

УДК 616.12-008.331.1:616.24-008.4+616-033.1

DOI: <http://doi.org/10.31928/2664-3790-2024.3.5363>

С.О. Прогонов¹, О.О. Торбас¹, С.М. Кушнір¹,
Ю.М. Сіренко², Г.Д. Радченко¹

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Функція зовнішнього дихання та дифузійна здатність легень у пацієнтів із різними формами легеневої гіпертензії

Мета роботи – порівняти функції зовнішнього дихання (ФЗД) та дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (ДЗЛМВ) у пацієнтів із різними формами легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ), хронічною тромбоемболічною легеневою гіпертензією (ХТЕЛГ) та здорових осіб, а також визначити кореляційні зв'язки між показниками ФЗД, ДЗЛМВ та параметрами, що використовуються для стратифікації ризику смерті згідно з рекомендаціями.

Матеріали і методи. У дослідження залучено 54 пацієнти: 18 – з ідіопатичною ЛАГ (ІЛАГ), 15 – з ЛАГ, асоційованою із вродженими вадами серця (ЛАГ-ВВС), 21 – з ХТЕЛГ, та 20 здорових осіб (контрольна група). В усіх учасників оцінювали ФЗД (життєва ємність легень (ЖЄЛ), форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1), пікову швидкість видиху (ПШВ), максимальні об'ємні швидкості видиху (МОШ-75, МОШ-50, МОШ-25)) і вимірювали ДЗЛМВ. Пацієнтам із ЛГ проводили стандартне обстеження, зокрема аналіз крові на N-кінцевий мозковий натрійуретичний пептид (N-КМНУП) та катетеризацію правих відділів серця.

Результати. При всіх формах ЛГ порівняно зі здоровими особами були статистично значущо нижчі показники ФЗД та ДЗЛМВ. Найгірші показники ФЗД спостерігали в групі пацієнтів із ЛАГ-ВВС. Найнижчу ДЗЛМВ спостерігали при ХТЕЛГ. Порівняно з пацієнтами з ДЗЛМВ $\geq 64\%$ пацієнти з ЛГ та ДЗЛМВ $< 64\%$ мали статистично значущо нижчі: дистанцію 6-хвилинного тесту (6ХТ) ($p = 0,014$), TAPSE ($p = 0,015$), сатурацію O_2 при пульсоксиметрії (SpO_2) та прямому вимірюванні (відповідно $p = 0,023$ та $p = 0,032$), рівні гемоглобіну ($p = 0,031$). У них статистично значущо вищим був рівень N-КМНУП ($p = 0,012$), вони були дещо старшими ($p = 0,053$). Наявність ДЗЛМВ $< 64\%$ корелювала з рівнем гемоглобіну ($r = -0,31$; $p = 0,022$), дистанцією 6-ХТ ($r = -0,35$; $p = 0,012$), SpO_2 ($r = -0,29$; $p = 0,036$) та TAPSE ($r = -0,34$, $p = 0,012$) та рівнем N-КМНУП ($r = 0,27$; $p = 0,048$). Незалежними предикторами зниженої ДЗЛМВ були рівень гемоглобіну ($\beta = 0,95$; довірчий інтервал (ДІ) 0,90–0,99), SpO_2 ($\beta = 0,75$; ДІ 0,58–0,95) та TAPSE ($\beta = 0,75$; ДІ 0,63–0,91).

Висновки. Показники ФЗД та ДЗЛМВ були статистично значущо нижчими в пацієнтів усіх груп ЛГ порівняно зі здоровими особами. Найгірші показники ФЗД мали пацієнти з ЛАГ-ВВС. У загальній популяції пацієнтів із ЛГ показники ФЗД, які характеризують можливості вдиху, незалежно корелювали з площею правого передсердя, а показники, що характеризують можливості видиху, – із наявністю ВВС. Знижена ДЗЛМВ ($< 64\%$) корелювала з рівнем гемоглобіну, SpO_2 та показниками, які характеризують функціональний стан пацієнта. Проте незалежними предикторами наявності низької ДЗЛМВ були знижені рівні гемоглобіну, SpO_2 та TAPSE.

Ключові слова: легенева артеріальна гіпертензія, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, функція зовнішнього дихання, спірометрія, дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю.

Прононов Сергій Олександрович, аспірант відділу вторинних та легеневих гіпертензій
ORCID ID: 0009-0000-8851-3115
E-mail: prohonov.physician@gmail.com
Стаття надійшла до редакції 6 листопада 2024 року

Prohonov Serhii, postgraduate student of the Department of secondary and pulmonary hypertension
ORCID ID: 0009-0000-8851-3115
E-mail: prohonov.physician@gmail.com
Received on November 6, 2024

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) та хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) – це рідкісні захворювання, які прогресують і характеризуються високою смертністю та значними порушеннями функціонального стану пацієнтів, що призводять до інвалідизації в працездатному віці. Вважається, що поширеність ЛАГ становить 48–55 випадків на 1 млн населення, а ХТЕЛГ – 26–38 на 1 млн населення [1]. Своєчасно встановлений діагноз та призначення специфічного лікування може віддалити фатальні події та значно поліпшити якість життя пацієнтів з цією патологією. Без відповідного лікування середня тривалість життя пацієнтів із ЛАГ може становити лише 2,8 року [1].

Усі легеневі гіпертензії (ЛГ) поділяються на 5 великих груп залежно від їхнього типу (пре- або посткапілярна) та етіопатогенезу [1]. ЛАГ та ХТЕЛГ характеризуються наявністю прекапілярної ЛГ, коли середній тиск у легеневій артерії (СерЛА) становить > 20 мм рт. ст., опір легеневих судин (ОЛС) – > 2 одиниць Вуда (од. Вуда) і тиск заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА) – ≤ 15 мм рт. ст. [1]. Усі ці показники визначаються при проведенні катетеризації правих відділів серця (КПС). Проте для того щоб віднести пацієнта до відповідної групи, окрім КПС, необхідно провести низку додаткових обстежень. Згідно з останньою настановою Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського респіраторного товариства (ERS) 2022 року з діагностики та лікування ЛГ (ESC/ERS 2022) [1] оцінка функції зовнішнього дихання (ФЗД) та дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю (ДЗЛМВ) є обов'язковими методами обстеження пацієнтів із ЛГ.

ФЗД – це фізіологічний тест із фіксуванням об'ємів та потоків повітря, які пацієнт здатний вдихати або видихати зі звичайним або максимальним зусиллям, що характеризує стан нижніх дихальних шляхів. ФЗД, як правило, оцінюється за даними спірометрії. Цей метод обстеження пацієнтів із ЛГ давно і широко увійшов у клінічну практику ведення цієї категорії пацієнтів. Вважається, що пацієнти з ЛАГ, особливо з ідіопатичною (ІЛАГ), мають показники ФЗД у межах норми [2–6]. Проте багато даних свідчать, що хворі з ЛАГ та ХТЕЛГ мають значно гірші показники ФЗД, ніж особи без цих патологій. Так за даними G.E. Dalonzo і співавторів та C.V. Burke і співавторів [7] 20–40 % пацієнтів з ІЛАГ можуть мати обструкцію дихальних шляхів, яку оцінювали за відношенням об'єму форсованого видиху за

1 секунду (ОФВ1) до життєвої ємності легень (ЖЄЛ) < 70 %. В іншому дослідженні показано, що середній показник ОФВ1/ЖЄЛ був статистично значущо нижчим, ніж у контрольній групі, – 76 проти 84 % [8]. Наявність протилежних результатів досліджень, ймовірно, пов'язана з тим, що спірометрія є не інформативним методом оцінювання периферійної обструкції дихальних шляхів, яка може виникати в пацієнтів із ЛАГ, адже її порушення вносять лише 10 % у тотальний опір дихальних шляхів [9]. Окрім того, в загальний аналіз часто залучали пацієнтів із різними формами ЛАГ [10, 11] або ж дослідження обмежувалися лише однією формою ЛАГ (наприклад, тільки в пацієнтів із синдромом Ейзенменгера [12]).

ДЗЛМВ – метод діагностики порушень газообміну в легеневій тканині. При цьому, порушення переносу дихальних газів (O_2 та CO_2) із вдихуваного повітря до артеріальної крові може бути спричинене як погіршенням структурних та/або функціональних властивостей альвеолярно-капілярної мембрани, так і іншими анатомо-фізіологічними факторами. Адже процес перенесення монооксиду вуглецю (СО) з навколишнього середовища у кров легеневих капілярів має декілька етапів, з яких ключове значення мають транспортування СО до дихальних шляхів і альвеол; перенесення СО через межу між газоподібним та рідинним середовищем альвеоло-капілярної мембрани; дифузія СО всередину еритроцитів і хімічна реакція з компонентами гемоглобіну крові.

При ЛАГ та ХТЕЛГ у майже 70 % пацієнтів спостерігається зниження ДЗЛМВ (нижче 80 %). Це може відбуватися як унаслідок потовщення альвеолярно-капілярної мембрани через проліферацію ендотелію, так і через зменшення капілярного об'єму, яке виникає через ремоделювання малих артерій (гіпертрофія, плексіформне ушкодження), що супроводжується збільшенням ОЛС, зменшенням хвилинного об'єму крові (ХОК) та виникненням локального тромбозу [13]. Окрім того, на показник ДЗЛМВ може впливати куріння, наявність інтралегеневих або інтракардіальних шунтів, концентрація гемоглобіну [14]. ДЗЛМВ < 50 % є значущим маркером наявності ураження легеневих судин (частіше при венооклюзійній хворобі легень) або паренхіми легень [15]. У пацієнтів із системним склерозом ДЗЛМВ < 60 % асоціюється з наявністю ЛАГ у пацієнтів із незначними клінічними симптомами [16], а відношення ДЗЛМВ / альвеолярний об'єм < 60 % є предиктором виникнення ЛГ протягом наступних 36 місяців [17, 18].

Існують дані, що ДЗЛМВ може бути також прогностичним маркером для пацієнтів з ІЛАГ [19, 20], ХТЕЛГ [11] та при системній склеродермії [21]. Цей показник доданий у калькулятор REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-term PAM Disease Management) 1.0 та REVEAL 2.0 для визначення виживання пацієнтів із ЛАГ або ХТЕЛГ [21–23]. Проте показник ДЗЛМВ не враховували для стратифікації ризику виникнення смерті ні у французькому реєстрі [24], ні в рекомендаціях ESC/ERS 2015 та 2022 років. А пороговий рівень ДЗЛМВ, нижче за який збільшується ризик смерті, постійно змінюється. Так, у версії REVEAL 1.0 використовували 32 %, а у версії REVEAL 2.0 уже 40 % [23]. У польському дослідженні використовували показник 55 % [25].

Окремо розглядається питання щодо можливості використання показника ДЗЛМВ для неінвазивної оцінки ефективності специфічної терапії ЛГ. Так, у невеликому дослідженні лікування інгібіторами фосфодіестерази-5 асоціювалося зі збільшенням ДЗЛМВ [26].

Тобто, все вказує на те, що ДЗЛМВ є важливим показником, але його зв'язок із прогнозом при ЛГ та порогові значення для визначення ризику недостатньо вивчені. Тому проведення клінічних досліджень із залученням великої кількості пацієнтів з різною ЛГ та в різних центрах є актуальною сучасною проблемою медицини.

Незважаючи на те, що ДЗЛМВ є стандартним показником, який мають оцінювати у всіх пацієнтів із ЛГ [27], в Україні, через тривалу відсутність апаратів для визначення цього параметра, досліджень із визначення ДЗЛМВ у пацієнтів із ЛГ не проводилось. Також практично немає вітчизняних даних щодо порушення ФЗД у пацієнтів з різними формами ЛАГ та ХТЕЛГ.

Мета роботи – оцінити та порівняти показники функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю в пацієнтів з різними формами легеневої артеріальної гіпертензії та хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії між собою та у здорових осіб, а також визначити кореляційні зв'язки між основними показниками функції зовнішнього дихання, дифузійної здатності легень за монооксидом вуглецю, з одного боку, та показниками, що характеризують клініко-функціональний стан пацієнтів та/або використовуються для стратифікації ризику смерті упродовж 1 року в рекомендаціях ESC/ERS 2022 року, з іншого боку.

Матеріали і методи

У дослідження залучено 54 пацієнти, які були госпіталізовані у відділення вторинних та легеневих гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М.Д. Стражеска НАМН України», яким після проведення всіх необхідних досліджень згідно з уніфікованим протоколом з діагностики та лікування ЛГ [28] та рекомендаціями ESC/ERS 2022 [1], було діагностовано ЛАГ або ХТЕЛГ: 18 пацієнтів з ІЛАГ, 15 – з ЛАГ, асоційованою із вродженою вадою серця (ЛАГ-ВВС), 21 – із ХТЕЛГ. Не залучали пацієнтів із системним склерозом через наявність у них відомого ураження паренхіми легень та пацієнтів з іншими формами ЛАГ через їх нечисленність для формування груп порівняння. У контрольну групу було залучено 20 здорових осіб без ознак наявності захворювань дихальної, серцево-судинної систем та захворювань крові.

Групи пацієнтів із ЛГ були статистично зіставними з контрольною групою за віком, статтю, індексом маси тіла (*табл. 1*). Усі пацієнти перед визначенням ФЗД та ДЗЛМВ перебували в компенсованому і еуволіюмічному стані та не приймали специфічної терапії ЛГ. У групу ЛАГ-ВВС увійшли пацієнти, у яких вада серця не була коригована (вперше виявлена або відмовлено в операції через високий тиск у легеневій артерії). Критеріями незалучення були відоме попередньо діагностоване захворювання легень та клінічно значущі супутні патології (наявність хронічної хвороби нирок III–IV стадії, значущої дисфункції печінки, декомпенсованого цукрового діабету, психічних розладів, скелетно-м'язових розладів).

Пацієнтам із групи ЛГ обов'язково проводили: тест із 6-хвилинною ходьбою (6-ХТ), спірометрію, визначення ДЗЛМВ та газів крові, аналіз крові на N-кінцевий мозковий натрійуретичний пептид (N-КМНУП), ехокардіографію (ЕхоКГ) та КПС. Контрольній групі здорових осіб проводили спірометрію та оцінювали ДЗЛМВ.

6-ХТ проводили за стандартною методикою, базуючись на протоколі Американського торакального товариства [29]. Визначали дистанцію, яку пацієнт проходить протягом 6 хвилин, та ступінь задишки за Borg.

Зразки для визначення рівня НКМНУП брали вранці натще з плазми венозної крові, транспортували у вакутайнерах із літій-гепа-

рином і гелем, після центрифугування, в холодильнику в температурному режимі від 2 до 25 °С, та надалі обробляли методом хемілюмінесцентного аналізу.

ЕхоКГ виконували на апараті Aplio Artida SSH-880 CV (Toshiba, Японія) з використанням секторального датчика PST-30BT (2–4 МГц). Протокол передбачав визначення та обчислення параметрів, рекомендованих для оцінювання в останніх рекомендаціях ESC/ERS 2022: площа правого передсердя (ПП), співвідношення базальних розмірів правого та лівого шлуночка (ПШ/ЛШ), екскурсія кільця трикуспідального клапана (TAPSE – tricuspid annular plane systolic excursion), пікова систолічна швидкість руху трикуспідального кільця (S'), визначена за допомогою тканинної доплерографії, швидкість регургітації на трикуспідальному клапані, розмір та колабування нижньої порожнистої вени, систолічний тиск у легеневій артерії, індекс ексцентричності лівого шлуночка під час систоли та діастоли, а також наявність чи відсутність перикардального випоту [1].

КПС проводили за стандартним протоколом із вимірюванням тиску в правому передсерді та шлуночку, ЛА та ТЗЛА. Для оцінки газового складу крові брали зразки із ЛА, стегнової артерії та, за необхідності, із верхньої і нижньої порожнистої вен. Оцінювання гемодинаміки проводили шляхом вимірювання методом термодилуції хвилинного об'єму крові (ХОК) з використанням термодилуційного катетера Свана – Ганца (Edwards LifeSciences, Argon, США, або В. Braun, Німеччина) розміром 7F та реанімаційно-хірургічного монітора ЮМ 300 I15 виробництва «Ютас» (Україна) із вбудованими електронними блоками інвазивного вимірювання артеріального тиску та термодилуції, з наступною калькуляцією серцевого індексу (CI), ударного об'єму, ударного індексу, ОЛС, загального легеневого опору (ЗЛО) та системного судинного опору [1]. У пацієнтів із ЛАГ-ВВС ХОК визначали за допомогою методу Фіка після прямого визначення мінімального поглинання кисню за допомогою системи для комплексної оцінки легеневої функції Ergostik™ (Geratherm Respiratory, Німеччина) та програмного забезпечення Blue Cherry V1.3.2.0 (Geratherm Respiratory, Німеччина).

Параметри ФЗД та ДЗМВ вимірювали за допомогою спірометра з дифузиею Dif-fustik™ (Geratherm Respiratory, Німеччина) та програмного забезпечення Blue Cherry

V1.3.2.0 (Geratherm Respiratory, Німеччина). Оцінювали такі показники: ЖЄЛ, форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ), ОФВ1, пікову швидкість видиху (ПШВ), максимальні об'ємні швидкості видиху (МОШ-75, МОШ-50, МОШ-25). У разі зниження рівнів показників, що характеризують обструктивні зміни (ОФВ1, МОШ-75, МОШ-50, МОШ-25), додатково проводили бронходилатаційну пробу із сальбутамолом для подальшого визначення їх зворотності чи незворотності.

Було створено єдину базу даних пацієнтів, залучених у дослідження. Статистичний аналіз виконували за допомогою статистичного пакета для соціальних наук (IBM SPSS Statistics, версія 27.0, SPSS Inc., США). Усі досліджувані показники були відображені як частка у відсотках або як середнє значення і середньоквадратична похибка (СКП). Було проведено оцінку відмінностей між групами за допомогою t-критерію незалежної вибірки та оцінку асоціацій між показниками, що вимірювались, за допомогою кореляційного аналізу Спірмена. Статистично значущими вважали показники $p < 0,05$. Статистично значущими кореляційні зв'язки ($p < 0,05$) у подальшому оцінювали за допомогою багатофакторного регресійного аналізу. Окрім того, для визначення предикторів зниженого рівня ДЗЛМВ використано логістичний регресійний аналіз. Величину ДЗЛМВ, за якою пацієнтів з ЛГ було розділено підгрупи, визначали після оцінки гістограми розподілу пацієнтів із визначеним показником та встановлення 50 % процентиля. Доцільність обраної моделі для регресійного аналізу оцінювали за допомогою тесту ANOVA.

Результати

Середній вік пацієнтів у загальній когорті хворих на ЛГ становив ($47,6 \pm 0,9$) року, що статистично значущо не відрізнялося від групи контролю – ($48,50 \pm 3,31$) року. За статтю переважали жінки (серед усіх із ЛГ – 70,4 %, ІЛАГ – 72,2 %, ЛАГ-ВВС – 66,7 %, ХТЕЛГ – 71,4 %, контрольна група – 70 %).

Загалом у всіх пацієнтів із ЛГ усі показники ФЗД, що вивчалися, були статистично значущо нижчими порівняно з контрольною групою (див. табл. 1). Проте і ОФВ1, і ЖЄЛ у середньому перевищували порогове значення 70 %. Винятком були пацієнти із ЛАГ-ВВС. У них ОФВ1 у середньому становив ($65,67 \pm 4,50$) %. Також у пацієнтів із ЛАГ-ВВС показник ЖЄЛ був меншим на 11,1 і 12,0 %, ніж у групі від-

Таблиця 1

Клініко-демографічні параметри, показники функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень у пацієнтів із легеневою гіпертензією та здорових осіб (М±СКП або n, %)

Показник	ЛГ (n = 54)	ІЛАГ (n = 18)	ЛГ-ВВС (n = 15)	ХТЕЛГ (n = 21)	Контрольна група (n = 20)
Вік, роки	47,59 ± 1,61	42,39 ± 2,43 [§]	49,73 ± 3,15	50,52 ± 2,56	48,50 ± 3,31
Зріст, см	167,91 ± 0,90	166,94 ± 1,34	168,47 ± 1,71	168,33 ± 1,62	166,30 ± 1,58
Маса тіла, кг	77,72 ± 2,45	77,17 ± 4,88	75,13 ± 4,52	80,05 ± 3,59	78,60 ± 3,11
ІМТ, кг/м ²	27,53 ± 0,84	27,58 ± 1,60	26,46 ± 1,60	28,26 ± 1,24	28,33 ± 0,99
Жінки/чоловіки, n (%)	38 (70,4) / 16 (29,6)	13 (72,2) / 5 (27,8)	10 (66,7) / 5 (33,3)	15 (71,4) / 6 (28,6)	14 (70) / 6 (30)
ЖЄЛ, %	80,78 ± 2,24**	84,50 ± 3,87** [^]	72,47 ± 4,17** [§]	83,52 ± 3,35** [^]	108,20 ± 3,70
ФЖЄЛ, %	77,02 ± 2,32**	80,56 ± 4,00**	70,40 ± 4,59**	78,71 ± 3,52**	102,45 ± 2,67
ОФВ1, %	76,63 ± 2,45**	80,17 ± 3,63** [^]	65,67 ± 4,51** [§]	81,43 ± 3,89** [^]	106,90 ± 3,53
ОФВ1/ФЖЄЛ, %	105,11 ± 1,43	105,22 ± 2,17	99,53 ± 2,75 [§]	109,00 ± 2,18 [^]	109,85 ± 1,80
ОФВ1/ЖЄЛ, %	99,24 ± 1,24*	100,11 ± 2,35	95,53 ± 2,46*	101,14 ± 1,65	104,65 ± 1,49
ПШВ, %	63,83 ± 2,57**	65,50 ± 4,71*	58,07 ± 3,32**	66,52 ± 4,64*	88,35 ± 5,43
МОШ75, %	61,56 ± 2,98**	64,06 ± 5,28*	55,40 ± 4,15**	63,81 ± 5,47*	90,45 ± 5,43
МОШ50, %	69,89 ± 3,67**	78,50 ± 6,21** [^]	51,20 ± 6,20** [§]	75,86 ± 5,20** [^]	101,60 ± 6,93
МОШ25, %	67,87 ± 4,12**	72,20 ± 6,13*	53,73 ± 6,83** [§]	76,53 ± 7,31** [^]	100,76 ± 6,15
ДЗМВ, %	57,93 ± 2,45**	59,56 ± 3,41**	60,80 ± 6,33**	54,48 ± 3,38**	89,25 ± 2,87

М – середнє значення показника у вказаній групі; СКП – середньоквадратична похибка; * – $p < 0,05$ порівняно з цим показником контрольної групи; ** – $p < 0,001$ порівняно з цим показником контрольної групи; ^ – $p < 0,05$ порівняно з ідентичним показником групи ЛГ-ВВС; ^^ – $p < 0,001$ порівняно з ідентичним показником групи ЛГ-ВВС; § – $p < 0,05$ порівняно з ідентичним показником групи ХТЕЛГ; §§ – $p < 0,001$ порівняно з ідентичним показником групи ХТЕЛГ. ЛГ – легенева гіпертензія; ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія; ЛГ-ВВС – легенева гіпертензія, асоційована із вродженою вадою серця; ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія; ІМТ – індекс маси тіла; ЖЄЛ – життєва ємність легень; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень; ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 секунду; ПШВ – пікова швидкість видиху; МОШ – максимальна об'ємна швидкість видиху; 75, 25, 50 – відсоток ФЖЄЛ, яка залишається в легенях на момент вимірювання; ДЗМВ – дифузійна здатність за монооксидом вуглецю.

повідно ХТЕЛГ та ІЛАГ, ОФВ1 – на 15,8 і 14,5 %, ніж у групі ХТЕЛГ та ІЛАГ, відношення ОФВ1/ФЖЄЛ – на 9,5 %, ніж у групі ХТЕЛГ, МОШ50 – на 24,7 і 27,3 %, ніж у групі ХТЕЛГ та ІЛАГ, МОШ25 – на 22,8 %, ніж у групі ХТЕЛГ.

ДЗМВ була найнижчою у хворих із ХТЕЛГ (54,48 ± 3,38) %, різниця статистично значуща порівняно з контрольною групою, але статистично незначуща порівняно з іншими досліджуваними групами ЛГ. Загалом, у всіх групах ЛГ ДЗМВ була в середньому меншою, ніж показник норми (вище ніж 70–80 % за різними рекомендаціями [30]).

Кореляційний аналіз за Спірменом був проведений між основними показниками ФЗД, ДЗМВ та всіма показниками клініко-лабораторного й інструментального обстеження пацієнтів із ЛГ (табл. 2). Так, ЖЄЛ мала статистично значущі кореляційні зв'язки з дистанцією, пройденою під час 6-ХТ, площею ПП, виміряною під час ЕхоКГ, систолічним тиском у ПШ, визначеним під час КПС, та наявністю ВВС. ФЖЄЛ статистично значущо асоціювалася з дистанцією, пройденою

під час 6-ХТ, площею ПП, виміряною під час ЕхоКГ, систолічним та середнім тиском у ПШ, визначеними під час КПС. ОФВ1 статистично значущо корелював із чоловічою статтю, систолічним та середнім тиском у ПШ, визначеним під час КПС та наявністю ВВС. При меншій ДЗМВ статистично значущо меншими були дистанція, пройдена під час тесту 6-ХТ, та SaO₂ і статистично значущо більшими були вік та ЗЛО.

Багатофакторний регресійний аналіз продемонстрував, що незалежні статистично значущі кореляції були лише між ЖЄЛ ($p = 0,040$) і ФЖЄЛ ($p = 0,010$) та площею ПП, між ОФВ1 та наявністю ВВС ($p = 0,001$).

ДЗМВ не мала статистично значущих незалежних кореляцій при багатофакторному регресійному аналізі. Тому ми вирішили провести логістичний регресійний аналіз для визначення предикторів зниженого ДЗМВ. Для цього за допомогою гістограми було визначено величину ДЗМВ, яка відповідала 50 % процентилу. Вона становила 64 %. Відповідно всі пацієнти з ЛГ за рівнем ДЗМВ

Таблиця 2
Результати кореляційно-регресійного аналізу* основних показників функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень у пацієнтів із легеневою гіпертензією

Показник	ЖЕЛ, %			ФЖЕЛ, %			ОФВ1, %			ДЗМВ, %		
	r	p ₁	p ₂	r	p ₁	p ₂	r	p ₁	p ₂	r	p ₁	p ₂
Вік, роки	0,022	0,875	НЗ	-0,022	0,877	НЗ	0,011	0,935	НЗ	-0,284	0,038*	0,309
Стать												
чоловіки – 1	0,109	0,431	НЗ	0,176	0,204	НЗ	0,272	0,047*	0,099	0,167	0,229	НЗ
жінки – 0												
Дистанція 6-ХТ, м	0,276	0,050*	0,52	0,324	0,02*	0,278	0,207	0,146	НЗ	0,338	0,015*	0,257
Гемоглобін, г/л	-0,035	0,801	НЗ	-0,021	0,881	НЗ	-0,071	0,611	НЗ	0,251	0,070	НЗ
N-КМНУП, пг/мл	-0,041	0,770	НЗ	-0,028	0,841	НЗ	0,018	0,901	НЗ	-0,166	0,235	НЗ
Площа ПП, см ²	-0,324	0,018*	0,04*	-0,337	0,014*	0,010*	-0,182	0,192	НЗ	0,083	0,556	НЗ
TAPSE, мм	-0,019	0,893	НЗ	-0,024	0,864	НЗ	-0,064	0,644	НЗ	0,187	0,175	НЗ
СТПШ, мм рт. ст.	-0,312	0,047*	0,125	-0,387	0,012*	0,605	-0,354	0,023*	0,754	0,184	0,249	НЗ
СерТПШ, мм рт. ст.	-0,300	0,057	НЗ	-0,343	0,028*	0,940	-0,356	0,022*	0,170	0,186	0,245	НЗ
ЗЛО, од. Вуда	-0,028	0,869	НЗ	-0,126	0,463	НЗ	-0,061	0,722	НЗ	-0,337	0,045*	0,113
SaO ₂ , %	0,035	0,828	НЗ	-0,015	0,925	НЗ	0,051	0,750	НЗ	0,454	0,003*	0,286
Наявність ВВС	-0,337	0,013*	0,139	-0,256	0,062	НЗ	-0,411	0,002*	0,001*	0,095	0,504	НЗ
Тест ANOVA	p = 0,011			p = 0,010			p = 0,003			p = 0,013		

* У таблиці представлено тільки показники, які мали статистично значущу кореляцію; p₁ – статистична значущість кореляційного зв'язку; p₂ – статистична значущість мультифакторного регресійного аналізу. ЖЕЛ – життєва ємність легень; ФЖЕЛ – форсована життєва ємність легень; ОФВ1 – об'єм форсованого видиху за 1 секунду; ДЗМВ – дифузійна здатність за монооксидом вуглецю; НЗ – не значущо; 6-ХТ – тест із 6-хвилинною ходьбою; N-КМНУП – N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид; ПП – праве передсердя; TAPSE – систолічна екскурсія площини кільця трикуспідального клапана; СТПШ – систолічний тиск у правому шлуночку; СерТПШ – середній тиск у правому шлуночку; ЗЛО – загальний легеневий опір; SaO₂ – насичення киснем артеріальної крові; ВВС – вроджена вада серця; ANOVA – аналіз варіант.

Таблиця 3
Клініко-демографічні параметри та показники, за якими статистично значущо відрізнялися підгрупи пацієнтів із легеневою гіпертензією залежно від величини дифузійної здатності легень (M±СКП або n, %)

Показник	ДЗМВ < 64 % (n = 27)	ДЗМВ ≥ 64 % (n = 29)	p
Вік, роки	49,8 ± 11,0	43,2 ± 12,4	0,053
ІМТ, кг/м ²	27,4 ± 5,8	27,7 ± 7,0	НД
Офісний САТ, мм рт. ст.	119,1 ± 13,8	118,4 ± 20,4	НД
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	77,5 ± 8,1	77,9 ± 14,8	НД
ЧСС за 1 хв	84,6 ± 13,9	82,7 ± 10,3	НД
Дистанція 6-ХТ	326,9 ± 120,8	423,9 ± 132,7	0,014
SaO ₂ , %	92,3 ± 6,6	95,4 ± 2,9	0,023
Гемоглобін, г/л	143,8 ± 21,0	159,3 ± 24,9	0,031
N-КМНУП, пг/мл	2047,9 ± 2071,3	911,3 ± 1104,9	0,012
ХОК, л/хв	4,7 ± 1,36	5,9 ± 2,76	0,056
СІ, л/хв/м ²	2,46 ± 0,75	3,13 ± 1,5	0,054
SaO ₂ стегова, %	91,8 ± 9,25	95,9 ± 2,04	0,032
TAPSE, мм	16,74 ± 4,7	20,2 ± 4,6	0,015
Жінки/чоловіки, n (%)	16 (64) / 9 (36)	22 (75,9) / 7 (24,1)	НД
Курці, n (%)	5 (20)	3 (10,3)	НД

M – середнє значення показника по вказаній групі; СКП – середньоквадратична похибка; ДЗЛМВ – дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю; ІМТ – індекс маси тіла; НЗ – не значущо; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця; 6-ХТ – тест із 6-хвилинною ходьбою; SaO₂ – насичення киснем артеріальної крові; N-КМНУП – N-кінцевий мозковий натрійуретичний пропептид; ХОК – хвилинний об'єм крові; СІ – серцевий індекс; TAPSE – систолічна екскурсія площини кільця трикуспідального клапана.

Таблиця 4

Кореляційно-регресійний аналіз для показника дифузійної здатності легень (1 – ДЗЛМВ < 64 %, 0 – ДЗЛМВ ≥ 64 %)

Показник	Аналіз за Spearman r, значущість	Регресійний багатofакторний аналіз β (ДІ), значущість
Вік, кг	0,24; p = 0,081	НЗ
Стать: жінки – 0, чоловіки – 1	-0,14; p = 0,34	НЗ
Гемоглобін, г/л	-0,31; p = 0,022	0,95 (0,90–0,99), p = 0,019
Дистанція 6-ХТ, м	-0,35; p = 0,012	НЗ
SaO ₂ , %	-0,29; p = 0,036	0,75 (0,58–0,95), p = 0,018
N-КМНУП, пг/мл	0,27; p = 0,048	НЗ
TAPSE, мм	-0,34; p = 0,012	0,75 (0,63–0,91), p = 0,004

ДЗЛМВ – дифузійна здатність легень за монооксидом вуглецю; 6-ХТ – тест із 6-хвилинною ходьбою; SaO₂ – насичення киснем артеріальної крові; N-КМНУП – N-кінцевий мозковий натріуретичний пропептид; TAPSE – систолічна екскурсія площини кільця трикуспідального клапана.

були розділені на дві підгрупи: ті, які мали ДЗЛМВ < 64 %, та ті, що мали ДЗЛМВ ≥ 64 %. Клініко-демографічні параметри та показники, за якими статистично значущо відрізнялися підгрупи, представлено в *табл. 3*. Так, пацієнти підгрупи з ЛГ та ДЗЛМВ < 64 % порівняно з ДЗЛМВ ≥ 64 % мали статистично значущо нижчі: дистанцію 6-ХТ (p = 0,014), TAPSE (p = 0,015), SaO₂ при пульсоксиметрії та прямому вимірюванню у крові (p = 0,023 та p = 0,032 відповідно), рівень гемоглобіну (p = 0,031). У них статистично значущо вищим був рівень N-КМНУП (p = 0,012) та вони були дещо старшими (p = 0,053). ХОК та СІ хоча і були суттєво нижчими, але різниця не досягнула статистичної значущості (p = 0,056 та p = 0,054 відповідно).

Кореляційний аналіз за Спірменом (*табл. 4*) показав, що наявність ДЗЛМВ < 64 % зворотно корелювала з рівнем гемоглобіну (r = -0,31, p = 0,022), дистанцією 6-ХТ (r = -0,35, p = 0,012), SaO₂ (r = -0,29, p = 0,036) та TAPSE (r = -0,34, p = 0,012) та прямо – з рівнем N-КМНУП (r = 0,27, p = 0,048). При проведенні багатofакторного регресійного аналізу незалежними предикторами зниженої ДЗЛМВ були рівень гемоглобіну (β = 0,95; довірчий інтервал (ДІ) 0,90–0,99), SaO₂ (β = 0,75; ДІ 0,58–0,95) та TAPSE (β = 0,75; ДІ 0,63–0,91).

Наше дослідження показало, що пацієнти з ЛГ мають статистично значущо гірші показники ФЗД та ДЗЛМВ, ніж здорові особи контрольної групи. Наявність ЛАГ-ВВС асоціювалася з найгіршими показниками ФЗД. У загальній популяції пацієнтів із ЛГ показники ФЗД, які характеризують можливості вдиху (ЖЄЛ, ФЖЄЛ), незалежно корелювали з площею ПП, а показники, що характеризують можливості

видиху (ОФВ1), – із наявністю ВВС. Зниження ДЗЛМВ (< 64 %) корелювало з рівнем гемоглобіну, SaO₂ та показниками, які характеризують функціональний стан пацієнта. Проте незалежними предикторами наявності низької ДЗЛМВ були знижені рівні гемоглобіну, SaO₂ та TAPSE.

Обговорення

Наше дослідження підтвердило результати інших спостережень, в яких показано, що в пацієнтів із ЛАГ та ХТЕЛГ може спостерігатися порушення ФЗД [10, 31, 32]. Є декілька пояснень цим порушенням. Перше, при ЛАГ є ознаки системного запалення, що може відігравати певну роль в ураженні дихальних шляхів [33]. Гістологічні дослідження демонструють, що при ЛАГ виявляється периваскулярне запалення з інфільтрацією прозапальними клітинами (Т-клітинами, В-клітинами та макрофагами). Окрім того, в пацієнтів із ЛАГ виявляли підвищений рівень різних інтерлейкінів та фактора некрозу клітин α [34, 35]. Ці клітини та сполуки, ймовірно, відіграють роль у ремоделюванні артерій, але вони можуть впливати і на дихальні шляхи [36]. Адже, перебуваючи в крові, вони легко потрапляють у дихальні шляхи через збільшення проникнення стінок судин. Це може викликати запалення стінок дихальних шляхів з їх обструкцією [9]. Друге, ендотелін-1 – це потужний вазоконстриктор, який є ключовим у ремоделюванні судини при ЛАГ, але він може викликати також і бронхоконстрикцію [37]. Його знаходили у вмісті, який був отриманий при бронхоальвеолярному лаважі, в пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень та у великій

кількості – при кістозному фіброзі. Третє, при ЛАГ спостерігається зниження продукції та вмісту оксиду азоту, який сприяє бронходилатації. Відповідно, брак оксиду азоту зменшує можливості розширення бронхів, особливо, у відповідь на фізичне навантаження. Четверте, згідно з рефлексом Ейлера – Лільєстранда відбувається спазмування бронхів при локальному погіршенні кровоплину в альвеолах для кращої вентиляції тих ділянок, які мають кращу перфузію.

Однак існують протилежні результати щодо порушення ФЗД у пацієнтів із ЛАГ. Навіть стверджується, що якщо функція дихальних шляхів порушена, то тоді така ЛГ має класифікуватися як пов'язана із захворюваннями легень [2, 5]. У дослідженні V. Arunthari та співавторів не спостерігалось кореляції між показниками ФЗД та гемодинаміки [38]. Деякі автори пояснюють розбіжності в результатах оцінки ФЗД при ЛАГ тим, що зазвичай дані порушення дихання спостерігаються в бронхах малого діаметра [9]. Тому в стані спокою вони можуть і не виявлятися при звичайній спірометрії, але при фізичному навантаженні це може погіршити ситуацію з диханням та сприяти зниженню толерантності до фізичного навантаження. Перспективними вважаються дослідження з оцінювання можливостей бронходилататорів поліпшувати цю симптоматику у хворих із ЛАГ або ХТЕЛГ.

У пацієнтів із ЛАГ-ВВС спостерігалися найгірші показники ФЗД, що збігається з результатами інших досліджень [9, 39]. Це пояснюється згаданими вище механізмами, але існують ще й додаткові фактори. Так, дуже часто в пацієнтів із ВВС спостерігається деформація грудної клітки та в анамнезі є часті респіраторні захворювання, зокрема хронічні. Саме тому, мабуть, і спостерігалась статистично значуща й незалежна кореляція ОВФ1 із наявністю ВВС. За даними літератури, рестриктивні порушення дихальної функції в таких пацієнтів також можуть бути зумовлені перенесеними кардіохірургічними втручаннями [10], але жоден із обстежених нами пацієнтів не мав у анамнезі хірургічної корекції вади.

Не зовсім зрозумілою залишається виявлена нами незалежна кореляція між ЖЄЛ та розміром ПП. Збільшення площі ПП може залежати від ступеня підвищення тиску в ЛА, розміру та варіанта внутрішньосерцевого шунта, ступеня та характеру недостатності тристулкового клапана тощо. Необхідні подальші дослідження для інтерпретації отриманих даних.

Зниження ДЗЛМВ рано чи пізно спостерігалось у всіх пацієнтів із ЛГ. Це зумовлено сукупністю різних механізмів: ремодельованням артерій малого діаметра та їх мікротромбуванням зі звуженням або обструкцією, дисфункцією ендотелію капілярів зі зміною проникності і розвитком набряку, формуванням пульмо-бронхіальних шунтів, наявністю внутрішньосерцевих шунтів. Найгірші показники спостерігалися при ХТЕЛГ, що загалом зіставне з результатами раніше проведених досліджень за участю пацієнтів цієї групи ЛГ [10]. Це пояснюється більш вираженими порушеннями кровопостачання внаслідок обструкції легневих судин тромботичними масами. У нашому дослідженні пацієнти з ДЗЛМВ < 64 % порівняно з ДЗЛМВ ≥ 64 % мали статистично значущо гірший функціональний стан (менша дистанція 6-ХТ, більший рівень N-КМНУП, менша SaO₂) та гірший показник функції ПШ (TAPSE). Також, як і слід було очікувати, хворі з низькою ДЗЛМВ мали нижчий рівень гемоглобіну, адже рівень гемоглобіну визначає кількість кисню, що потрапляє в еритроцити. Окрім того, в них спостерігалась тенденція до нижчих ХОК та СІ. Пацієнти були дещо старшими.

Кореляційний аналіз за Спірменом показав, що низька ДЗЛМВ (< 64 %) статистично значущо зворотно корелювала з рівнем гемоглобіну, дистанцією 6-ХТ, SaO₂ та TAPSE, але прямо асоціювалася з рівнем N-КМНУП. Ці дані узгоджуються з результатами інших спостережень. Так, у дослідженні M. Szturmowicz і співавторів спостерігалась кореляція ДЗЛМВ < 55 % з віком, чоловічою статтю, функціональним класом та коротшою дистанцією 6-ХТ [25]. Попри те, що в основі патогенезу зниження дифузійної здатності легень лежить порушення гемодинаміки, ми не виявили статистично значущих кореляційних зв'язків між параметрами, отриманими при КПС, та ДЗЛМВ. В іншому дослідженні V. Arunthari і співавторів також не спостерігали цієї кореляції [38]. Автори пояснювали це обмеженням дослідження, коли оцінка функції дихання та КПС проводилася в різні дні та тим, що вони обстежували тяжку категорію пацієнтів із супутньою патологією. При проведенні багатофакторного регресійного аналізу незалежним предиктором зниженої ДЗЛМВ разом із рівнями гемоглобіну та SaO₂ був TAPSE, який відображає функцію ПШ і є, можливо, показником, який не так динамічно змінюється, як ХОК або ОЛС.

Додатковим фактором, який міг вплинути на зниження ДЗЛМВ, є куріння, яке викликає специфічне ураження легень, що може не проявляти себе клінічно, але викликає суттєве погіршення газообміну. Куріння, а також вплив токсичних хімічних факторів, згідно з припущеннями деяких дослідників, можуть бути причиною так званого «зникаючого» легеневого капілярного синдрому [40], який через потовщення чи іншу патологічну видозміну альвеоло-капілярної мембрани може спричинити зниження ДЗМВ. Але частка курців у нашому дослідженні становила лише 12,3 %. І до того ж групи із ДЗЛМВ < або \geq 64 % статистично значущо не відрізнялися за частотою пацієнтів, які мали в анамнезі куріння.

Висновки

1. Усі досліджувані форми легеневої гіпертензії за відсутності попередньо діагностованого захворювання легень мали статистично значущо нижчі показники функції зовнішнього дихання та дифузійної здатності легень

для монооксиду вуглецю порівняно зі здоровими особами. Серед усіх пацієнтів із легеневою гіпертензією статистично значущо гірші показники функції зовнішнього дихання мали пацієнти з легеневою гіпертензією у поєднанні із вродженою вадою серця.

2. У загальній популяції пацієнтів із легеневою гіпертензією показники функції зовнішнього дихання, які характеризують можливості вдиху (ЖЄЛ, ФЖЄЛ), незалежно корелювали з площею правого передсердя, а показники, що характеризують можливості видиху (ОФВ1), – із наявністю вродженої вади серця.

3. Дифузійна здатність за монооксидом вуглецю < 64 % асоціювалася з нижчими рівнями гемоглобіну і SaO_2 та гіршими показниками, які характеризують функціональний стан пацієнта. Проте незалежними предикторами наявності низької дифузійної здатності за монооксидом вуглецю були знижені рівні гемоглобіну, насичення артеріальної крові киснем та екскурсія кільця трикуспідального клапана.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Г.Р., Ю.С.; збір матеріалу – С.П., О.Т., С.К., Г.Р.; статистичне опрацювання даних, огляд літератури – С.П., Г.Р., О.Т.; написання статті – С.П., Г.Р.

Література

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2022 Aug 26;43(38). <http://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Amer Coll Cardiol*. 2003 Mar;41(6):1028-35. [http://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02964-9](http://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02964-9).
- Horn M, Ries A, Neveu C, Moser K. Restrictive Ventilatory Pattern in Precapillary Pulmonary Hypertension. *Amer Rev Resp Dis*. 1983 Jul;128(1):163-5. <http://doi.org/10.1164/arrd.1983.128.1.163>.
- Jing Z-C, Xu X-Q, Badesch DB, Jiang X, Wu Y, Liu J-M, et al. Pulmonary function testing in patients with pulmonary arterial hypertension. *Respir Med [Internet]*. 2009;103(8):1136-42. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.03.009>
- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med [Internet]*. 1987;107(2):216-23. Available from: <http://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
- Burke CM, Glanville AR, Morris AJ, Rubin D, Harvey JA, Theodore J, et al. Pulmonary function in advanced pulmonary hypertension. *Thorax*. 1987 Feb 1;42(2):131-5. <http://doi.org/10.1136/thx.42.2.131>.
- D'Alonzo GE, Bower JS, Dantzker DR. clinical investigations. *Chest*. 1984 Apr;85(4):457-61. <http://doi.org/10.1378/chest.85.4.457>.
- Meyer FJ. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002 Jun 1;57(6):473-6. <http://doi.org/10.1136/thorax.57.6.473>.
- Low AT, Medford ARL, Millar AB, Tulloh RMR. Lung function in pulmonary hypertension. *Respir Med*. 2015 Oct;109(10):1244-9. <http://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.05.022>.
- Kwi Young Kang, Chan Hong Jeon, Sung Jae Choi, Bo Young Yoon, Chan Bum Choi, Chang Hoon Lee, et al. Survival and prognostic factors in patients with connective tissue disease-associated pulmonary hypertension diagnosed by echocardiography: results from a Korean nationwide registry. *Intern J Rheumatic Dis*. 2015 Jul 27;20(9):1227-36. <http://doi.org/10.1111/1756-185X.12645>.
- Blanquez-Nadal M, Piliero N, Guillien A, Doutreleau S, Salvat M, Thony F, et al. Exercise hyperventilation and pulmonary gas exchange in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Effects of balloon pulmonary angioplasty. *J Heart and Lung Transplantation*. 2021 Sep. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2021.09.009>.
- Broberg CS, Van Woerkom RC, Swallow E, Dimopoulos K, Diller G-P, Allada G, et al. Lung function and gas exchange in Eisenmenger syndrome and their impact on exercise capacity and survival. *Int J Cardiol [Internet]*. 2014;171(1):73-7. Available from: <http://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.11.047>.
- Moreno-Macías H, Dockery DW, Schwartz J, Gold DR, Laird NM, Sienna-Monge JJ, et al. Ozone exposure, vitamin C intake, and genetic susceptibility of asthmatic children in Mexico City: a cohort study. *Respiratory Research*. 2013 Jan 1;14(1):14-4.

- <http://doi.org/10.1186/1465-9921-14-14>.
14. Hughes JMB, Pride NB. In defence of the carbon monoxide transfer coefficient KCO (TLVA). *European Respiratory Journal*. 2001 Feb 1;17(2):168–74. <http://doi.org/10.1183/09031936.01.17201680>.
 15. Hyatt RE, Scanlon PD, Nakamura M. *Interpretation of Pulmonary Function Tests*. Lippincott Williams & Wilkins; 2014; p. 41.
 16. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Annals of the Rheumatic Diseases* [Internet]. 2014 Jul 1;73(7):1340–9. Available from: <https://ard.bmj.com/content/73/7/1340> <http://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301>.
 17. Allanore Y, Borderie D, Avouac J, Zerkak D, Meune C, Hachulla E, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2007;58(1):284–91. <http://doi.org/10.1002/art.23187>.
 18. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, et al. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: Pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2013;65(12):3194–201. Available from: <http://doi.org/10.1002/art.38172>.
 19. Chandra S, Shah SJ, Thenappan T, Archer SL, Rich S, Gomberg-Maitland M. Carbon monoxide diffusing capacity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2010 Feb;29(2):181–7. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2009.07.005>.
 20. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IAH, Boonstra A, Groepenhoff H, et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *European Respiratory Journal*. 2013 Aug 15;42(6):1575–85. <http://doi.org/10.1183/09031936.00184412>.
 21. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, et al. The REVEAL Registry Risk Score Calculator in Patients Newly Diagnosed With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012 Feb;141(2):354–62. <http://doi.org/10.1378/chest.11-0676>.
 22. Benza RL, Farber HW, Frost A, Hossein-Ardeschir Ghofrani, Gómez-Sánchez MA, Langleben D, et al. REVEAL risk scores applied to riociguat-treated patients in PATENT-2: Impact of changes in risk score on survival. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2018 Apr 1;37(4):513–9. <http://doi.org/10.1016/j.healun.2017.11.006>.
 23. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Elliott CG, Farber HW, Foreman AJ, Frost AE, et al. Predicting Survival in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2019 Aug;156(2):323–37. <http://doi.org/10.1016/j.chest.2019.02.004>.
 24. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: Results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2006;173(9):1023–30. Available from: <http://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668oc>.
 25. Szturmowicz M, Kacprzak A, Franczuk M, Burakowska B, Kurzyna M, Fijałkowska A, et al. Low DLCO in idiopathic pulmonary arterial hypertension - clinical correlates and prognostic significance. *Pneumonol Alergol Pol* [Internet]. 2016;84(2):87–94. Available from: <http://doi.org/10.5603/PIAP.2016.0006>.
 26. Garcia AR, Blanco I, Ramon L, Pérez-Sagredo J, Guerra-Ramos FJ, Martín-Ontiyuelo C, et al. Predictors of the response to phosphodiesterase-5 inhibitors in pulmonary arterial hypertension: an analysis of the Spanish registry. *Respir Res* [Internet]. 2023;24(1):223. Available from: <http://doi.org/10.1186/s12931-023-02531-1>.
 27. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2019;53(1):1801904. Available from: <http://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>.
 28. Unifikovanyi klinichniy protokol ekstrenoi, pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) "Leheneva hipertenziiia u doroslykh" zatverdzhenyi nakazom Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy vid 21 chervnia 2016 roku №614. [Ukrainian] Available from: <https://moz.gov.ua/uk/nakazi-moz>.
 29. American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002 Jul;166(1):111–7. <http://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>.
 30. Modi P, Goldin J, Cascella M. Diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32310609/>.
 31. Meyer FJ. Peripheral airway obstruction in primary pulmonary hypertension. *Thorax*. 2002 Jun 1;57(6):473–6. <http://doi.org/10.1136/thorax.57.6.473>.
 32. Yanagisawa A, Naito A, Jujo-Sanada T, Tanabe N, Ishida K, Matsumiya G, et al. Vascular involvement in chronic thromboembolic pulmonary hypertension is associated with spirometry obstructive impairment. *BMC Pulmonary Medicine*. 2021 Dec;21(1). <http://doi.org/10.1186/s12890-021-01779-x>.
 33. Price LC, Wort SJ, Perros F, Dorfman P, Huertas A, Montani D, et al. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2012 Jan;141(1):210–21. <http://doi.org/10.1378/chest.11-0793>.
 34. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995;151(5):1628–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.151.5.7735624>.
 35. Soon E, Holmes AM, Treacy CM, Doughty NJ, Southgate L, Machado RD, et al. Elevated Levels of Inflammatory Cytokines Predict Survival in Idiopathic and Familial Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation*. 2010 Aug 31;122(9):920–7. <http://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933762>.
 36. Schober A, Zerneck A. Chemokines in vascular remodeling. *Thromb Haemost*. 2007;97(5):730–7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17479183/>.
 37. Nally JE, McCall R, Young LC, Wakelam MJO, Thomson NC, McGrath JC. Mechanical and biochemical responses to endothelin-1 and endothelin-3 in human bronchi. *European Journal of Pharmacology Molecular Pharmacology*. 1994 Dec 1;288(1):53–60. [http://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90009-4](http://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90009-4).
 38. Arunthari V, Burger CD, Lee AS. Correlation of pulmonary function variables with hemodynamic measurements in patients with pulmonary arterial hypertension. *The Clinical Respiratory Journal*. 2010 Dec 15;5(1):35–43. <http://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2010.00188.x>.
 39. Hock J, Willinger L, Pozza RD, Ewert P, Hager A. Abnormalities in pulmonary function and volumes in patients with CHD: a systematic review. *Cardiology in the Young*. 2023 Jan 5;33(2):169–81. <http://doi.org/10.1017/S1047951122004103>.
 40. Hoepfer MM, Vonk-Noordegraaf A. Is there a vanishing pulmonary capillary syndrome? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017 Sep 1;5(9):676–8. [http://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30291-6](http://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30291-6).

S.O. Progonov¹, O.O. Torbas¹, S.M. Kushnir¹, Yu.M. Sirenko², G.D. Radchenko¹

¹ National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine»
of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Pulmonary function and lung diffusion capacity in patients with different forms of pulmonary hypertension

ОРИГІНАЛЬНІ
ДОСЛІДЖЕННЯ

The aim – to compare pulmonary function test (PFT) results and diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO) in patients with various forms of pulmonary arterial hypertension (PAH), chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) and healthy individuals; to establish correlations between PFT, DLCO and parameters used to stratify the risk of death in pulmonary hypertension (PH).

Materials and methods. 74 patients were included: 18 with idiopathic PAH (IPAH), 15 with PAH associated with congenital heart defects (PAH-CHD), 21 with CTEPH and 20 healthy persons (control group). All participants underwent an assessment of PFT (vital capacity (VC), forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume during one second (FEV1), peak expiratory velocity (PEV), maximum expiratory flow (MEF) 75, MEF-50, MEF-25) and measurement of DLCO. For all PH patients the standard examinations were provided, including N-terminal brain natriuretic peptide (NT-proBNP) assessment and right heart catheterization.

Results. Patients of all PH groups had significantly lower parameters of PFT and DLCO, compared to the control group. The most pronounced and reliable decrease in PFT was observed among patients with PAH-CHD. The lowest DLCO was observed in CTEPH group. PH patients with DLCO < 64 %, compared with DLCO ≥ 64 %, had significantly lower distance of the 6-minute walk test (6MWT) ($p = 0.014$), TAPSE ($p = 0.015$), SpO₂ during pulse oximetry and direct measurement ($p = 0.023$ and 0.032 , respectively), hemoglobin level ($p = 0.031$). They had a significantly higher level of NT-proBNP ($p = 0.012$) and they were somewhat older ($p = 0.053$). DLCO < 64 % correlated with hemoglobin level ($r = -0.31$, $p = 0.022$), 6MWT distance ($r = -0.35$, $p = 0.012$), SpO₂ ($r = -0.29$, $p = 0.036$), TAPSE ($r = -0.34$, $p = 0.012$) and NT-proBNP ($r = 0.27$, $p = 0.048$). Independent predictors of reduced DLCO were hemoglobin level ($\beta = 0.95$, CI 0.90-0.99), SpO₂ ($\beta = 0.75$, CI 0.58-0.95) and TAPSE ($\beta = 0.75$, CI 0.63-0.91).

Conclusions. Parameters of PFT and DLCO were significantly lower in patients of all PH groups compared to the healthy individuals. Patients with PAH-CHD had significantly worse PFT parameters. In the general population of patients with PH, PFT indicators, which characterize inspiratory capabilities, were independently correlated with the area of the right atrium. The reduced DLCO (< 64 %) correlated with the level of hemoglobin, SpO₂ and indicators of the patient functional state. However, low levels of hemoglobin, SpO₂, and TAPSE were independent predictors of low DLCO.

Key words: pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary functional test, spirometry, diffusion capacity of the lungs for carbon monoxide.