

# Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму

А.М. Алеевская<sup>1</sup>, О.Н. Выборов<sup>1</sup>, В.В. Грамович<sup>1</sup>, Т.В. Мартынюк<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) является частым осложнением заболеваний левых отделов сердца. У ряда больных кроме пассивного повышения давления в венозном русле малого круга кровообращения, приводящего к повышению среднего давления в легочной артерии, могут быть обнаружены признаки прекапиллярной ЛГ. С 2013 г. выделен ассоциированный с более неблагоприятным прогнозом и высокой смертностью гемодинамический подтип ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца – комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, заболевания левых отделов сердца, комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная легочная гипертензия, изолированная посткапиллярная легочная гипертензия.

**Для цитирования:** Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму. *Терапевтический архив.* 2020; 92 (9): 54–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000450

## Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension

A.M. Aleevskaya<sup>1</sup>, O.N. Vyborov<sup>1</sup>, V.V. Gramovich<sup>1</sup>, T.V. Martynyuk<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Pulmonary hypertension (PH) is a common complication of left heart diseases. In addition to a passive increase of pressure in the venous bed of the pulmonary circulation, leading to an increase of mean pulmonary pressure, signs of precapillary PH could be detected in some patients. Since 2013, a hemodynamic subtype of PH due to left heart diseases – combined post/precapillary PH has been identified, with a more unfavorable prognosis and high mortality.

**Keywords:** pulmonary hypertension, left heart diseases, combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension, isolated postcapillary pulmonary hypertension.

**For citation:** Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynyuk T.V. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (9): 54–62. DOI: 10.26442/00403660.2020.09.000450

АГ – артериальная гипертензия  
АРЭ – антагонист рецептора эндотелина  
ДГД – диастолический градиент давления  
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии  
ДЛА – давление в легочной артерии  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИПЛГ – изолированная посткапиллярная легочная гипертензия  
КДД – конечное диастолическое давление  
КПОС – катетеризации правых отделов сердца  
ЛГ – легочная гипертензия  
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия  
ЛЖ – левый желудочек  
ЛНПГ – левая ножка пучка Гиса  
ЛП – левое предсердие  
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление  
МРТ – магнитно-резонансная томография  
ПЖ – правый желудочек  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование

СД – сахарный диабет  
ср.ДЛА – среднее давление в легочной артерии  
ТЛГ – транслегочный градиент  
ФВ – фракция выброса  
ФК – функциональный класс  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХСН-нФВ – хроническая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса  
ХСН-сФВ – хроническая сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса  
ЭКГ – электрокардиография  
ЭТ – эндотелин  
ЭхоКГ – эхокардиография  
NO – оксид азота  
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида  
NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская ассоциация сердца

## Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА) >

25 мм рт. ст. по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое [1].

Наиболее частой причиной ЛГ является патология левых отделов сердца, а именно хроническая сердечная недостаточность (ХСН) со сниженной (ХСН-нФВ) или сохранной фрак-

цией выброса (ХСН-сФВ) левого желудочка (ЛЖ) [3–6]. Часто ЛГ рассматривается в качестве «симптома» заболеваний левых отделов, ухудшает предшествующую клиническую симптоматику, способствует снижению толерантности больных к физическим нагрузкам, негативно влияет на прогноз [1, 4].

На протяжении длительного времени к диагностическим критериям прекапиллярной ЛГ относили ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) $\leq$ 15 мм рт. ст. [4, 5]. По итогам VI Всемирного симпозиума по ЛГ критерии диагностики прекапиллярной ЛГ дополнены таким гемодинамическим параметром, как повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) $>$ 3 Ед. Вуда [2].

Посткапиллярная ЛГ формируется при повышении давления в левом предсердии (ЛП) вследствие патологии левых отделов сердца (2-я группа в соответствии с современной клинической классификацией ЛГ). Возрастающее давление в ЛП приводит к пассивному увеличению давления в венозном русле малого круга кровообращения и повышению ср.ДЛА.

В настоящее время гемодинамические критерии посткапиллярной ЛГ включают сочетание следующих параметров, полученных по результатам КПОС: ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст. [3–5].

В течение ряда лет для обозначения ЛГ, сочетающей критерии как прекапиллярной, так и посткапиллярной форм, использовался термин «диспропорциональная ЛГ» (out-of-proportion pulmonary hypertension). Однако в последующем от него отказались в связи с отсутствием точных диагностических критериев [3]. В 2013 г. на Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце впервые предложен термин «комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ» [6]. Указанный гемодинамический тип ЛГ получил в последующем отражение в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. [4].

В настоящее время на основании классификации, утвержденной по итогам VI Всемирного симпозиума по ЛГ, выделяют два гемодинамических типа ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (2-я группа в клинической классификации): изолированная посткапиллярная ЛГ (ИПЛГ) и комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ. К гемодинамическим критериям ИПЛГ относят повышение ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст., ЛСС $\leq$ 3 Ед. Вуда по данным КПОС в покое. Для комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ характерны повышение ср.ДЛА $\geq$ 25 мм рт. ст., увеличение ДЗЛА $>$ 15 мм рт. ст., ЛСС $>$ 3 Ед. Вуда по данным КПОС в покое (рис. 1) [2].

### Патофизиологические механизмы формирования ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

В основе формирования ЛГ при патологии левых отделов сердца лежит повышение конечного диастолического

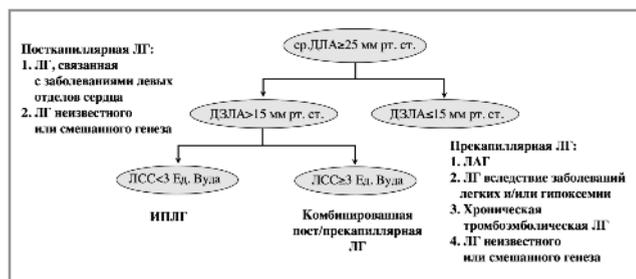


Рис. 1. Гемодинамические критерии ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

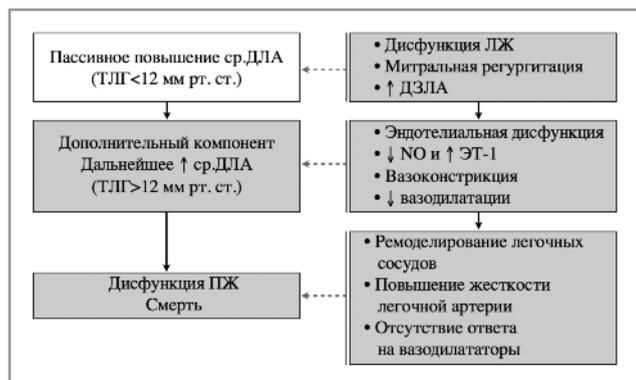


Рис. 2. Патофизиологические механизмы формирования ЛГ вследствие патологии левых камер сердца.

давления (КДД) ЛЖ с последующим увеличением давления в ЛП. Высокое давление в ЛП пассивно передается в венозное русло малого круга кровообращения и приводит к возрастанию ДЗЛА и формированию посткапиллярной ЛГ (рис. 2). У ряда больных с патологией левых отделов сердца длительное повышение ДЛА способствует активации биологически активных субстанций и ремоделированию легочного артериального русла. Выраженные гистопатологические изменения в сосудах малого круга кровообращения приводят к развитию прекапиллярного компонента ЛГ. Еще в 1958 г. Р. Wood, изучая особенности повышения давления в системе легочной артерии у пациентов с митральным стенозом, выделил две формы ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца – активную и пассивную [7]. Активная форма ЛГ наблюдалась у 28% больных с митральным стенозом и проявлялась повышением ЛСС и ср.ДЛА непропорционально нарастанию давления в ЛП.

При гистологическом исследовании сосудов малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца выявлены утолщение альвеолярно-капиллярных мембран и их фиброзные изменения, гипертрофия и фиброз интимы венул. При присоединении прекапиллярного компонента у больных ЛГ 2-й группы обнаруживаются утолщение интимы и гипертрофия меди легочных артерий, а также микротромбы (рис. 3, см. на цветной вклейке).

Длительное повышение давления в сосудах малого круга кровообращения приводит к нарушению функционирования

Сведения об авторах:

Выборов Олег Николаевич – к.м.н., науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0002-8181-2144

Грамович Владимир Владимирович – к.м.н., ст. науч. сотр. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». ORCID: 0000-0003-3292-0912

Мартынюк Тамара Витальевна – д.м.н., рук. отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии», проф. каф. кардиологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-9022-8097

Контактная информация:

Алеевская Анна Магомедовна – клинический ординатор отд. легочной гипертензии и заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ кардиологии». Тел.: +7(495)414-51-28, +7(495)414-68-02; e-mail: aaleevskaya@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6899-3481.

ряда патологических сигнальных путей, повышению уровня эндотелина (ЭТ)-1, снижению уровня оксида азота (NO) и формированию эндотелиальной дисфункции, вазоконстрикции и ремоделирования легочных сосудов [8].

Повышение ЛСС при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца развивается в связи с нарушением тонуса сосудов и их структурным ремоделированием. Повышение тонуса сосудов является следствием нарушения релаксации за счет дисфункции эндотелия с нарушением продукции NO и ЭТ-1 [9, 10]. Нарушение соотношения вазоактивных медиаторов имеет важное значение при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Уровень NO определяет базальный тонус легочных сосудов и их способность к дилатации при воздействии эндотелийзависимых стимулов. У больных ЛГ на фоне сердечной недостаточности отмечены повышенная экспрессия ЭТ-1 в легочном сосудистом эндотелии и повышенный его уровень в плазме крови [11]. Степень повышения ЭТ-1 являлась предиктором смертности у этой категории больных [12]. Прогрессирование легочной васкулопатии способствует перегрузке правых отделов сердца. В результате прогрессирования систолической и диастолической дисфункции правого желудочка (ПЖ) развиваются застойные явления по большому кругу кровообращения [1].

### Эпидемиология и прогноз больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ

ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца считается самой распространенной формой ЛГ [4]. В настоящее время эпидемиологические данные не позволяют точно оценить распространенность ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, что связано с рядом причин [1]:

- 1) источником информации являются данные эпидемиологических исследований в популяции больных с ХСН;
- 2) диагностика ЛГ основывается на результатах эхокардиографии (ЭхоКГ);
- 3) популяции больных в эпидемиологических исследованиях гетерогенны по возрастным характеристикам, клинической симптоматике, ФВ ЛЖ;
- 4) в большинстве случаев, за редким исключением, больным не проводится КПОС для оценки ДЛА и давления в ЛП.

Распространенность ЛГ при ХСН возрастает по мере ухудшения функционального класса (ФК). Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН с нарушением систолической функции ЛЖ и почти у 70% больных с изолированной диастолической дисфункцией ЛЖ [1].

Ретроспективный анализ одноцентрового клинического исследования S. Rosenkranz и соавт., включавшего 1063 больных с ХСН и ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, позволил 12% пациентов отнести к комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [13].

Тяжесть ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца является важнейшим фактором, определяющим заболеваемость и смертность больных с недостаточностью кровообращения [1]. Смертность больных с бивентрикулярной ХСН в 2 раза выше по сравнению с больными с изолированной левожелудочковой сердечной недостаточностью [14].

Присоединение прекапиллярного компонента ЛГ у пациентов с патологией левых отделов сердца значительно ухудшает прогноз и выживаемость. Анализ регистра REVEAL показал, что продолжительность жизни пациентов с высоким ЛСС и повышением ДЗЛА > 19 мм рт. ст. на 2 года меньше, чем у пациентов с нормальным ДЗЛА [15].

В исследовании S. Caravita и соавт. включались пациенты с ИПЛГ и комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. Несмотря на сопоставимые значения сердечного индекса и ДЗЛА, нарушения гемодинамики малого круга кровообращения и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ выражены больше, чем у больных ИПЛГ. Выявлено, что ЛСС и диастолический градиент давления (ДГД) имеют линейную корреляцию с выраженностью дисфункции ПЖ. Кроме того, уровень N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) – независимый предиктор выживаемости у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. В исследовании показано, что выживаемость таких пациентов значительно ниже, чем при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), несмотря на фенотипические сходства [16].

В многочисленных работах продемонстрировано, что для больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ характерен более неблагоприятный прогноз в сравнении с ИПЛГ [13, 16, 17].

### Диагностика ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Диагностика ЛГ у пациентов с патологией левых отделов сердца представляет собой непростую задачу, поскольку в своем развитии заболевание претерпевает несколько последовательно сменяющихся периодов. Изначально формируются функциональные и анатомические нарушения в мелких легочных сосудах, которые постепенно прогрессируют и клинически не проявляются. В дальнейшем при значительном росте ДЛА манифестирует клиническая симптоматика [1].

На протяжении длительного времени предпринимались попытки выделить ключевой гемодинамический критерий, позволяющий точно определить присоединение прекапиллярного компонента и оценить прогноз у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. В 1970-х годах в ряде исследований продемонстрировано, что основным фактором, определяющим возрастание ЛСС у больных с исходно посткапиллярной ЛГ, является транслегочный градиент (ТЛГ), представляющий собой разницу между ср. ДЛА и ДЗЛА [18]. С течением времени значения ТЛГ как критерия прекапиллярного компонента ЛГ менялись. До 1970-х годов на основании результатов исследования J. Dalen и соавт. использовали значение ТЛГ > 10 мм рт. ст. [18], затем пограничное значение ТЛГ повысили до 12 мм рт. ст. [19]. С 2013 г. ТЛГ заменен на ДГД [20].

С 1970-х годов ДГД в сочетании с ЛСС, сердечным выбросом и уровнем системного артериального давления использовался для дифференциальной диагностики сердечных и легочных причин острой дыхательной недостаточности [21]. В работе R. Naeije и соавт., включавшей 3107 больных ЛГ 2-й группы, продемонстрировано, что выживаемость пациентов с сочетанным повышением ТЛГ и ДГД сопоставима с выживаемостью больных ЛАГ, не получавших терапии. В последующем доказано, что повышение ДГД > 7 мм рт. ст. является независимым предиктором смертности с высоким уровнем чувствительности и специфичности [22].

В 2013 г. G. Gerges и соавт. выявили, что у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ повышение ДГД ≥ 7 мм рт. ст. ассоциировано с более выраженным ремоделированием легочных сосудов и низкой выживаемостью [23]. Этот показатель в рекомендациях ESC/ERS 2015 г. указан в качестве диагностического критерия комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [4].

Таблица 1. Диагностические критерии, характерные для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Клинические признаки	ЭхоКГ-признаки	Другие признаки
Возраст старше 65 лет	Патология левых отделов сердца: • митральный/аортальный клапаны • ЛП>4,2 см • дисфункция ЛЖ • парадоксальное движение межжелудочковой перегородки • гипертрофия ЛЖ	ЭКГ: • признаки гипертрофии ЛЖ/ЛП • мерцание/трепетание предсердий • блокада ЛНПГ • патологический Q • отсутствие отклонения электрической оси сердца вправо
Симптомы ЛЖ-ХСН	Признаки повышения давления наполнения ЛЖ: • ↑ E/e • недостаточность митрального клапана >2-й степени	Рентгенография легких и другие визуализирующие методы: • линии Керли • отек легких • плевральный выпот • ↑ ЛП
СД Ожирение Метаболический синдром АГ ИБС Мерцательная аритмия	Отсутствие дисфункции ПЖ Отсутствие перикардального выпота	

Однако в настоящее время имеются данные, опровергающие высокую диагностическую ценность ДГД у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Так, в ретроспективном исследовании E. Tampakakis и соавт., включавшем пациентов с кардиомиопатией и комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ, продемонстрирована незначительная корреляция между ДГД и выживаемостью, тогда как высокие значения ЛСС ассоциированы с повышением смертности [17]. В 2018 г. опубликованы результаты работы M. Palazzini и соавт., показывающие, что ЛСС является более точным в сравнении с ДГД предиктором смертности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [24]. Вероятно, это и послужило поводом для пересмотра диагностических критериев комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ на VI Всемирном симпозиуме по ЛГ, по результатам которого ДГД заменен на ЛСС [2].

Инвазивная диагностика у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца кроме оценки гемодинамических параметров может включать проведение провокационных тестов. В настоящее время изучено влияние инфузии физиологического раствора на величину КДД в ЛЖ у здоровых добровольцев, которым внутривенно вводили до 1 л физиологического раствора в течение 6–8 мин. В результате наблюдалось возрастание ДЗЛА максимально до 33 мм рт. ст., но не выше 11 мм рт. ст. [25]. Среди больных с высокой вероятностью наличия диастолической дисфункции ЛЖ проба с водной нагрузкой с введением физиологического раствора в объеме 500 мл за 5 мин позволяла выявить больных с величиной ДЗЛА>15 мм рт. ст. [6]. Таким образом, в современных рекомендациях по ЛГ 2013 г. подчеркивается, что для оценки динамики ДЗЛА объем физиологического раствора не должен превышать 500 мл в течение 5 мин, поскольку инфузия большего объема жидкости может привести к повышению ДЛА у здоровых добровольцев. Методика полезна для выявления скрытой диастолической дисфункции ЛЖ. В настоящее время требуется стандартизация протоколов нагрузочной пробы для их внедрения в клиническую практику [26].

Для пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца характерен ряд фенотипических характеристик, позволяющих с высокой степенью вероятности предположить наличие ЛГ 2-й группы. Среди пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца преобладают лица старше

65 лет, имеющие широкий спектр коморбидной патологии, включающей сахарный диабет (СД), ожирение, метаболический синдром, артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС) и мерцательную аритмию. К диагностическим критериям ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца относят данные ЭхоКГ, свидетельствующие о патологии левых отделов сердца и повышении давления наполнения ЛЖ. Принимаются во внимание результаты электрокардиографии (ЭКГ), а именно признаки гипертрофии левых отделов сердца, отклонение электрической оси сердца влево, фибрилляция или трепетание предсердий, блокада левой ножки пучка Гиса (ЛНПГ), признаки очагово-рубцовых изменений миокарда ЛЖ (табл. 1).

Для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца характерны такие клинические признаки, как ортопноэ и пароксизмальная ночная одышка, не проявляющиеся при других формах ЛГ [27].

В последнее время все большее внимание уделяется вопросам дифференциальной диагностики ЛАГ в сочетании с коморбидностью (АГ, ИБС, СД, нарушения ритма сердца) и ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, в особенности ЛГ на фоне ХСН-сФВ.

По итогам второго Кельнского консенсуса для обозначения больных ЛАГ в сочетании с коморбидной патологией предложен термин «атипичная» ЛАГ. Фенотипически больные «атипичной» ЛАГ старше 65 лет и имеют профиль риска и коморбидность, как у пациентов с патологией левых отделов сердца. Выделяют 2 фенотипа «атипичной» ЛАГ – кардиальный и легочный. Кардиальный фенотип включает совокупность не менее 3 из следующих факторов риска: АГ, ИБС, СД, ожирение, дилатация ЛП и фибрилляция предсердий [28].

Несмотря на выделенный кардиальный фенотип «атипичной» ЛАГ, сочетание у больных ЛАГ и сопутствующих заболеваний, затрудняющих интерпретацию гемодинамических параметров, приводило к неправильной классификации ЛГ и выбору некорректной тактики лечения.

По результатам IV Всемирного симпозиума по ЛГ предложен трехступенчатый алгоритм дифференциальной диагностики ЛАГ и ЛГ вследствие патологии левых отделов, включая ЛГ у больных с ХСН-сФВ ЛЖ. Данный алгоритм включает следующие этапы [2]:

**Таблица 2. Предтестовая вероятность обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца**

Критерий	Вероятность ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца		
	высокая	промежуточная	низкая
Возраст	Старше 70 лет	60–70 лет	Моложе 60 лет
Ожирение, АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, СД	Более 2 факторов	1–2 фактора	Нет
Предшествующие кардиохирургические вмешательства*	Да	Нет	Нет
Фибрилляция предсердий	Постоянная	Пароксизмальная	Нет
Структурная патология левых отделов сердца	Присутствует	Отсутствует	Отсутствует
ЭКГ	Блокада ЛНПГ или гипертрофия ЛЖ	Умеренная гипертрофия ЛЖ	Норма или признаки перегрузки ПЖ
ЭхоКГ	Дилатация ЛП, митральная регургитация > 2-й степени	Нет дилатации ЛП, митральная регургитация < 2-й степени	Нет дилатации ЛП E/e' < 13
Спировелоэргометрия	Умеренное повышение $V_E/V_{CO_2}$ , EOV	Повышение $V_E/V_{CO_2}$ или EOV	Высокое $V_E/V_{CO_2}$ , нет EOV
МРТ сердца	ЛП/правое предсердие > 1		Нет патологии левых отделов сердца

\*Хирургические вмешательства на клапанах сердца, и/или на коронарных артериях, и/или нехирургические, включающие чрескожные вмешательства.

- выявление клинического фенотипа, характерного для больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- определение предтестовой (до проведения КПОС) вероятности выявления ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца;
- уточнение гемодинамических характеристик по данным КПОС.

На I этапе необходимо определить фенотипические характеристики, свойственные больным с патологией левых отделов сердца. В последующем крайне важное значение для определения дальнейшей тактики ведения имеет оценка вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. В основе разграничения больных с высокой, промежуточной и низкой вероятностью обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца лежат следующие критерии: возраст, наличие факторов риска (ожирение, СД, АГ, нарушение толерантности к глюкозе), предшествующие кардиохирургические вмешательства (в том числе эндоваскулярные), фибрилляция предсердий, структурная патология левых отделов сердца, а также ЭКГ, ЭхоКГ, спировелоэргометрия и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца (**табл. 2**) [2].

На основании дифференцировки больных по вероятности обнаружения ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца рассматривается вопрос о необходимости проведения инвазивной диагностики. Больным с промежуточной вероятностью и патологическими изменениями ПЖ по данным неинвазивной диагностики рекомендовано проведение КПОС. Пациентам с промежуточной вероятностью при отсутствии заболеваний ПЖ инвазивная диагностика может быть рассмотрена при наличии системных заболеваний соединительной ткани, факторов риска хронической тромбоэмболической ЛГ или необъяснимой одышке. Больным с высокой вероятностью выполнение КПОС не показано, рекомендовано лечение заболеваний левых отделов сердца, вызвавших развитие ЛГ (**рис. 4, см. на цветной вклейке**) [2].

Третий этап диагностического алгоритма включает проведение КПОС в экспертном центре с целью уточнения параметров легочной гемодинамики. Ключевое значение принадлежит определению ДЗЛА, поскольку на основании результатов его измерения и вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, оцененной на II этапе диагностики, представляется возможным классифицировать ЛГ и определить дальнейшую тактику ведения. При ДЗЛА 13–15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца исключена. При тех же показателях ДЗЛА и промежуточной или высокой предтестовой вероятности нельзя исключить ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако для подтверждения диагноза необходимо проведение провокационных тестов. На основании повышения ДЗЛА > 15 мм рт. ст. в сочетании с промежуточной или высокой предтестовой вероятностью подтверждается ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. При ДЗЛА > 15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности наиболее возможно наличие ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако рекомендуется оценить КДД в ЛЖ (**рис. 5, см. на цветной вклейке**) [2].

Дифференциальная диагностика между посткапиллярной ЛГ и «атипичной» ЛАГ имеет существенное значение в связи с невозможностью назначения ЛАГ-специфических препаратов больным ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

### **Лечение больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму**

В соответствии с действующими Европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. лечение больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца направлено на устранение основной причины развития ЛГ [2].

При формировании ЛГ на фоне приобретенного порока сердца необходимо рассмотреть возможность его хирургической коррекции. Наиболее выраженный эффект вплоть до нормализации ДЛА отмечен после оперативного лечения стеноза митрального клапана [29].

Наиболее частой причиной развития ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца является ХСН, в связи с чем назначение рациональной терапии по поводу сердечной недостаточности имеет приоритетное значение. Применение диуретиков, блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у этой группы больных способствует некоторому снижению величины ЛСС [30]. При ИПЛГ назначение диуретических препаратов приводит к значительному снижению ДЛА [6, 10]. У больных с ХСН с низкой ФВ ЛЖ имплантация приборов, улучшающих функцию ЛЖ, ассоциирована со снижением ДЛА без риска развития постимплантационной декомпенсации ПЖ [31]. В исследовании CHAMPION (The Long-Term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System) продемонстрирована взаимосвязь снижения ДЛА с уменьшением числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией ХСН [32, 33].

С целью существенного снижения ДЛА необходимо не только устранить спазм мелких легочных артерий и артериол, но и достичь реверсии структурной перестройки легочных сосудов с помощью легочных вазодилаторов, эффективность которых доказана при идиопатической ЛГ и других формах ЛАГ [27]. В настоящее время в Российской Федерации для патогенетической терапии ЛАГ используются следующие группы лекарственных средств: ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа, антагонисты рецепторов ЭТ (АРЭ), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, протаноиды.

Теоретическим обоснованием применения ЛАГ-специфических препаратов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца являются патогенетические особенности заболевания, а именно дисфункция эндотелия, активация системы ЭТ-1, нарушенная NO-зависимая дилатация легочных сосудов [11, 12, 34]. Однако результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) свидетельствуют о значительных ограничениях применения легочных вазодилаторов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

Результаты исследований с АРЭ и протаноидами продемонстрировали негативное влияние на течение ХСН в виде развития нежелательных явлений и повышения смертности в группах активной терапии. В РКИ REACH-1 (Research on Endothelin Antagonism in Chronic Heart Failure) изучалась эффективность бозентана у 370 больных с ХСН III–IV ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (New York Heart Association – NYHA) и ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . В связи с бессимптомным повышением уровня печеночных трансаминаз у больных, принимавших высокие дозировки бозентана, исследование досрочно прекращено [35]. Исследование ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure), включавшее больных с ХСН-нФВ IIIБ и IV стадии, которым проводилась терапия бозентаном в суточной дозе 250 мг, прекращено в связи с ухудшением течения ХСН, а также увеличением частоты госпитализаций по поводу декомпенсации в группе активной терапии [36]. В нескольких РКИ оценивались эффективность и безопасность использования селективного АРЭ дарузентана в лечении больных посткапиллярной ЛГ. В исследовании EARTH – Endothelin (A) Receptor Antagonist Trial in Heart Failure – дарузентан в разных режимах дозирования назначался больным с тяжелой ХСН-нФВ и целью оценки

влияния на заболеваемость и динамику индексов ЛЖ по данным МРТ сердца. Несмотря на тенденцию к увеличению сердечного выброса, достоверной динамики ДЗЛА и обратного ремоделирования ЛЖ не отмечено. Кроме того, к 6-му месяцу в группе активной терапии у 11,1% пациентов утяжелилось течение сердечной недостаточности, 4,7% больных умерли за период 24-недельного наблюдения [37]. По результатам РКИ HEAT – Heart Failure Endothelin (A) Receptor Blockade Trial – у 179 больных с ХСН III ФК (NYHA) на фоне 3-недельной терапии дарузентаном достоверной динамики ДЗЛА не отмечено [38].

Терапия протаноидами изучалась в исследовании FIRST (The Flolan International Randomized Survival Trial), включавшем 471 больного с тяжелой ХСН-нФВ III–IV ФК (NYHA), которые получали терапию эпопростенолом в виде инфузии со скоростью 4,0 нг/кг в минуту. Несмотря на увеличение сердечного индекса и снижение ДЗЛА, исследование досрочно прекращено в связи с повышением смертности в группе терапии эпопростенолом [39].

Назначение ингаляционного NO у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца способствовало некоторому повышению ДЗЛА за счет увеличения транслегочного градиента и возрастания преднагрузки на ЛЖ при сниженной его податливости, что приводило к развитию отека легких [40].

Силденафил, препарат из группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, обладает многочисленными сердечно-сосудистыми плейотропными эффектами, связанными с влиянием повышения циклического гуанозинмонофосфата, реализующего внутриклеточные эффекты мозгового натрийуретического пептида и NO [1, 42]. В исследовании RELAX (Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) 216 больных с ХСН-сФВ рандомизированы для получения силденафила в дозе 60 мг/сут и плацебо в течение 12 нед. Затем доза силденафила увеличивалась до 180 мг/сут в течение 12 нед. К 24-й неделе достоверных различий пикового потребления кислорода между группами не отмечено. В отношении вторичных конечных точек также не получено различий [42].

В нескольких клинических исследованиях с силденафилом у больных с ХСН-нФВ отмечались улучшение показателей легочной гемодинамики, повышение толерантности к физическим нагрузкам и пикового потребления кислорода [41, 43].

В исследовании SIOVAC (Sildenafil for Improving Outcomes after Valvular Correction) изучалась эффективность силденафила в дозе 40 мг 3 раза в день у больных ЛГ с резидуальной ЛГ после коррекции приобретенных клапанных пороков сердца. В группе активной терапии отмечались ухудшение клинического течения и увеличение смертности [44].

Эффективность стимулятора растворимой гуанилатциклазы риоцигуата изучалась в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании LEPHT (Left ventricular systolic dysfunction associated with Pulmonary Hypertension riociguat Trial). Больные ЛГ вследствие ХСН-нФВ рандомизированы для сравнения 3 режимов дозирования препарата (0,5, 1 и 2 мг трижды в день). К 16-й неделе наблюдения не зафиксировано достоверного снижения ср.ДЛА в сравнении с плацебо [45].

В РКИ DILATE-1 (Riociguat in Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Left Ventricular Diastolic Dysfunction) у больных ЛГ вследствие ХСН-сФВ на фоне однократного назначения риоцигуата в дозировках 0,5, 1 и 2 мг снижение ср.ДЛА через 6 ч после приема препарата недостоверно [46].

**Таблица 3. Рекомендации по лечению больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (IV Всемирный симпозиум по ЛГ)**

В настоящее время отсутствуют многоцентровые исследования, достоверно подтверждающие эффективность терапии ЛАГ-специфическими препаратами у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Необходимо учитывать профиль безопасности терапии:

- назначение силденафила больным ЛГ после коррекции клапанных пороков сердца ассоциировано с повышением риска клинического ухудшения и смертности
- назначение мацитентана больным комбинированной пре/посткапиллярной ЛГ вследствие сердечной недостаточности ассоциировано с повышением риска задержки жидкости в организме

На основании результатов исследования MELODY-1 необходимость новых клинических исследований продиктована выяснением роли ЛАГ-специфической терапии у больных ЛГ 2-й группы. Однако такие исследования должны включать только больных комбинированной пре/посткапиллярной ЛГ. Препаратами выбора рассматриваются лекарственные средства для лечения ХСН-сФВ. Конечными точками исследований должны быть оценка эффективности, переносимости терапии, а также влияние на гемодинамические показатели и функциональный статус больных

Тест на вазореактивность не рекомендуется пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, за исключением случаев комплексной оценки перед трансплантацией сердца

В последние годы представляют интерес клинические исследования, изучающие эффективность терапии у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ вследствие диастолической дисфункции ЛЖ. В проспективном многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании MELODY-1 [Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction] оценивалась эффективность мацитентана у больных ЛГ и ХСН-сФВ. К 12-й неделе в группе активной терапии наблюдалась задержка жидкости на 10% больше в сравнении с плацебо, а динамика ЛСС в группах являлась сопоставимой [47].

В настоящее время ожидаются результаты исследований SERENADE (Macitentan is an Effective and Safe Treatment for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Vascular Disease) и SOPRANO (Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation). В многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SERENADE (II фаза) заявлено включение больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ на фоне ХСН-сФВ. Первичной конечной точкой является динамика NT-proBNP к 24-й неделе лечения мацитентаном 10 мг/сут в сравнении с плацебо. Вторичные конечные точки включают госпитализацию по причине декомпенсации ХСН в течение 12 мес наблюдения и/или ДЗЛА/КДД ЛЖ > 15 мм рт. ст. в покое по данным КПОС в течение 6 мес после включения в исследование, повышение NT-proBNP, дисфункцию ПЖ [48].

В исследовании SOPRANO оценивались эффективность и переносимость терапии мацитентаном 10 мг/сут у больных комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ, которым имплантировалось вспомогательное устройство для поддержки ЛЖ (Left Ventricular Assist Device). Первичной конечной точкой обозначена динамика ЛСС к 12-й неделе лечения в сравнении с плацебо [49].

Таким образом, в настоящее время ни в одном многоцентровом исследовании не доказан положительный эффект терапии ЛАГ-специфическими препаратами у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, в том числе с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ. Кроме того, учитывая высокий риск развития отека легких, в современных клинических рекомендациях назначение патогенетической терапии ЛАГ пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца противопоказано. На VI Всемирном симпозиуме по ЛГ основное внимание акцентировано на безопасность лекарственной терапии, на этом основании на-

значение ЛАГ-специфических препаратов у больных ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца не показано (табл. 3) [2].

В настоящее время изучается эффективность фиксированной комбинации антагониста рецепторов ангиотензина валсартана и ингибитора неприлизина сакубитрила. Входящий в состав препарата сакубитрил ингибирует неприлизин, что способствует активации системы натрийуретических пептидов, а также приводит к регулированию концентрации веществ, участвующих в развитии вазоконстрикции, задержке натрия и патологическом ремоделировании сердца. В современных исследованиях продемонстрировано их участие в замедлении процессов прогрессирования ЛГ. В частности, увеличение активности натрийуретических пептидов при ЛГ способствует регрессу пролиферативных процессов в сосудистой стенке легочных артерий, дилатации легочных сосудов [50]. В свете изложенного представляется перспективным проводимое в настоящее время исследование PARENT (Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan)), в котором изучается эффективность фиксированной комбинации валсартана и сакубитрила у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ [51]. Первичными конечными точками являются изменение ср.ДЛА через 6 нед активной терапии, а также острое изменение ср.ДЛА через 3 ч после первого приема комбинации валсартана и сакубитрила. Мониторинг ср.ДЛА проводится с помощью устройства CardioMEMS, имплантируемого в дистальные отделы легочной артерии. Результаты исследования PARENT ожидаются в конце 2019 г.

## Заключение

Высокая распространенность ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца требует тщательного подхода к разграничению гемодинамических подтипов ЛГ 2-й группы с целью выбора правильной тактики ведения. Комбинированная пост/прекапиллярная ЛГ ассоциирована с крайне неблагоприятным прогнозом и низкой выживаемостью. Предикторы смертности у пациентов с комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ в течение последнего времени претерпели изменения, и до настоящего времени убедительные данные о значимости гемодинамических параметров не получены. Лечение комбинированной пост/прекапиллярной ЛГ изучалось в небольшом количестве исследований, однако убедительных данных в пользу положительного эффекта ЛАГ-специфических препаратов не получено. Необходим поиск новых препаратов

для лечения больных ЛГ 2-й группы. В настоящее время продолжают клинические исследования, результаты которых еще не опубликованы, но представляются перспективными и, вероятно, будут основой дальнейшего прогресса и усовершен-

ствования рекомендации по лечению пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

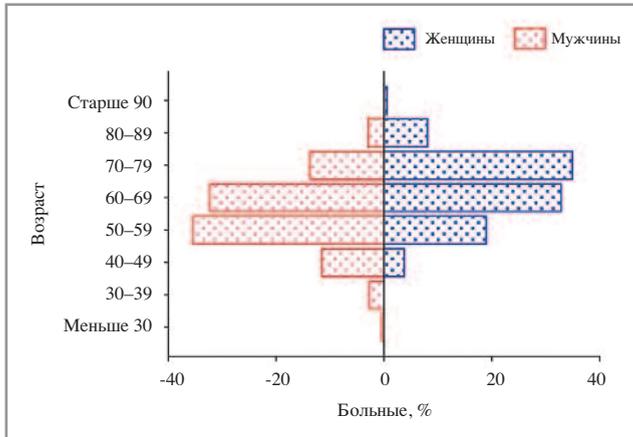
## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2018 [Martynuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow: Medical news Agency, 2018 (In Russ.)].
2. Vachiéry J-L, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53:1801-97. doi: 10.1183/13993003.01897-2018
3. Vachiéry JL, Adir Y, Barberà JA, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:100-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.033
4. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016; 37 (1): 67-119. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Евразийский кардиологический журнал*. 2020;1:78-122. [Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;1:78-122 (In Russ.)]. doi: 10.24411/2076-4766-2020-10002
6. Hoepfer M, Bogaard HJ, Condliffe R, et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(Suppl. 25):42-50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032
7. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Brit Heart J*. 1958;20(4):557-70. doi: 10.1136/hrt.20.4.557
8. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK, et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-36. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942
9. Porter TR, Taylor DO, Cysan A, et al. Endothelium-dependent pulmonary artery responses in chronic heart failure: influence of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1418-24.
10. Moraes DL, Colucci WS, Givertz MM. Secondary pulmonary hypertension in chronic heart failure: the role of the endothelium in pathophysiology and management. *Circulation*. 2000;102:1718-23. doi: 10.1161/01.cir.102.14.1718
11. Givertz MM, Colucci WS, LeJemtel TH, et al. Acute endothelin A receptor blockade causes selective pulmonary vasodilation in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;101:2922-7. doi: 10.1161/01.CIR.101.25.2922
12. Spieker LE, Mitrovic V, Noll G, et al. Acute hemodynamic and neurohumoral effects of selective ETA receptor blockade in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;101:2945-52. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00649-5
13. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37:942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512
14. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2005;24:170-7. doi: 10.1016/j.healun.2003.09.045
15. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: Insights from the REVEAL registry. *Chest*. 2013;143(1):185-95. doi: 10.1378/chest.11-1387 doi: 10.1378/chest.11-1387
16. Caravita S, Faini A, Carolino D'Araujo S, et al. Clinical phenotypes and outcomes of pulmonary hypertension due to left heart disease: Role of the pre-capillary component. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199164. doi: 10.1371/journal.pone.0199164
17. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail*. 2014;3(1):9-16. doi: 10.1016/j.jchf.2014.07.010
18. Dalen JE, Dexter L, Ockene IS, Carlson J. Precapillary pulmonary hypertension; its relationship to pulmonary venous hypertension. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 1975;86:207.
19. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/ AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. *Circulation*. 2009; 53(17): 573-619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004
20. Guazzi M, Borlaug BA. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Circulation*. 2012;126:975-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.085761
21. Stevens PM. Assessment of acute respiratory failure: cardiac versus pulmonary causes. *Chest*. 1975;67:1-2. doi: 10.1378/chest.67.1.1
22. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J*. 2013;41:217-23. doi: 10.1183/09031936.00074312
23. Gerges G, Gerges M, Lang MB, et al. Diastolic Pulmonary Vascular Pressure Gradient: A Predictor of Prognosis in "Out-of-Proportion" Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2013;143(3):758-66. doi: 10.1378/chest.12-1653
24. Palazzini M, Dardi F, Manes A, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: analysis of survival according to the haemodynamic classification of the 2015 ESC/ERS guidelines and insights for future changes. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:248-55. doi: 10.1002/ejhf.860
25. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD, et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation*. 2013;127:55-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302
26. Мартынюк Т.В. Общие принципы диагностики. Глава в монографии «Легочная гипертензия». Под ред. И.Е. Чазовой, Т.В. Мартынюк. М.: Практика, 2015; с. 103-55. [Martynuk TV. General principles of diagnostics. Chapter in the monograph "Pulmonary hypertension". In: Chazova IE, Martynuk TV. М.: Praktika, 2015; p. 103-55 (In Russ.)].
27. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца. Глава в монографии «Легочная гипертензия». Под ред. С.Н. Авдеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019; с. 290-319. [Martynuk TV. Pulmonary hypertension in diseases of the left heart. Chapter in the monograph "Pulmonary hypertension". In: SN. Avdeev. М.: GEOTAR-Media, 2019; p. 290-319 (In Russ.)].
28. Kovacs G, Dumitrescu D, Barner A, et al. Definition, clinical classification and initial diagnosis of pulmonary hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:11-9. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.08.083
29. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:230-68. doi: 10.1093/eurheartj/ehl428

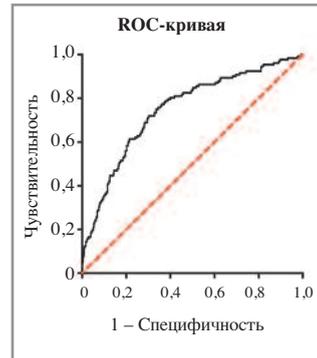
30. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847. doi: 10.1093/eurheartj/ehs104
31. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности [Federal Clinical Guidelines on diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure (In Russ.)]. <http://doctor.ru.org>
32. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al; for the CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery hemodynamic monitoring in chronic heart failure: A randomized controlled trial. *Lancet*. 2011;377:658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3
33. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014;7:935-44. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229
34. Katz SD, Balidemaj K, Homma S, et al. Acute type 5 phosphodiesterase inhibition with sildenafil enhances flow-mediated vasodilatation in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:845-51. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00790-7
35. Packer M, John JVM, Krum H, et al. Long-Term Effect of Endothelin Receptor Antagonism With Bosentan on the Morbidity and Mortality of Patients With Severe Chronic Heart Failure: Primary Results of the ENABLE Trials. *JACC: Heart Failure*. 2017;5(Issue 5):317-26. doi: 10.1016/j.jchf.2017.02.021
36. Kalra P, Moons JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol*. 2002;85:195-7. doi: 10.1016/s0167-5273(02)00182-1
37. Anand I, McMurray J, Cohn JN, et al. EARTH investigators. Long-term effects of darusentan on left-ventricular remodeling and clinical outcomes in the Endothelin A Receptor Antagonist Trial in Heart Failure (EARTH): randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:347-54. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16723-8
38. Lüscher TF, Enseleit F, Pacher R, et al. Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial. Hemodynamic and neurohumoral effects of selective endothelin A (ET(A)) receptor blockade in chronic heart failure: the Heart Failure ET(A) Receptor Blockade Trial (HEAT). *Circulation*. 2002;106:2666-72. doi: 10.1161/01.cir.0000038497.80095.e1
39. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J*. 1997;134:44-54.
40. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-side heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-59. doi: 10.1016/s0002-8703(97)70105-4
41. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2007;116:1555-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.716373
42. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation*. 2002;106:1097-103. doi: 10.1161/01.cir.0000027149.83473.b6
43. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2136-44. doi: 10.1016/j.jacc.2007.07.078
44. Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018;39:1255-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehx700
45. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension due to systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128:502-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458
46. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146:1274-85. doi: 10.1378/chest.14-0106
47. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hilthy H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51:1702589. doi: 10.1183/13993003.01886-2017
48. ClinicalTrials.gov. A Multi-center, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2b Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Macitentan in Subjects With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Pulmonary Vascular Disease (SERENADE). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03153111>. Date last updated: July, 2018.
49. ClinicalTrials.gov. A Prospective, Multicenter, Double blind, Randomized, Placebo-controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of Macitentan in Patients With Pulmonary Hypertension After Left Ventricular Assist Device Implantation (SOPRANO). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02554903>. Date last verified: February, 2018.
50. Karoor V, Oka M, Walchak SJ, et al. Neprilysin regulates pulmonary artery smooth muscle cell phenotype through a platelet-derived growth factor receptor-dependent mechanism. *Hypertension*. 2013;61(4):921-30. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.199588
51. Pulmonary Artery Pressure Reduction With ENTresto (Sacubitril/Valsartan) (PARENT). NCT02788656. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02788656>

Поступила 29.07.2019

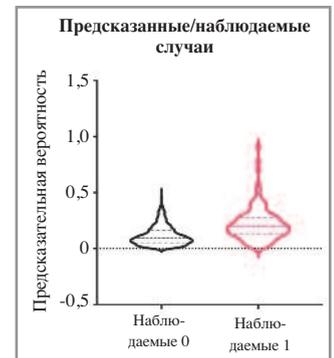
**К статье О.Ю. Мироновой и соавт. «Контраст-индуцированное острое повреждение почек у больных со стабильной ишемической болезнью сердца: важнейшие факторы риска и распространенность» (с. 44)**



**Рис. 1.** Популяционная пирамида.

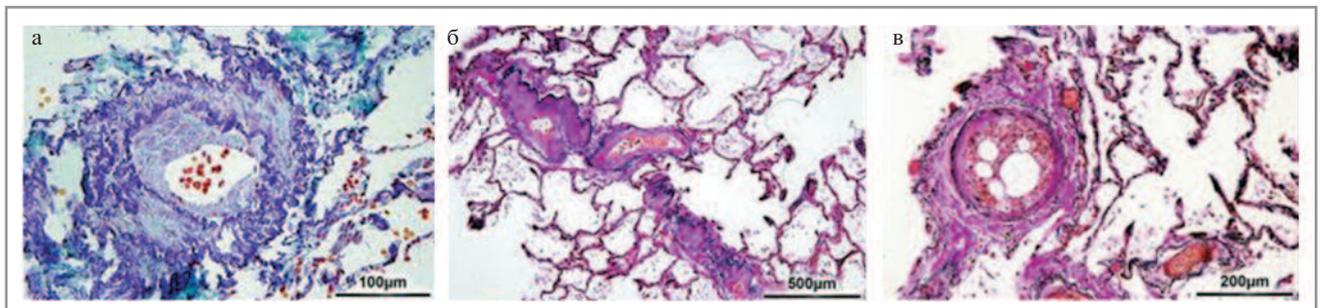


**Рис. 2.** ROC-кривая полученной логистической регрессионной модели.

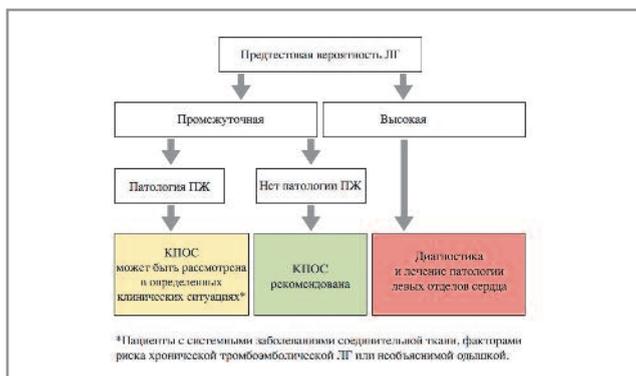


**Рис. 3.** Предсказанные и наблюдаемые случаи развития КИ-ОПП с использованием полученной логистической регрессионной модели.

**К статье А.М. Алеевской и соавт. «Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на комбинированную пост/прекапиллярную форму» (с. 54)**



**Рис. 3.** Гистопатологические изменения сосудов малого круга кровообращения при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: а – гипертрофия меди, пролиферативные изменения интимы и адвентиции дистальной легочной артерии; б – гипертрофия меди, пролиферативные изменения интимы и адвентиции дистальной легочной вены; в – реканализованный тромб в легочной артериоле.



**Рис. 4.** Алгоритм определения необходимости инвазивной диагностики у больных с вероятной ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца.



**Рис. 5.** Алгоритм диагностики ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца на основании данных КПОС и определения предтестовой вероятности.

\* Пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани, факторами риска хронической тромбоэмболической ЛГ или несываемой ооляжкой.