

**Зміни морфофункціонального стану правого шлуночка
серця та систолічного тиску в легеневій артерії у хворих
з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією
та синдромом Ейзенменгера на тлі тривалого лікування
силденафілом у низькій дозі**

В.В. ДЯЧЕНКО, І.В. КРИЧИНСЬКА

Резюме. Мета дослідження – оцінити вплив тривалої низькодозової терапії силденафілом на систолічний тиск у легеневій артерії (СТ ЛА) та морфофункціональний стан правого шлуночка (ПШ) у хворих з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ЛАГ) та синдромом Ейзенменгера (СЕ). У дослідженні брали участь 31 хворий з ЛАГ, 30 хворих із СЕ та 30 здорових осіб. Лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу впродовж 24 тижнів сприяє зниженню СТ ЛА у хворих з ЛАГ та СЕ (на 22 і 18,9% відповідно), зменшенню дилатації ПШ у хворих з ЛАГ та СЕ (на 16,2 і 10,3% відповідно) та збільшенню фракції укорочення ПШ на 35,1% у хворих з ЛАГ.

Ключові слова: ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія, синдром Ейзенменгера, силденафіл.

Легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) визначають як синдром, пов'язаний із групою різних за своєю природою та етіологією захворювань, при якому відмічають порушення функції ендотелію, проліферацію та ремоделювання легневих артеріальних судин [1, 4]. Основною клінічною ознакою ЛАГ є рівень середнього артеріального тиску в легеневій артерії вище 25 мм рт. ст., який вимірюють під час катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії. Перебіг захворювання пов'язаний не лише зі спазмом легневих судин, а й зі звуженням їхнього просвіту внаслідок тромбозів, емболій, некротизуючого артеріїту, із прогресуючим підвищенням легеневого судинного опору та підвищенням тиску в малому колі кровообігу, що призводить до порушення функції правого шлуночка (ПШ) серця, хронічної серцевої недостатності та передчасної смерті.

Згідно з класифікацією, запропонованою Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) (1998), переглянутою експертами Європейського товариства кардіологів (2009) [4] та затвердженою у 2009 році експертами Американської кардіологічної асоціації [2], до основних причин розвитку ЛАГ належать ідіопатична ЛАГ (ІЛАГ) та синдром Ейзенменгера (СЕ) при вроджених вадах серця із шунтуванням крові з

великого до малого кола кровообігу, переважно у разі дефекту міжшлуночкової перегородки та відкритої артеріальної протоки і рідше – у разі дефекту міжпередсердної перегородки.

Незважаючи на те, що етіологічні чинники ІЛАГ та СЕ є різними, патогенетичні зміни в судинах легень, клінічні прояви та порушення легеневої та внутрішньосерцевої гемодинаміки дуже схожі та зумовлені первинним різким підвищенням ЛСО [8]. Тому в разі неможливості усунути причину цих патологій, очевидно, основною метою лікування хворих з ІЛАГ та СЕ має бути зниження ЛСО.

Високоєфективними щодо зниження ЛСО у хворих з ЛАГ є препарати з групи інгібіторів фосфодіестерази-5, зокрема силденафіл. Результати рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених у 2004–2009 рр., показали, що терапія силденафілом у дозі 60–300 мг/добу сприяє збільшенню толерантності до фізичного навантаження, зниженню систолічного тиску в легеневій артерії (СТ ЛА), причому дозозалежного ефекту силденафілу в цих дослідженнях не виявлено [3, 9, 10]. Водночас залишається відкритим питання оптимальної дози та кратності прийому препарату хворими з ЛАГ, оскільки у проведених пізніше дослідженнях показано ефективність силденафілу у дозі 30–40 мг/добу [6, 12].

Мета роботи – визначити вплив тривалої терапії силденафілом на морфофункціональний стан правого шлуночка (ПШ) серця та СТ ЛА у хворих з ІЛАГ та вродженими вадами серця у фазі СЕ.

Матеріали і методи

Робота базується на проспективному обстеженні 31 пацієнта з ІЛАГ, 30 пацієнтів з вродженими вадами серця у фазі СЕ II–III функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-йоркської асоціації серця (NYHA) та 30 здорових добровольців, вік і стать яких відповідають віку і статі хворих з ІЛАГ та СЕ (контрольна група).

Діагноз ІЛАГ встановлювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [4] на підставі клінічних даних (скарги на задишку при фізичному навантаженні, загальну слабкість, синкопальні стани, наявність акценту 2-го тону над легеневою артерією, систолічного шуму трикуспідальної регургітації), даних електрокардіографічного дослідження, результатів доплер-ехокардіографічного дослідження (ехоКГ). Вік хворих з ІЛАГ був від 18 до 45 років (у середньому $28,7 \pm 3,3$ року), переважали жінки (24 особи, 77,4% випадків).

Серед 30 хворих із вродженими вадами серця у фазі СЕ обстежено 21 (70%) хворого з дефектом міжшлуночкової перегородки та 9 (30%) хворих з відкритою артеріальною протокою. Фазу СЕ, за якої розвиваються

склеротичні зміни в артеріальних судинах малого кола кровообігу, визначали за наявністю ціанозу та перехресного або право-лівого скидання крові за даними доплер-ехоКГ та пульсоксиметрії в ході катетеризації ПШ та легеневої артерії. Серед хворих із СЕ було 20 жінок (66,7%) та 10 чоловіків (33,3%). Середній вік хворих становив $35,3 \pm 3,9$ року (від 20 до 55 років). Отже, хворі з ІЛАГ та СЕ суттєво не відрізнялись за статтю, віком, а також ФК НУНА (усі $p > 0,05$, табл. 1).

У всіх хворих з ІЛАГ та СЕ діагноз був верифікований до включення в дослідження даних катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії та рентгенконтрастної ангиографії, які проводили у Національному інституті серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України.

Критеріями вилучення із дослідження були хронічна серцева недостатність I та IV ФК за НУНА, супутня патологія (захворювання органів дихання, печінки, нирок, щитоподібної залози).

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика хворих з легеневою артеріальною гіпертензією та осіб контрольної групи на початку спостереження

Показник	Контрольна група (n = 30)	Хворі з ІЛАГ (n = 31)	Хворі з СЕ (n = 30)
Вік, М ± m, років	26 ± 2,8	28,7 ± 3,3	35,3 ± 3,9
Жіноча стать, абс. (%)	13 (65,0%)	24 (77,4%)	20 (66,7%)
Давність симптомів, М ± m, років	–	3,1 ± 0,7	11,5 ± 4,3*
II ФК (НУНА), абс. (%)	–	5 (16,1%)	2 (6,7%)
III ФК (НУНА), абс. (%)	–	26 (83,9%)	28 (93,3%)

Примітка. * $p < 0,05$ порівняно з хворими з ІЛАГ.

Пацієнтів обстежували двічі: до призначення терапії та через 24 тижні лікування. Усі пацієнти отримували лікування непрямим антикоагулянтном (варфарином) із підтриманням міжнародного нормалізованого співвідношення у межах 2,5–3,5 од., дигоксином у дозі 0,25 мг/добу, за потреби – петльовими діуретиками (фуросемідом у дозі 20–40 мг/добу), а також силденафілом у дозі 25 мг 2 рази на добу. Дозу силденафілу не титрували, і вона була нижчою за рекомендовану Європейським товариством кардіологів [4].

Допплер-ехоКГ проводили на апараті Aloka Pro Sound/SSD 5000 (Японія) за загальноприйнятими критеріями. Оцінювали такі показники морфологічного стану ПШ: передньо-задній розмір у парастернальному доступі (мм), поперечний розмір в апікальному доступі (мм), фракцію укорочення (ФУ) за його розмірами у парастернальному доступі (%), товщину вільної стінки ПШ (мм). Визначали СТ ЛА (мм рт. ст.) за

величиною транстрикуспідального градієнта (p) за наявності трикуспідальної регургітації [5].

Статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням критеріїв Манна – Уїтні (для непов'язаних сукупностей) та Вілкоксона (для пов'язаних сукупностей) з використанням пакетів прикладних програм Microsoft XP «Excel» та «Statistica» (версія 5.6).

Результати та їх обговорення

Лікування силденафілом у дозі 50 мг/добу хворі в цілому переносили добре. Потреби у відміні препарату не виникало. Через 24 тижні у 22 (71,0%) хворих з ІЛАГ та 19 (63,3%) хворих із СЕ спостерігали зменшення на один клас ФК (NYHA).

Порівняльну оцінку динаміки середніх значень СТ ЛА та показників морфофункціонального стану ПШ у хворих з ІЛАГ та СЕ в ході тривалого, упродовж 24 тижнів, спостереження, подано в табл. 2. Рівень СТ ЛА у хворих з ІЛАГ та СЕ на початку дослідження суттєво не відрізнявся ($p > 0,05$). Після 24 тижнів лікування силденафілом СТ ЛА вірогідно та однаково помітно знизився у хворих з ІЛАГ та СЕ: на 22,0% ($p < 0,01$) та на 18,9% ($p < 0,05$) відповідно.

Схожу за виразністю позитивну динаміку у двох групах мали і кінцеводіастолічний розмір ПШ у парастернальному та верхівковому доступах, діаметр нижньої порожнистої вени та її відсоткове спадіння на вдиху ($p < 0,05-0,001$, табл. 2).

Однак у хворих із СЕ ФУ ПШ на початку дослідження була достовірно вищою – $21,1 \pm 1,9\%$, ніж у хворих з ІЛАГ – $11,1 \pm 0,9\%$ ($p < 0,001$), що може свідчити про кращу систолічну функцію ПШ у хворих із СЕ. Проте неможливо виключити зв'язок ФУ ПШ з вірогідно меншим постнавантаженням ПШ у хворих із СЕ через наявність шунта. Після 24 тижнів лікування силденафілом ФУ ПШ у хворих з ІЛАГ збільшилася на 35,1% ($p < 0,05$), однак суттєво не змінилась у хворих із СЕ. Незважаючи на це, ФУ у хворих з ІЛАГ наприкінці тривалого періоду спостереження залишалася суттєво нижчою, ніж у хворих із СЕ ($p < 0,01$, табл. 2).

Отже, у хворих з ІЛАГ і СЕ тривале лікування силденафілом сприяло однаково абсолютному та відносному зниженню СТ ЛА та зменшенню дилатації ПШ та НПВ. Проте збільшення ФУ ПШ відбулося лише у хворих з ІЛАГ, незважаючи на те, що її величина залишалась нижчою, ніж у хворих із СЕ.

Отримані нами дані щодо зниження СТ ЛА під впливом лікування силденафілом у хворих з ІЛАГ та СЕ загалом відповідають результатам інших дослідників. Так, у першому сліпому плацебо-контрольованому дослідженні ефективності силденафілу, яке охоплювало 22 осіб з ІЛАГ,

Таблиця 2

Динаміка систолічного тиску у легеневій артерії та показників морфофункціонального стану правого шлуночка у хворих з ідіопатичною легеневою гіпертензією та синдромом Ейзенменгера після 24 тижнів лікування силденафілом

Показник	Контроль на група (n = 30)	Хворі з ІЛАГ (n = 31)			Хворі з СЕ (n = 30)		
		До лікування	Після лікування	p	До лікування	Після лікування	p
СТ ЛА, мм рт. ст.	19,5 ± 0,5	108,3 ± 4,9 ^{###}	84,5 ± 5,1 ^{###}	< 0,01	102,5 ± 4,6 ^{###}	83,1 ± 4,8 ^{###}	< 0,05
КСР ПШ, мм	19,3 ± 0,6	37,4 ± 1,7 ^{###}	32,2 ± 0,7 ^{##}	< 0,001	36,1 ± 1,3 ^{###}	33,1 ± 0,6 ^{##}	< 0,05
КДР ПШ, мм	24,6 ± 0,7	41,9 ± 1,2 ^{###}	35,1 ± 0,9 ^{##}	< 0,001	40,9 ± 1,0 ^{###}	36,7 ± 0,7 ^{##}	< 0,01
Товщина ПШ, мм	4,8 ± 0,1	8,8 ± 0,4 ^{###}	7,8 ± 0,6 ^{###}	> 0,05	8,6 ± 0,3 ^{###}	8,0 ± 0,5 ^{###}	> 0,05
ФУ ПШ, %	23,5 ± 0,7	11,1 ± 0,9 ^{###}	15,0 ± 1,1 ^{##}	< 0,05	21,1 ± 1,9 ^{***}	21,8 ± 1,8 ^{**}	> 0,05
Діаметр НПВ, мм	14,8 ± 0,4	26,8 ± 1,4 ^{###}	21,3 ± 1,1 ^{##}	< 0,01	24,5 ± 1,5 ^{###}	20,0 ± 1,2 ^{##}	< 0,05
Спадіння НПВ на вдиху, %	58,4 ± 2,1	12,0 ± 0,9 ^{###}	22,3 ± 1,5 ^{###}	< 0,001	15,7 ± 1,4 ^{*###}	25,6 ± 1,1 ^{*###}	< 0,001

Примітки. # p < 0,05; ## p < 0,01; ### p < 0,001 порівняно з контрольною групою; * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001 між групами хворих з ІЛАГ та СЕ.

реєстрували зниження СТ ЛА з 105,23 ± 17,82 до 98,50 ± 24,38 мм рт. ст. на тлі 6-тижневого прийому силденафілу у дозі 25–100 мг тричі на добу, при цьому дозозалежного ефекту препарату не виявили [10].

У дослідженні SUPER-2 (n = 275) прийом силденафілу в дозі 60–240 мг на добу приводив до зниження СТ ЛА на 14%, при цьому дозозалежного ефекту препарату також не відзначено [3]. У дослідженні PACES, яке охоплювало 267 хворих з ЛАГ, які отримували епопростенол упродовж 1 року, додавали силденафіл у дозі 40–80 мг тричі на добу, при цьому через 6 тижнів терапії СТ ЛА знизився у середньому на 3,8 мм рт. ст. [11]. Більш помітне зниження СТ ЛА в обстежених у нашому дослідженні можна пояснити значно більшою тривалістю терапії силденафілом (24 тижні).

Вірогідне зменшення розмірів ПШ у хворих з ІЛАГ та СЕ (поперечного в апікальному доступі на 16,2 та 10,3% відповідно і передньо-заднього в парастернальному доступі – на 13,9 та 8,3% відповідно) та поліпшення систолічної функції ПШ (збільшення ФУ на 35,1 %) у хворих з ІЛАГ під впливом силденафілу встановлено нами вперше. У невеликому дослідженні за участю 15 пацієнтів з ЛАГ показано зменшення маси

міокарда ПШ за даними магнітно-резонансної томографії через 12 тижні прийому силденафілу в дозі 50 мг тричі на добу [13]. Відомо, що експресія фосфодіестерази-5 у ПШ дорослих низька. Проте у пацієнтів з ЛАГ відбувається її індукція у міоцитах ПШ, що, ймовірно, є наслідком реактивації фетального набору генів [7].

Висновки

За однаково значного позитивного впливу терапії силденафілом на величину легеневої гіпертензії та дилатацію правого шлуночка серця у хворих з ідіопатичною легеневою гіпертензією, на відміну від хворих з синдромом Ейзенменгера, відмічають збільшення фракції укорочення правого шлуночка (на 35,1%).

Література

1. Бураковский В.И. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца / В.И. Бураковский, В.Л. Бухарин, Л.Р. Плотникова. – М. : Медицина, 1975. – 248 с.
2. ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation. Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association / V.V. McLaughlin, S.L. Archer, D.B. Badesch et al. // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – P. 2250–2294.
3. Galiè N. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension / N. Galiè, H.A. Ghofrani, A. Torbicki et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2400–2401.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie, M.M. Hoeper, M. Humbert et al. // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol. 30. – P. 2493–2537.
5. Kitabatake A. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique / A. Kitabatake, M. Inoue, M. Asao et al. // *Circulation*. – 1983. – Vol. 68. – P. 302–303.
6. Mathai S.C. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension / S.C. Mathai, R.E. Girgis, M.R. Fisher et al. // *Eur. Respir. J.* – 2007. – Vol. 29. – P. 469–475.
7. Nagendran J. Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility / J. Nagendran, S.L. Archer, D. Soliman et al. // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116(3). – P. 238–248.
8. Pietra G.G. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension / G.G. Pietra, F. Capron, S. Stewart et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 25–32.
9. Sastry B.K. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study / B.K. Sastry // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1149–1153.

10. Sastry B.K. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension // B.K. Sastry, C. Narasimhan, R.N. Krishna et al. / J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 1149–1153.

11. Simonneau G. For the Pulmonary Arterial Hypertension combination Study of Epoprostenol and Sildenafil (PACES) Study Group. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension / G. Simonneau, L. Rubin, N. Galie et al. // Ann. Intern. Med. – 2008. – Vol. 149. – P. 521–530.

12. Vida V.L. Low-dose oral sildenafil for patients with pulmonary hypertension: a cost-effective solution in countries with limited resources / V.L. Vida, G. Gaitan, E. Quezada et al. // Cardiol. Young. – 2007. – Vol. 17. – P. 72–77.

13. Wolferen S.A., Boonstra A., Marcus J.T. et al. Right ventricular reverse remodelling after sildenafil in pulmonary arterial hypertension / S.A. Wolferen, A. Boonstra, J.T. Marcus et al. // Heart. – 2006. – Vol. 92. – P. 1860–1861.

Изменение морфофункционального состояния правого желудочка сердца и систолического давления в легочной артерии у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией и синдромом Эйзенменгера на фоне длительного лечения силденафилом в низкой дозе

В.В. ДЯЧЕНКО, И.В. КРИЧИНСКАЯ

Резюме. Целью исследования – оценить влияние длительной низкодозовой терапии силденафилом на систолическое давление в легочной артерии (СД ЛА) и морфофункциональное состояние правого желудочка (ПЖ) у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) и синдромом Эйзенменгера (СЭ). Исследование включало 31 больного с ИЛАГ, 30 больных с СЭ и 30 здоровых лиц. Лечение силденафилом в дозе 50 мг/сутки в течение 24 нед способствует снижению СД ЛА у больных с ИЛАГ и СЭ (на 22 и 18,9% соответственно), уменьшению дилатации ПЖ у больных с ИЛАГ и СЭ (на 16,2 и 10,3% соответственно) и увеличению фракции укорочения ПЖ на 35,1% у больных с ИЛАГ.

Ключевые слова: идиопатическая легочная артериальная гипертензия, синдром Эйзенменгера, силденафил.

Changing the morphofunctional state of the right ventricle and systolic pulmonary artery pressure in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger syndrome against long-term treatment with low-dose sildenafil

V.V. DYACHENKO, I.V. KRYCHYNSKA

Summary. The aim was to evaluate the efficiency of therapy with low-dose sildenafil on morphological and functional state of right ventricle (RV) and pulmonary artery systolic pressure (PASP) in patients with idiopathic pulmonary hypertension (IPAH) and Eisenmenger's syndrome (ES). The study included 31 patients with IPAH, 30 patients with ES and 30 healthy persons. We evaluated PASP, RV anteroposterior and transversal sizes, RV shortening fraction according to the echo- and Doppler

echocardiography, before and after 24 weeks of treatment sildenafil 50 mg daily. Long-term treatment of IPAH and ES including sildenafil decreased PASP by 22 and 18,9%, RV diameter by 16,2 and 10,3% in patients with IPAH and SE accordingly and RV shortening fraction by 56 % in patients with IPAH.

Key words: *idiopathic pulmonary artery hypertension, Eisenmenger's syndrome, sildenafil.*

УДК 616.36 – 003.826 – 002.17 – 008.9

Роль метаболических нарушений и провоспалительных цитокинов в развитии фиброза у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

А.К. ЖУРАВЛЕВА

Резюме. *В статье представлены результаты исследований, которые позволили выявить у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени особенности нарушений функционального состояния печени, липидного и углеводного обменов, наиболее выраженные у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. Установлено, что течение неалкогольной жировой болезни печени сопровождается активацией провоспалительных цитокинов и факторов системного воспалительного ответа, что является дополнительным фактором прогрессирования апоптоза печени. Отмечено повышение активности ранних острофазовых реактантов интерлейкина-1 β , фактора некроза опухоли- α , острофазовых протеинов С-реактивного белка и фибронектина, что свидетельствует об активации процессов фиброгенеза и трансформации неалкогольного стеатогепатоза в стеатогепатит. Отмечено, что метаболические и гемодинамические нарушения, свойственные неалкогольному стеатогепатиту, способствуют раннему формированию метаболического синдрома, что обусловлено дислипидемией, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью и развитием системного воспаления.*

Ключевые слова: *неалкогольная жировая болезнь печени, метаболические нарушения, фиброз печени.*

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является одной из основных причин нарушения функционального состояния печени в виде хронических синдромов цитолиза и холестаза, ее распространенность колеблется от 10 до 40% в общей популяции [2, 5,10,12]. Высокий риск прогрессирования течения НАЖБП связан с тем, что заболевание представляет один из компонентов метаболического синдрома (МС), а наличие неалкогольного стеатогепатита с увеличением активности цитолитических ферментов ассоциируется с возникновением фиброза и