ только один МРТ параметр иКСО ПЖ >54 мл/м² продемонстрировал прогностическую значимость. Мы не выявили других достоверных корреляционных взаимосвязей ни ФВ ПЖ, ни индекса ремоделирования ПЖ (отношение толщины стенки ПЖ к конечному систолическому объему ПЖ) по данным МРТ с выживаемостью. Не установлено взаимосвязи между размерами ПП и выживаемостью пациентов с ЛАГ. Полученные данные согласуются с результатами Alandjani F, et al. (2022), который на примере 311 пациентов с ЛАГ регистра ASPIRE, включая 121 пациента с повторными МРТ исследованиями, показал низкую прогностическую ценность площади ПП в качестве предиктора годичной выживаемости [11]. Тем не менее в нашем исследовании достоверность корреляционной связи между выживаемостью и иКСО ПЖ становилась значимой только при дилатации ПЖ >54 мл/м², когда у пациента присутствовали другие хорошо известные неинвазивные детерминанты неблагоприятного прогноза (NT-proBNP, отеки). По нашему мнению, у пациентов высокого и промежуточного риска использование МРТ сердца при первичном обследовании может быть избыточным и не будет содержать дополнительной информации для принятия решения об объеме лекарственной терапии. Но в периоде наблюдения у пациентов, уже имеющих критерии высокого или промежуточного риска с очевидной необходимостью эскалации/модификации терапии, выполнение МРТ сердца оправдано для определения показаний к постановке в лист ожидания на трансплантацию и соответственно решения вопроса об объеме вмешательства: трансплантация легких или комплекса сердце-легкие [12, 13].

Безусловно, наибольший интерес представляют собой интегральные показатели МРТ сердца, которые могли бы отражать начало ремоделирования сердца и уменьшить количество оцениваемых показателей. Так, в исследовании Simpson CE, et al. (2022) обна-

ружена прямая корреляционная зависимость между отношением массы миокарда ПЖ к ЛЖ и легочным сосудистым сопротивлением. Отношение массы миокарда ПЖ:ЛЖ $>0,37$ продемонстрировало высокую предсказательную ценность (AUC 0,8534) по сравнению с другими МРТ показателями и по сравнению с эхокардиографическими параметрами (амплитудой движения кольца трикуспидального клапана, фракционным изменением площади ПЖ) в отношении диагностики ЛАГ по данным катетеризации правых камер сердца с 90% уровнем положительного предсказательного значения [14]. В проведенном нами исследовании соотношение конечных диастолических объемов ПЖ:ЛЖ также было тесно связано с выживаемостью пациентов. Однако отношение риска было значительно выше у показателя ИКСО ПЖ >54 мл/м², что послужило основанием для его включения в мультивариантный регрессионный анализ, подтвердивший предиктивную значимость данного параметра.

Внедрение МРТ сердца в широкую клиническую практику требует валидации информативности данной методики на различных популяциях пациентов с ЛАГ как при первичном обследовании и верификации диагноза, так и в периоде наблюдения, в широкомасштабных проспективных исследованиях и/или проведения метаанализа с подбором небольшого числа наиболее релевантных параметров.

Литература/References

- Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, 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). *European Heart Journal*. 2016;37(1):67-119. doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper M, et al. ESC/ERS Scientific Document Group (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *The European respiratory journal*. 2022;61(1). doi:10.1183/13993003.00879-2022.
- Hur DJ, Sugeng L. Non-invasive Multimodality Cardiovascular Imaging of the Right Heart and Pulmonary Circulation in Pulmonary Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2019;14(6):24. doi:10.3389/fcvm.2019.00024.
- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8(3):417-26. doi:10.1080/10976640600572889.
- Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*. 2006;27(23):2879-88. doi:10.1093/eurheartj/ehl336.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Hoeper MM, Pausch C, Olsson KM, et al. COMPERA 2.0: a refined four-stratum risk assessment model for pulmonary arterial hypertension. *The European respiratory journal*. 2022;60(1). doi:10.1183/13993003.02311-2021.
- van de Veerdonk MC, Marcus JT, Westerhof N, et al. Signs of right ventricular deterioration in clinically stable patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2015;147(4):1063-71. doi:10.1378/chest.14-0701.
- Hendriks PM, van de Groep LD, Veen KM, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptides in patients with pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *American heart journal*. 2022;250:34-44. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.006.
- Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI Predicts Clinical Worsening and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC. Cardiovascular imaging*. 2021;14(5):931-42. doi:10.1016/j.jcmg.2020.08.013.
- Alandejani F, Hameed A, Tubman E, et al. Imaging and Risk Stratification in Pulmonary Arterial Hypertension: Time to Include Right Ventricular Assessment. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9. doi:10.3389/fcvm.2022.797561.
- Wang Y, Zhao S, Lu M. State-of-the-art cardiac magnetic resonance in pulmonary hypertension: An update on diagnosis, risk stratification and treatment. *Trends in cardiovascular medicine*. 2022;S1050-1738(22)00146-3. Advance online publication. doi:10.1016/j.tcm.2022.12.005.
- Vasquez M, Nagel E. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance. *Heart (British Cardiac Society)*. 2019;105(22):1755-62. doi:10.1136/heartjnl-2018-312971.
- Simpson CE, Kolb TM, Hsu S, et al. Ventricular mass discriminates pulmonary arterial hypertension as redefined at the Sixth World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Pulmonary circulation*. 2022;12(1):e12005. doi:10.1002/pul2.12005.

Ограничения исследования. Небольшое количество пациентов и отсутствие парных МРТ исследований ограничивает получение обоснованных выводов о целесообразности использования МРТ в качестве неинвазивного инструмента стратификации риска летальности в периоде наблюдения, в т.ч. при определении преимуществ или недостатков данного метода у пожилых пациентов с коморбидностью.

Заключение

Показатели МРТ сердца имеют достоверную корреляционную связь с основными хорошо изученными гемодинамическими детерминантами прогноза и уровнем NT-proBNP в сыворотке крови, что позволяет рекомендовать МРТ сердца для неинвазивной стратификации риска летальности пациентов с ЛАГ в периоде наблюдения.

Использование МРТ сердца у пациентов низкого риска может существенно улучшить выявление дисфункции миокарда ПЖ и способствовать своевременной оптимизации ЛАГ-специфической терапии. Определение показаний к выполнению МРТ сердца у возрастных пациентов с коморбидностью требует дополнительного обоснования.

Отношения и деятельность. Источник финансирования: грант РНФ, соглашение № 23-15-00-318.