

Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор

Ляпина И. Н.¹, Теплова Ю. Е.¹, Мартынюк Т. В.²

Пациенты с легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, обычно характеризуются сложным коморбидным статусом и посткапиллярным компонентом ЛГ. Присутствие и идентификация комбинированного пост-/прекапиллярного компонента ЛГ у когорты пациентов с заболеванием левых отделов сердца отражается в виде более выраженных структурно-функциональных нарушений правого желудочка, обусловленных более высоким легочным сосудистым сопротивлением, что, в свою очередь, отражается в виде нарушения толерантности к физическим нагрузкам и наличием фенотипа ЛГ, схожего с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Обнаружение комбинированного компонента ЛГ имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов.

В обзоре представлены современные маркеры прогноза больных ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, которые могут быть использованы в клинической практике. Проанализированы результаты рандомизированных клинических исследований и пилотных работ, посвященных расширению терапевтических возможностей лечения пациентов ЛГ группы 2 с использованием в т.ч. препаратов ЛАГ-специфической терапии. Обсуждены перспективы лечения данной когорты пациентов.

Ключевые слова: легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, смешанная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия, маркеры прогноза, перспективы лечения.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Ляпина И. Н.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Теплова Ю. Е. — аспирант по специальности кардиология, лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0001-7549-8075, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: нет.

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

ДГД — диастолический градиент давления, ДИ — доверительный интервал, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДТ6МХ — дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, Ед Вуда — единицы Вуда, ЕОК — Европейское общество кардиологов, ЕРО — Европейское респираторное общество, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, BNP — мозговой натрийуретический пептид, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, FАС ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, Ме — медиана, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, PETCO₂ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, sLR11 — растворимый рецептор липопротеина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами, VE/VCO₂ slope — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

Рукопись получена 14.06.2022

Рецензия получена 13.11.2022

Принята к публикации 31.01.2023



Для цитирования: Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынюк Т. В. Детерминанты прогноза и тактика ведения пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца: систематический обзор. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1S):5115. doi:10.15829/1560-4071-2023-5115. EDN UKCWJA

Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review

Lyapina I. N.¹, Teplova Yu. E.¹, Martynyuk T. V.²

Patients with pulmonary hypertension (PH) associated with left heart disease usually have a complex comorbidity status and a postcapillary component of PH. The presence and identification of a combined post-/precapillary PH in a cohort of patients with left heart disease is reflected in the more pronounced structural and functional right ventricular changes due to higher pulmonary vascular resistance. Patients with combined post-/precapillary PH have reduced exercise tolerance and PH phenotype similar to pulmonary arterial hypertension. Detection of combined PH is critical as it may influence the prognosis and management of patients. This review presents modern prognosis markers for patients with PH due to left heart disease, which can be used in clinical practice. The results of randomized clinical trials and pilot studies on the expansion of treatment options in group 2 patients, including the use of PAH-specific agents, were analyzed. The prospects for the treatment of this cohort of patients are discussed.

Keywords: pulmonary hypertension due to left heart disease, combined post-/precapillary pulmonary hypertension, prognostic markers, treatment prospects.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;
²E. I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Teplova Yu. E. ORCID: 0000-0001-7549-8075, Martynyuk T. V. ORCID: none.

*Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 14.06.2022 Revision Received: 13.11.2022 Accepted: 31.01.2023

disease: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5115. doi:10.15829/1560-4071-2023-5115. EDN UKCWJA

For citation: Lyapina I.N., Teplova Yu.E., Martynyuk T.V. Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart

Ключевые моменты

- Представлены современные маркеры прогноза больных с легочной гипертензией, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, основанные на параметрах структурно-функционального состояния правого желудочка, гемодинамических и функциональных характеристиках, показателей комплексной оценки функции дыхания, биомаркеров крови, которые потенциально могут быть использованы в клинической практике.
- Продемонстрирован анализ результатов пилотных и рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности препаратов ЛАГ-специфической терапии для пациентов с легочной гипертензией на фоне патологии левых отделов сердца.

Key messages

- We presented modern prognosis markers for patients with pulmonary hypertension due to left heart disease, based on right ventricular structural and functional parameters, hemodynamic and functional characteristics, respiratory function data, blood biomarkers that can potentially be used in clinical practice.
- An analysis of the results of pilot and randomized studies on the evaluation of efficacy and safety of PAH-specific agents for patients with pulmonary hypertension due to left heart disease was demonstrated.

Более частой причиной повышения давления в малом круге кровообращения является развитие посткапиллярной легочной гипертензии (ЛГ) на фоне патологии левых отделов сердца в основном приобретенного характера, что составляет >80% от всех этиологических факторов возникновения ЛГ [1-3].

Согласно национальным рекомендациям и рекомендациям Евразийской ассоциации кардиологов гемодинамически ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца представлена следующими характеристиками: значением среднего давления в легочной артерии (ЛА) ≥ 25 мм рт.ст. и давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) ≥ 15 мм рт.ст. согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1, 2]. При этом в обновленных рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского респираторного общества (ЕРО), вышедших в августе 2022г, снижено пороговое значение среднего давления в ЛА (срДЛА), как одного из гемодинамических критериев ЛГ, с 25 мм рт.ст. до уровня срДЛА >20 мм рт.ст. [3].

Точно определить распространенность ЛГ в популяции не представляется возможным. По некоторым данным частота встречаемости ЛГ в мире составляет 1% населения и среди лиц старше 65 лет возрастает до 10% [4].

По данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) у 60% пациентов с систолической и у 83% пациентов с диастолической дисфункцией левого

желудочка (ЛЖ) наблюдаются признаки ЛГ с уровнем расчетного систолического давления в ЛА (РСДЛА) >35 мм рт.ст. [5]. Распространенность ЛГ среди пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ (СНнФВ) варьирует в пределах 40-75%, в то время как среди пациентов с СН и сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) в пределах 36-83% пациентов [6].

Существует два гемодинамических варианта ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, которые представлены в виде изолированной посткапиллярной ЛГ (легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) ≤ 3 единиц Вуда (Ед Вуда) и диастолический градиент давления (ДГД) <7 мм рт.ст. [1, 2], согласно обновленным рекомендациям ЕОК/ЕРО — ЛСС ≤ 2 Ед Вуда [3]) и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (ЛСС >3 Ед Вуда и ДГД ≥ 7 мм рт.ст. [1, 2], согласно обновленным рекомендациям ЕОК/ЕРО — ЛСС >2 Ед Вуда).

Идентификация смешанного варианта ЛГ при учете критерия ДГД ≥ 7 мм рт.ст. наблюдается у 22,6% пациентов с СНсФВ и у 18,8% лиц с СНнФВ [7].

При смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давления в левом предсердии у пациентов с патологией левых отделов сердца индуцирует более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла с повышением ЛСС и последующим развитием дисфункции правого желудочка (ПЖ), что практически не характерно для изолированной посткапиллярной ЛГ [8, 9]. Именно поэтому для пациентов с комбинированным пост-/прекапиллярным компонентом ЛГ свойственно более выраженное нарушение толерантности к физическим на-

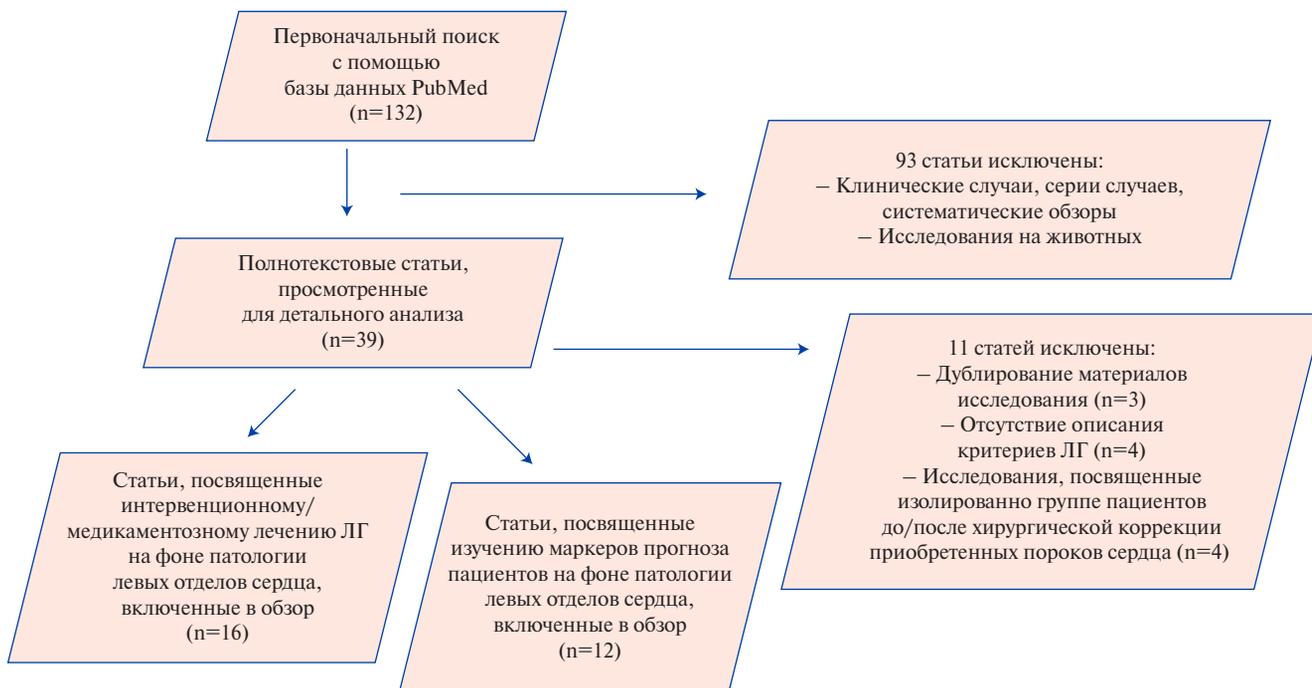


Рис. 1. Алгоритм отбора публикаций для систематического обзора.
Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

грузкам и наличие фенотипа ЛГ, схожего с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [10, 11].

Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [9, 12-14].

Целью данного обзора является изучение основных маркеров прогноза летальности, ухудшения течения СН и повторных госпитализаций у пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца, а также роли специфической терапии в лечении данной когорты пациентов.

Методологические подходы

Алгоритм поиска информации был разработан в соответствии с требованиями и положениями отчетности для систематических обзоров (PRISMA) в базе данных PubMed (132 статьи) и включал поиск исследований с использованием поисковых запросов, ключевых слов (в т.ч. используя медицинские предметные заголовки — MeSH) и логических операторов. Согласно поставленной цели поиска, тезисы докладов, протоколы заседаний, книги, клинические случаи и серии случаев не использовались. Английский язык был установлен в качестве языкового ограничения. Два автора независимо друг от друга изучили заголовки и аннотации публикаций на соответствие критериям включения, возникшие разногласия решали путем переговоров или с при-

влечением третьего автора. Первоначально фильтр исследований проводился с помощью проверки заголовков и/или аннотаций, исключения обзоров, дублирующихся публикаций, описанных клинических случаев. Вторым этапом проводился отбор исследований после прочтения полнотекстовой рукописи. Исследования считались приемлемыми, если в них были представлены: 1) выборки взрослых пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (с посткапиллярной ЛГ или смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ) с описанием клинико-инструментальных характеристик пациентов, данных о прогнозе и исходах заболевания; 2) исследования, демонстрирующие динамику состояния пациентов с ЛГ группы 2 на фоне применяемых методов интервенционного или ЛАГ-специфического лечения (неоднократный прием препарата).

Ключевые слова в базе данных PubMed: ((pulmonary hypertension) and (left heart disease)) or (pulmonary hypertension, associated with left heart disease) or (postcapillary pulmonary hypertension) or (combined precapillary and postcapillary pulmonary hypertension) or ((heart failure preserved/reduced ejection fraction) and (pulmonary hypertension)).

Последний поиск осуществлялся 28 сентября 2022г.

Критерии включения/исключения. В систематический обзор включены только те исследования, в которых присутствовало полноценное описание результатов клинико-инструментальных методов

исследования, динамики и исходов течения заболевания; в обзор не включались исследования, посвященные изучению эффекта ЛАГ-специфической терапии изолированно у пациентов с приобретенным пороком сердца до/после его хирургической коррекции. Также были исключены исследования на животных, обзоры, клинические случаи и серии случаев. Следует подчеркнуть, что количество включенных в исследования пациентов и установленный диагноз ЛГ неинвазивным методом исследования (т.е. с помощью ЭхоКГ) не являлись определяющими факторами отбора.

При первичном отборе с использованием вышеописанных поисковых запросов было получено 132 публикации (PubMed) (рис. 1).

Для каждого исследования, посвященного изучению безопасности и эффективности применения интервенционных методов/ЛАГ-специфической терапии, для лечения пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, регистрировались следующие данные: первый автор и/или название исследования, исследуемая популяция, количество включенных пациентов, возраст, пол, тип патологии левых камер сердца и величина ФВ ЛЖ, характеристики ЛГ и метод ее определения, интервенционный метод/препарат и длительность терапии, конечные точки, достижение конечных точек исследования. Любые разногласия разрешались путем обсуждения.

Всего после удаления повторяющихся статей, обзоров, клинических случаев, осталось 31 исследование, посвященное интервенционному и/или медикаментозному лечению пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца. Два независимых исследователя просмотрели полнотекстовые варианты оставшихся публикаций, после коллегиального обсуждения и привлечения третьего эксперта проведен анализ 16 статей, вошедших в данный систематический обзор. После отбора также проведен анализ 12 оригинальных исследований, посвященных изучению маркеров прогноза пациентов с патологией левых отделов сердца и ЛГ (рис. 1).

Детерминанты прогноза пациентов при ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца

Основные маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца представлены на рисунке 2.

Функция ПЖ как предиктор прогноза (по данным трансторакальной ЭхоКГ)

Функция ПЖ — одна из основных детерминант статуса и прогноза пациентов с ЛГ.

В течение медианы (Me) 2 лет уровень выживаемости пациентов с СНсФВ и наличием дисфункции ПЖ составляет 56% при сравнении с пациентами без нарушений функции ПЖ (93%) [15]. Продemonстрировано, что наличие дисфункции ПЖ

при СНсФВ более характерно для пациентов мужского пола, с сопутствующей фибрилляцией предсердий, почечной дисфункцией и наличием коронарной патологии [15].

В ряде работ описан вклад динамики систолической функции ПЖ в прогноз пациентов с СНсФВ [15, 16]. Результаты метаанализа автора Gorter TM, et al. продемонстрировали, что снижение значения показателя систолической функции ПЖ по данным трансторакальной ЭхоКГ — систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) на 5 мм ассоциируется с увеличением риска госпитализаций по поводу СН на 38% (95% доверительный интервал (ДИ) 1,21-1,58; $p < 0,0001$) ($n=919$) и риска летального исхода на 26% (95% ДИ 1,16-1,38; $p < 0,0001$) ($n=1156$) у пациентов с СНсФВ. Величина TAPSE, свидетельствующая о дисфункции ПЖ, составляет < 17 мм [16].

В исследовании Melenovsky V, et al. наличие дисфункции ПЖ в виде уменьшения показателя фракционного изменения площади ПЖ (FAC ПЖ) $< 35\%$ у пациентов с СНсФВ ассоциировалось с увеличением риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза после поправки на уровень РСДЛА по данным трансторакальной ЭхоКГ (95% ДИ 1,4-3,5; $p=0,001$). Нижняя граница нормы для показателя FAC ПЖ составляет 35% [15].

Данные метаанализа Gorter TM, et al. свидетельствуют о повышении риска госпитализации по поводу СН на 9% (95% ДИ 1,00-1,19; $p=0,07$) ($n=869$) и повышении риска летального исхода на 16% при снижении значения FAC ПЖ на 5% у пациентов с СНсФВ (95% ДИ 1,08-1,24; $p < 0,0001$) ($n=965$) [16].

Такой показатель, как сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ-ЛА, оцененное как отношение TAPSE к РСДЛА по данным ЭхоКГ, было изучено в ряде исследований у пациентов с СН [17, 18]. Данный показатель представлен как мощный предиктор выживаемости у пациентов с СН. Значение TAPSE/РСДЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. ассоциируется с десятикратным увеличением риска летального исхода у пациентов с СН, отношение шансов (ОШ) 10,3 (95% ДИ 5,4-19,8; $p < 0,05$) [17]. Спустя 4 года наблюдения у пациентов с СНсФВ при величине TAPSE/РСДЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. уровень выживаемости составляет 62%, тогда как при уровне от 0,35 до 0,50 мм/мм рт.ст. — 88,4%, а при уровне $> 0,65$ мм/мм рт.ст. — 100% [18].

Параметры магнитно-резонансной томографии сердца как предикторы прогноза

Проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца позволяет детально оценить структурные изменения сердца, верифицируя имеющуюся патологию левых камер сердца, как причину ЛГ, так и выраженность структурных и функциональных изменений ПЖ. МРТ сердца может быть также полезно

Маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца

Функция ПЖ

Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана (TAPSE) (норма ≥ 17 мм) (ЭхоКГ)

Снижение TAPSE на 5 мм — \uparrow риска госпитализаций по поводу СН на 38% (95% ДИ 1,21-1,58; $p < 0,0001$) и риска летального исхода на 26% (95% ДИ 1,16-1,38; $p < 0,0001$) у пациентов с СНсФВ [15].

Фракционное изменение площади ПЖ (FAC ПЖ) (норма $\geq 35\%$) (ЭхоКГ)

FAC ПЖ $< 35\%$ у пациентов с СНсФВ — \uparrow риска летального исхода от всех причин в 2,2 раза (95% ДИ 1,4-3,5; $p = 0,001$) [15].

Сердечно-сосудистое сопряжение ПЖ-легочной артерии: TAPSE/PCDЛА (норма $\geq 0,35$ мм/мм рт.ст.) (ЭхоКГ)

TAPSE/PCDЛА $< 0,35$ мм/мм рт.ст. — \uparrow риска летального исхода у пациентов с СН в 10,3 раза (95% ДИ 5,4-19,8; $p < 0,05$) [17].

Гемодинамические показатели (КПОС)

У пациентов с СНсФВ

уровень трансгемодинамического градиента давления ≥ 12 мм рт.ст. — \uparrow риска летального исхода/повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН в 1,41 раза (95% ДИ 1,27-1,56; $p < 0,001$);
уровень ЛСС ≥ 3 Ед Вуда \uparrow в 1,54 раза (95% ДИ 1,39-1,72; $p < 0,001$);
уровень ДГД ≥ 7 мм рт.ст. \uparrow в 1,44 раза (95% ДИ 1,25-1,66; $p < 0,001$) [7].

Показатели функционального статуса согласно КПНТ

Для пациентов с СН $VO_2 \text{ peak} > 20$ мл/кг/мин, $VE/VC0_2 \text{ slope} < 30$, $PEtCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. в течение КПНТ — свобода от нежелательных событий $\geq 90\%$ в течение 4-х лет.
 $VO_2 \text{ peak} < 10$ мл/кг/мин, $VE/VC0_2 \text{ slope} \geq 45$, $PEtCO_2$ в покое < 33 мм рт.ст. и его повышение < 3 мм во время КПНТ — риск развития нежелательных событий превышает 50% в течение 4 лет наблюдения.

Показатель комплексной оценки функции дыхания

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO) $< 45\%$ — независимый предиктор смертности для пациентов с СНсФВ, ОШ 6,6 (95% ДИ 2,6-16,9; $p < 0,001$) [28].

Биомаркеры крови

Уровень $sST2 > 35$ нг/мл у пациентов с СН связан с высоким риском госпитализаций или смерти в течение одного года, ОШ 1,005 (95% ДИ 1,001-1,009; $p = 0,04$) [23].
БСЖК — уровень для пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца (медиана 4900 нг/мл), превышает уровень БСЖК для пациентов с ЛАГ (медиана 2980 нг/мл) [24].
Уровень GDF-15 может идентифицировать пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (медиана 2270,97 пг/мл), уровень для ЛАГ (1365 пг/мл), для группы контроля (514 пг/мл) [24].
Уровень suPAR может идентифицировать пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (6621 пг/мл), уровень для ЛАГ (4496 пг/мл), для группы контроля (2227 пг/мл) [24].
При уровне галектина-3 < 20 , 4 нг/мл риск летального исхода в течение 4-х лет составил 16%, при уровне галектина-3 от 20,4 до 30,2 — 34,6% и при уровне $> 30,2$ нг/мл — 48% у пациентов объединенной группы ЛГ на фоне СНсФВ и ЛАГ [26].
Уровень sLR11 у пациентов с СНсФВ и наличием ЛГ (уровень sLR 1114,4 \pm 4,3 нг/мл), у пациентов с СН без ЛГ (9,9 \pm 3,9 нг/мл). Данный маркер может рассматриваться для дифференцирования пациентов с ЛГ группы 2 и без нее (чувствительность 78%, специфичность 90%; AUC=0,85, 95% ДИ 0,72-0,98) [27].

Рис. 2. Маркеры прогноза пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца.

Сокращения: БСЖК — белок, связывающий жирные кислоты, ДГД — диастолический градиент давления, ДИ — единицы Вуда, КПНТ — кардиопульмональное нагрузочное тестирование, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, ЭхоКГ — эхокардиография, DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода, FAC ПЖ — фракционное изменение площади правого желудочка, GDF-15 — фактор дифференцировки роста-15, sLR11 — растворимый рецептор липопротеина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами, sST2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, suPAR — растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназы, $PEtCO_2$ — парциальное давление углекислого газа в конце выдоха, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, $VE/VC0_2 \text{ slope}$ — вентиляционный эквивалент по углекислому газу, $VO_2 \text{ peak}$ — пиковое потребление кислорода.

в верификации фенотипа смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ. Так, по данным МРТ сердца значение конечно-систолического угла межжелудочковой перегородки (угол, формирующийся между желудочками и средней частью перегородки) коррелирует с уровнем ДГД ($r=0,74$; $p<0,001$) и ЛСС ($r=0,63$; $p<0,001$). Угол межжелудочковой перегородки по данным МРТ сердца, равный 160° , является диагностическим порогом для идентификации пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (с уровнем ДГД 7 мм рт.ст. и выше) с чувствительностью 67% и специфичностью 93%. Согласно данным однофакторного анализа с использованием регрессии пропорциональных рисков по Коксу значение систолического угла межжелудочковой перегородки 160° и выше может предсказать смертность от всех причин в течение 2 лет ОШ 1,615 (95% ДИ 1,253-2,082; $p<0,001$) [19].

Гемодинамические предикторы по данным КПОС

ДЗЛА является основным гемодинамическим показателем у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, отражающим задействование венозного легочного сосудистого русла и наличием изолированно посткапиллярного компонента ЛГ (ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст.; ЛСС ≤ 3 Ед Вуда) или присоединением комбинированного ремоделирования как венозного, так и артериального легочного сосудистого русла с формированием смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст.; ЛСС > 3 Ед Вуда).

Ретроспективный анализ данных 2587 пациентов с ЛГ и СНсФВ при Ме наблюдения пациентов 1383 дня показал, что величина транспульмонального градиента давления ≥ 12 мм рт.ст., ЛСС ≥ 3 Ед Вуда и ДГД ≥ 7 мм рт.ст. были предикторами смертности и повторных госпитализаций по поводу декомпенсации СН. Так, риск летального исхода/повторной госпитализации по поводу декомпенсации СН увеличивался в 1,41 раза при уровне транспульмонального градиента давления ≥ 12 мм рт.ст. (95% ДИ 1,27-1,56; $p<0,001$), в 1,54 раза при уровне ЛСС ≥ 3 Ед Вуда (95% ДИ 1,39-1,72; $p<0,001$) и в 1,44 раза при уровне ДГД ≥ 7 мм рт.ст. (95% ДИ 1,25-1,66; $p<0,001$), соответственно [7].

Значение давления в правом предсердии является компонентом, отражающим волюмический статус пациентов с СНсФВ, повышение которого напрямую связано с присоединением и правожелудочковой СН.

Измерение сердечного индекса ПЖ для пациентов с патологией левых отделов сердца ЛГ при инвазивном исследовании также является важным для понимания выраженности дисфункции ПЖ, напрямую являющейся зеркалом функционального статуса и прогноза пациентов с ЛГ.

Параметры функционального статуса как детерминанты прогноза

Патофизиологические механизмы непереносимости физической нагрузки при СН многофакторны

и включают как нарушения сердечного и легочного резервов, так и снижение перфузии и/или функции периферических и дыхательных скелетных мышц.

Продемонстрировано, что дистанция в тесте 6-минутной ходьбы (ДТ6МХ) < 300 м является независимым прогностическим маркером смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СНнФВ II-III функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), однако акцентируется внимание на важности учета именно динамики величины ДТ6МХ [20].

Общепризнанным золотым стандартом определения физического состояния пациентов с СН является метод кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), с помощью которого неинвазивно проводится оценка механизмов, ограничивающих физическую работоспособность. Для пациентов как с СНсФВ, так и с СНнФВ при проведении КПНТ значение пикового потребления кислорода (VO_{2peak}) > 20 мл/кг/мин, вентиляционного эквивалента по углекислому газу (VE/VCO_2 slope) < 30 , парциального давления углекислого газа в конце выдоха ($PETCO_2$) в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. в течение КПНТ ассоциируются с наилучшим прогнозом пациентов с СН на протяжении 4 лет со свободой от нежелательных событий $\geq 90\%$. При значении $VO_{2peak} = 16-20$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope 30-35,9, $PETCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышении на 3-8 мм рт.ст. по данным КПНТ, в течение 1-4 лет свобода от нежелательных событий пациентов с СН составляет $\geq 75\%$. Величина $VO_{2peak} = 10-15,9$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope 36-44,9, $PETCO_2$ в покое ≥ 33 мм рт.ст. и его повышение на 3-8 мм рт.ст. во время КПНТ у пациентов с СН ассоциируется со свободой от нежелательных событий $\geq 50\%$ в период 1-4 года наблюдения. Более неблагоприятный прогноз имеют пациенты с СН и величиной $VO_{2peak} < 10$ мл/кг/мин, VE/VCO_2 slope ≥ 45 , $PETCO_2$ в покое < 33 мм рт.ст. и его повышении менее, чем на 3 мм во время КПНТ, риск развития нежелательных событий у данных пациентов превышает 50% в течение 1-4 лет наблюдения [21].

Биомаркеры крови как детерминанты прогноза

Биомаркеры СН, ремоделирования сердца и миокардиального напряжения

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент предшественника BNP (NT-proBNP) являются универсальными маркерами для диагностики и прогнозирования исходов ряда сердечно-сосудистых патологий. Известно, что повышение уровня NT-proBNP напрямую коррелирует с проявлениями правожелудочковой СН и риском летального исхода у пациентов с ЛГ.

Например, для пациентов с ЛАГ существуют три страты, разделяющие данных пациентов на наличие низкого/среднего/высокого риска летальности в те-

чение года с учетом комплексной оценки критериев, также включающих и уровень BNP/NT-proBNP. Уровни BNP <50 нг/л и/или NT-proBNP <300 нг/л соответствуют низкому риску летального исхода в течение года. BNP в пределах 50-300 нг/л и/или NT-proBNP в пределах 300-1400 нг/л, согласно национальным рекомендациям, соответствуют промежуточному риску летального исхода [1]. В обновленных рекомендациях ЕОК и ЕРО изменен диапазон данных маркеров для промежуточного риска: BNP в пределах 50-800 нг/л и/или NT-proBNP в пределах 300-1100 нг/л [3]. Уровни BNP >300 нг/л и/или NT-proBNP >1400 нг/л, согласно национальным рекомендациям [1], и BNP >800 нг/л и/или NT-proBNP >1100 нг/л, согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ, соответствуют высокому риску.

При этом уровень данных маркеров разграничивает наличие хронической (BNP \geq 35 пг/мл и NT-proBNP \geq 125 пг/мл) (с поправкой при наличии фибрилляции предсердий) или острой СН (BNP \geq 100 пг/мл и NT-proBNP \geq 300 пг/мл) [22]. Однако установленного диапазона уровня BNP и NT-proBNP в рамках стратификации риска прогрессирования заболевания и летальности именно для пациентов с ЛГ группы 2 пока не существует. Интерпретация уровня NT-proBNP при любом сердечно-сосудистом заболевании должна проводиться в совокупности с клиническим статусом, учетом коморбидной патологии.

Помимо семейства натрийуретических пептидов еще одним многообещающим биомаркером у пациентов с ЛГ является стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2 (sST2). sST2 представляет собой биомаркер, который экспрессируется в сердечных фибробластах и кардиомиоцитах, подвергнутых механической деформации, и играет роль в ремоделировании и фиброзе при СН. Повышение sST2 и NT-proBNP у пациентов с ЛГ вызвано дисфункцией и повышением давления наполнения ПЖ, более выраженным миокардиальным напряжением с последующей дилатацией ПЖ, что определяет тяжесть и прогноз пациентов с ЛГ. Уровень sST2 >35 нг/мл у пациентов с СН связан с более высоким риском нежелательных явлений, определяемых как госпитализация или смерть в течение одного года, по сравнению с субъектами с уровнем sST2 ниже этого значения [23].

Еще одним перспективным маркером для верификации типа ЛГ и ее тяжести является белок, связывающий жирные кислоты сердечного типа, который экспрессируется в цитозоле кардиомиоцитов, являясь маркером повреждения кардиомиоцитов. У пациентов с ЛГ белок, связывающий жирные кислоты, был изучен в работе Mirna M, et al. Более высокий уровень которого (как индикатора ранней ишемии миокарда среди всех форм ЛГ) был выявлен

именно у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца (группа 2) и в группе ЛГ (Me 4900 нг/мл), ассоциированной с патологией легких (группа 3), в то время как у пациентов с ЛАГ его уровень был в 1,6 раз ниже (Me 2980 нг/мл) [24].

Маркеры воспаления

Появляется все больше доказательств того, что воспалительные процессы занимают важную роль в ремоделировании легочного сосудистого русла у пациентов с ЛГ. Однако воспалительный компонент может также отражать ответ, вызванный определенной степенью ишемии и повышенного симпатического возбуждения вследствие ограниченного сердечного выброса у пациентов с ЛГ.

Ниже представлены относительно новые и нешироко известные маркеры для пациентов с ЛГ группы 2.

Фактор дифференцировки роста-15 (GDF-15) является членом суперсемейства трансформирующих факторов роста бета. GDF-15 экспонируется в различных типах клеток в ответ на повреждение ткани, ишемию или стресс. GDF-15 представляет собой маркер воспаления, но также участвует в регуляции клеточного восстановления и клеточного роста [25]. Выявление более высокого уровня GDF-15 для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца (группа 2 ЛГ) (Me 2270,97 пг/мл для группы 2 ЛГ vs 1365 пг/мл для пациентов с ЛАГ vs 514 пг/мл для группы контроля) может быть обусловлено выраженным ремоделированием миокарда и гибелью кардиомиоцитов, т.к. в исследование были включены и пациенты с СНнФВ на фоне ишемической кардиомиопатии как причины ЛГ группы 2 [24].

В исследовании Mirna M, et al. для пациентов с ЛГ группы 2 также было характерно более выраженное повышение уровня растворимого рецептора активатора плазминогена урокиназы (suPAR) (6621 пг/мл для группы 2 ЛГ vs 4496 пг/мл для пациентов с ЛАГ vs 2227 пг/мл для группы контроля). Он представляет собой маркер воспаления и повреждения органов, вовлекаемый также и в процесс ремоделирования миокарда [24].

Еще одним перспективным к изучению маркером для пациентов с ЛГ является галектин-3, который представляет собой бета-галактозид-связывающий лектин, экспрессируемый в воспалительных клетках (макрофаги, нейтрофилы, эозинофилы и тучные клетки) и эндотелиальных клетках в ответ на повреждение тканей. Галектин-3 считается медиатором воспалительных процессов и фиброза, и его активность приводит к усилению неблагоприятного ремоделирования сердца. В исследовании Mazurek JA, et al. продемонстрирована взаимосвязь уровня данного маркера со смертностью пациентов с ЛГ различного генеза. В данную работу были включены пациенты (n=37) с ЛАГ и с ЛГ группы 2 на фоне СНсФВ.

Ме уровня галектина-3 для пациентов с ЛАГ составила 22,33 нг/мл и 28,94 нг/мл для пациентов с ЛГ группы 2 ($p=0,07$). Результаты данного исследования продемонстрировали взаимосвязь уровня галектина-3 со смертностью в течение 4-х лет пациентов объединенной группы ЛАГ и ЛГ группы 2, которая составила 16% при уровне галектина-3 $<20,4$ нг/мл, 34,6% от 20,4 до 30,2 и 48% при уровне $>30,2$ нг/мл [26]. Однако изолированно для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца данный маркер не изучался.

Свою роль в тяжести пациентов с ЛГ группы 2 продемонстрировал растворимый рецептор липопротеина низкой плотности с 11 лиганд-связывающими повторами (sLR11) — маркер пролиферации гладкомышечных клеток и эндотелиальной дисфункции. В одноцентровое пилотное исследование было включено 34 пациента с СНсФВ и наличием митральной регургитации. Из них у 10 пациентов с ЛГ уровень sLR11 был значимо выше ($14,4 \pm 4,3$ нг/мл), чем у пациентов без ЛГ ($9,9 \pm 3,9$ нг/мл), $p=0,002$. Нежелательные явления спустя 5 лет у пациентов с повышенным уровнем данного маркера были представлены 5-ю госпитализациями (25%) и 2-мя летальными исходами (10%), тогда как нежелательных событий не наблюдалось у пациентов с нормальным уровнем sLR11. Авторами предложено, что данный маркер может рассматриваться для дифференцирования пациентов с ЛГ и без нее (чувствительность 78%, специфичность 90%; $AUC=0,85$, 95% ДИ 0,72-0,98), для определения тяжести митральной регургитации и ЛГ [27]. Основными ограничениями использования данного маркера могут быть наличие сопутствующей ишемической болезни сердца/нестабильной стенокардии, т.к. sLR11 также используется для прогнозирования течения ишемической болезни сердца.

Показатель комплексной оценки функции дыхания

Маркером прогноза для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца является и показатель диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), демонстрирующий способность легких транспортировать газ через альвеолярно-капиллярный барьер. Изменения в легочных капиллярах и посткапиллярных венулах могут вызывать функциональные изменения легких, в частности нарушение DLCO. Наличие сопутствующей хронической обструктивной болезни легких, сочетание эмфиземы и фиброза легких может также являться дополнительными причинами снижения DLCO у пациентов и с патологией левых камер сердца, однако нарушения механики дыхания и легочных объемов могут и отсутствовать, как и зависимость нарушений диффузионной способности легких от тяжести ЛГ [28].

В исследовании Ноорег ММ, et al. было включено 52 пациента с СНсФВ со снижением DLCO $<45\%$ от

прогнозируемого значения и 56 пациентов с СНсФВ с уровнем DLCO $\geq 45\%$ от прогнозируемого значения. Наличие выраженного снижения DLCO $<45\%$ наиболее часто характеризовало пациентов мужского пола ОШ 2,71 (95% ДИ 1,05-6,88; $p=0,039$) с курением в анамнезе ОШ 5,01 (95% ДИ 1,91-13,1; $p<0,001$). Значение DLCO $<45\%$ является независимым предиктором смертности для пациентов с СНсФВ, ОШ 6,6 (95% ДИ 2,6-16,9; $p<0,001$). Уровень 3-х летней выживаемости пациентов с СНсФВ и DLCO $<45\%$ в 3 раза уступает выживаемости пациентов с DLCO $\geq 45\%$ (36,5% vs 87,8%, соответственно; $p<0,001$) [28]. Поэтому выполнение исследования функции внешнего дыхания, диффузионной способности легких при ЛГ группы 2 помогает диагностировать патологию легких и оценить степень ее тяжести, что необходимо для понимания ее вклада в тяжесть и характер имеющейся ЛГ.

Перспективы лечения

В соответствии с действующими европейскими рекомендациями по диагностике и лечению ЛГ 2022г, а также рекомендациями Минздрава России 2020г, лечение пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, направлено на устранение структурно-функциональных нарушений левых камер сердца как основной причины развития ЛГ группы 2 (клапанная патология, диастолическая/систолическая дисфункция ЛЖ, обструкция выходного отдела ЛЖ и т.д.), а также прием медикаментозной терапии, одобренной для пациентов с СНсФВ и СНсФВ [1, 3, 22, 29].

За последнее десятилетие продолжают поиски новых путей лечения пациентов с СН и ЛГ с испытанием как новых медикаментозных препаратов, так и интервенционных вмешательств (табл. 1).

Интервенционное лечение

В исследовании CHAMPION (The Long-Term Safety and Clinical Efficacy of a Wireless Pulmonary Artery Pressure Monitoring System — CardioMEMS Heart Sensor) при имплантации во время КПОС системы с микроэлектромеханическим датчиком для динамического контроля давления в легочной артерии у пациентов с СН и ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ ($n=550$) в течение периода наблюдения 17,6 мес. была достигнута стабильность клинического статуса со снижением частоты госпитализаций на 50% по поводу СН. Именно ежедневная оценка гемодинамики малого круга кровообращения с динамическим контролем давления в легочной артерии и подбор необходимых доз диуретической терапии, применение в ряде случаев вазодилаторов позволило стабилизировать волюмический статус пациентов [30].

В многоцентровом нерандомизированном исследовании REDUCE-LAP-HF имплантация устройства, создающего межпредсердный шунт, у пациен-

тов с СН и ФВ ЛЖ >40% (n=64), имеющих срДЛА 25 мм рт.ст., явилась безопасной и повлияла на уменьшение индексированного конечно-диастолического объема ЛЖ, ДЗЛА, улучшение систолической функции ПЖ, как следствие функционального статуса и качества жизни пациентов [31].

Денервация легочных артерий при ЛГ до сих пор остается не до конца изученным направлением, применяющимся в единичных Федеральных центрах страны в основном в рамках научных направлений для пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ в дополнении к хирургическому лечению [32], а также у кардиохирургических пациентов с приобретенными пороками сердца и ЛГ [33]. Российскими авторами был проведен анализ 8 исследований, посвященных денервации легочной артерии при ЛГ различного генеза, в т.ч. ЛГ группы 2 в мировой практике. Продемонстрировано, что метод денервации ЛА способствовал снижению срДЛА, динамика которого составила -8,59 (95% ДИ -10,96 — -6,23) мм рт.ст., и увеличению дистанции ДТ6МХ, прирост которой составил 60,0 (95% ДИ 35,74-84,27) метров у обобщенной группы пациентов с ЛГ [34].

Эффект денервации ЛА был изучен на отдельной группе пациентов с СН II-IV ФК (NYHA) и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=98) в исследовании PADN-5. В данном исследовании проводилось сравнение эффективности двух подходов: в первой группе проводилась денервация ЛА, во второй — терапия силденафилом 60 мг в сут. и имитация проведения денервации ЛА у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ на фоне стандартной медикаментозной терапии СН. Спустя 6 мес. в группе денервации ЛА наблюдалась значимая и более выраженная динамика ДТ6МХ, как и выраженное снижение ЛСС, в данной группе клиническое ухудшение на протяжении 6 мес. наблюдалось в 2,4 раза реже по сравнению с пациентами в группе силденафила и имитации денервации [35].

Необходимо проведение крупных многоцентровых исследований, посвященных изучению как краткосрочного, так и пролонгированного эффекта денервации ЛА у пациентов различной этиологии и тяжести ЛГ.

Медикаментозное лечение

Возможность применения специфической терапии, доказавшей свое лечение у пациентов с ЛАГ, таких как антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы или простациклины, является спорным и не до конца решенным вопросом. Однако результаты уже проведенных исследований говорят о риске со стороны безопасности, как и об отсутствии ожидаемой эффективности от ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ при патологии левых отделов сердца. До сих пор нет многоцентрового ис-

следования, которое доказывало бы безопасность и пользу лечения ЛАГ-специфическими препаратами пациентов данной группы.

Еще в 1997г первой попыткой применения легочных вазодилататоров для пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца явилось рандомизированное исследование FIRST (The Flolan International Randomized Survival Trial). В рамках данного исследования оценивался эффект инфузионной терапии эпопростенолом у пациентов с застойной СНнФВ III-IV ФК (NYHA). Продемонстрировано влияние эпопростенола на улучшение сердечного индекса и снижение ДЗЛА, однако исследование было досрочно прекращено ввиду увеличения летальных исходов при использовании эпопростенола у пациентов с ЛГ группы 2 [36].

Эффект терапии силденафилом у пациентов как с СНсФВ, так и СНнФВ весьма спорный ввиду полученных разносторонних результатов в проведенных исследованиях [37-44] (табл. 1).

В работе Lewis GD, et al. у пациентов с ЛГ и СНнФВ с ФВ ЛЖ <40% спустя 12 нед. приема силденафила в дозе от 25 до 75 мг 3 раза/сут. было продемонстрировано значимое улучшение функционального статуса и снижение ЛСС у 17 пациентов с СН [37].

Пролонгированный эффект силденафила в дозе 50 мг 3 раза изучался в работе Guazzi M, et al. у 16 пациентов с ЛГ и СН с ФВ ЛЖ <45%. Было продемонстрировано значимое улучшение пикового потребления кислорода по данным КПНТ с 9,6 до 13,2 мл/мин/кг и уменьшение величины вентиляционного эквивалента по углекислому газу с 41,1 до 31,5 в дополнении к улучшению гемодинамических характеристик, представленных в динамике срДЛА с 34,8 до 24 мм рт.ст. и уровня ЛСС с 360 до 255 дин/с/см⁻⁵ спустя год лечения силденафилом по сравнению с группой плацебо (p<0,01) [38].

Впервые проведенное многоцентровое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование SiLHF продемонстрировало отсутствие эффекта силденафила в дозе до 40 мг 3 раза/сут. на клинический и функциональный статус, качество жизни пациентов с СНнФВ (n=45) по сравнению с плацебо (n=24) спустя 24 нед. лечения [39].

В свою очередь, у 22 пациентов с СНсФВ и смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ терапия дженерическим силденафилом в дозе 50 мг 3 раза/сут. в течение 6 мес. продемонстрировала значимый эффект на функциональный статус, улучшение систолической функции ПЖ, снижение ДЗЛА и давления в правом предсердии [40].

В работе Hoendermis ES, et al. было отмечено отсутствие эффекта терапии силденафилом на динамику функционального статуса и гемодинамических параметров малого круга у пациентов с СНсФВ.

Таблица 1

Результаты исследований, посвященных изучению эффекта и безопасности интервенционных и медикаментозных методов лечения (ЛАГ-специфические препараты), для пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
СНАМПИОН [30]	550 пациентов с СН: из них 119 с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ (среднее значение 50,6%) (из них 66 пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$); 430 пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$ (среднее значение 23,3%). У пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ в группе лечения (n=62) Ме срДЛА 26 мм рт.ст., ДЗЛА 14 мм рт.ст.; в группе контроля срДЛА 24 мм рт.ст. ДЗЛА 13,5 мм рт.ст. (n=57) по данным КПОС. Для пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$ Ме срДЛА составила 29 мм рт.ст., ДЗЛА 19 мм рт.ст. по данным КПОС.	Имплантация во время КПОС системы с микроэлектромеханическим датчиком контроля ДЛА выполнена всем 550 пациентам: в "группу лечения" с ежедневным контролем кривых давления включены пациенты: n=62 с СН с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ (из них n=35 с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) и 208 пациентов с ФВ ЛЖ $< 40\%$. В "группу контроля" с отсутствием контроля кривых давления включены пациенты: n=57 ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ (из них n=31 с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$) и 222 пациента с ФВ ЛЖ $< 40\%$.	Первичная конечная точка — госпитализация по поводу СН.	Через 6 мес. пациенты с СН с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ из "группы лечения" (n=62) на 46% реже госпитализировались по поводу СН по сравнению с пациентами группы контроля (n=57), ОШ 0,54 (95% ДИ 0,38-0,70; p<0,0001) (11 госпитализаций в группе лечения/19 госпитализаций в группе контроля). Через 6 мес. пациенты с ФВ ЛЖ $< 40\%$ в "группе лечения" (n=208) на 24% реже госпитализировались по поводу СН (n=222), ОШ 0,76 (95% ДИ 0,61-0,91; p=0,008) (73 госпитализации в группе лечения/101 госпитализация в группе контроля). Через 17,6 мес. у пациентов с СН с ФВ ЛЖ $\geq 40\%$ частота госпитализаций в группе лечения была на 50% реже по сравнению с группой контроля, ОШ 0,50 (95% ДИ 0,35-0,70; p<0,0001) Через 17,6 мес. у пациентов с СН с ФВ ЛЖ $< 40\%$ частота госпитализаций в группе лечения была на 26% реже по сравнению с группой контроля, ОШ 0,74 (95% ДИ 0,63-0,89; p=0,001) (153 госпитализации в группе лечения/220 в группе контроля).
REDUCE-LAP-NF [31]	Пациенты (n=64) с СН с ФВ ЛЖ $> 40\%$ II-IV ФК (NYHA) со средним возрастом 69 лет со средним ДЗЛА 17 мм рт.ст. и срДЛА 25 мм рт.ст. по данным КПОС и отсутствием явлений тяжелой правожелудочковой СН (центральное венозное давление < 14 мм рт.ст. и TAPSE $> 1,4$ см).	Через венозный доступ имплантация устройства, создающего межпредсердный шунт (n=64).	Первичные конечные точки: перипроцедурная безопасность вмешательства и безопасность в виде оценки цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий через 6 и 12 мес. после имплантации. Вторичные конечные точки: госпитализации по поводу СН в течение 1 года, а также изменения ЭхоКГ и гемодинамических параметров, функционального статуса, качества жизни.	В течение 6 мес. наблюдения ни у одного пациента не было перипроцедурных или серьезных неблагоприятных сердечных или цереброваскулярных событий, включая смерть, инсульт, инфаркт миокарда, легочную или системную эмболию, или необходимость в кардиохирургическом вмешательстве по поводу осложнений, связанных с устройством. 17 госпитализаций по причине СН в течение года. 1-летняя выживаемость =95% (в течение одного года 3 смерти: пневмония и почечная недостаточность, инсульт; причина неизвестна). Динамика функционального статуса: ДТБМХ спустя год увеличилась с 33 ± 90 м до 363 ± 93 м; (p=0,001). Значимое улучшение качества жизни. Улучшение TAPSE с $2,0 \pm 0,4$ см до $2,2 \pm 0,4$ см спустя год (p<0,05). Увеличение СВ ПЖ с $5,2$ до $6,7$ л/мин спустя год (p<0,05) и снижение градиента ДЗЛА/срДПП с 10 до 7 мм рт.ст.
PADN-5 [35]	Пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=98) без приема ЛАГ-специфической терапии, 61,2% пациенты с СНнФВ и 38,8% пациенты с СНсФВ со срДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА > 15 мм рт.ст. и ЛСС $> 3,0$ Ед Вуда.	Группа денервации ЛА (n=48) и группа приема силденафила + имитация денервации ЛА (n=50).	Первичной конечной точкой было увеличение ДТБМХ при 6-мес. наблюдении. Вторичной конечной точкой было изменение ЛСС. Основной конечной точкой безопасности было возникновение тромбозов/эмболии легочной артерии.	Через 6 мес. среднее увеличение ДТБМХ составило 83 м в группе денервации и 15 м в группе силденафила 66 м (95% ДИ: 38,2-98,8 м; p<0,001). На фоне денервации уровень ЛСС был значимо ниже $4,2 \pm 1,5$ Ед Вуда, чем в группе силденафила ($6,1 \pm 2,9$ Ед Вуда; p=0,001). В группе денервации реже наблюдалось клиническое ухудшение (16,7%) по сравнению с группой силденафила (40%), p=0,014. В конце исследования было зарегистрировано 7 смертей от всех причин и 2 случая тромбозов/эмболии легочной артерии.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
Медикаментозные методы лечения				
FIRST [36]	Пациенты с СНФВ (n=471) с Ме возраста 65 лет с ФВ ЛЖ <25% и III-IV ФК (NYHA), уровень ДЗЛА ≥15 мм рт.ст., сердечный индекс ≤2,2 л/мин, Ме системного сосудистого сопротивления 20,76 Ед Вуда, Ме срдЛА в группе эплоростенола 38 мм рт.ст./в группе плацебо 40 мм рт.ст. по данным КПОС.	Эплоростенол (n=237) или стандартная медикаментозная терапия СН (n=234).	Первичные: смерть; серьезное событие как потребность в искусственной вентиляции легких, инотропных препаратах или механической поддержке кровообращения. Вторичные: ДТБМХ, качество жизни, динамика клинического статуса спустя 3 мес.	Выявлено значимое увеличение сердечного индекса, снижение ДЗЛА и ЛСС в группе терапии эплоростенолом в дозе Ме 4,0 нг/кг/мин. Досрочное прекращение исследования из-за повышенной смертности от острой СН в группе лечения эплоростенолом.
Lewis GD, et al. [37]	СНФВ (n=34) с Ме возраста 54 года для группы силденафила и 62 года для группы плацебо. ФВ ЛЖ <40% и ФК II-IV (NYHA), уровень срдЛА >25 мм рт.ст. со средней величиной ЛСС >4 Ед Вуда по данным КПОС.	Силденафил 25-75 мг 3 раза/сут. (n=17) или плацебо (n=17) в течение 12 нед.	Первичная: VO ₂ reak Вторичная: ДТБМХ, ЛСС.	В группе лечения силденафилом увеличился уровень VO ₂ reak, ДТБМХ, снизилось ЛСС.
Guazzi M, et al. [38]	СНФВ (n=32) со средним возрастом для группы силденафила 66 лет/для группы плацебо 68 лет, с ФВ ЛЖ <45%, срдЛА 25-35 мм рт.ст. по данным КПОС, Ме ЛСС 4,5 Ед Вуда.	Силденафил 50 мг 3 раза/сут. (n=16) или плацебо (n=16) в течение 1-го года.	Параметры кардиопульмонального теста через 6 и 12 мес. Гемодинамика малого круга кровообращения через 6 и 12 мес.	В группе лечения значимое увеличение VO ₂ reak и уменьшением величины вентиляционного эквивалента по углекислому газу. Значимое снижение ДЛА и ЛСС, повышение СВ в группе лечения.
SIHF [39]	СНФВ (n=69) с Ме возраста 68 лет, Ме ФВ ЛЖ 29%, РСДЛА ≥40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (Ме 45 мм рт.ст.). Без оценки параметров катеризации правых отделов сердца.	Силденафил до 40 мг 3 раза/сут. (n=45) или плацебо (n=24) в течение 24 нед.	Первичные конечные точки: улучшение клинического статуса пациента и динамика ДТБМХ через 24 нед.	На фоне силденафила не выявлено значимой динамики клинической картины, качества жизни и ДТБМХ.
Guazzi M, et al. [40]	СНФВ со смешанной пост-/прекапиллярной ЛП (n=44) со средним возрастом 72,5 года и ФВ ЛЖ >50% ФК II-IV (NYHA) с СДЛА >40 мм рт.ст., среднее ДЗЛА 22 мм рт.ст., среднее ЛСС 3,88 Ед Вуда для группы силденафила и 3,27 Ед Вуда для группы плацебо по данным трансэхокардиальной ЭхоКГ.	Силденафил 50 мг 3 раза/сут. (n=22) или плацебо (n=22) в течение 52 нед.	Первичные: гемодинамика малого круга кровообращения, функция ПЖ (TAPSE). Вторичная: качество жизни.	Значимое снижение срдПП, срдЛА, ДЗЛА и ЛСС; улучшение функции ПЖ, СВ и качества жизни.
Noeldermis ES, et al. [41]	СНФВ с изолированной посткапиллярной ЛП (n=52), возраст 74±10 лет. ФВ ЛЖ ≥45%, срдЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст., Ме ЛСС 4 Ед Вуда (ЛСС >3 Ед Вуда у 45% включенных пациентов) по данным КПОС.	Силденафил 20 мг 3 раза/сут. (n=26) или плацебо (n=26) в течение 12 нед.	Динамика срдЛА, ДЗЛА, СВ, VO ₂ reak.	Значимой динамики не выявлено.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
RELAX trial [42]	СНсФВ (n=216) с Me возраста 69 лет, Me ФВ ЛЖ 60% и уровнем РСДЛА 41 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (без оценки параметров катетеризации правых отделов сердца).	Силденафил (n=113) 20 мг 3 раза/сут. в течение 12 нед. с увеличением дозы до 60 мг 3 раза/сут. в течение 12 нед. или плацебо (n=103).	Первичная конечная точка: Изменение VO ₂ reak через 24 нед. лечения. Вторичные конечные точки: ДТ6МХ и комплексная оценка клинического статуса (время до смерти/до сердечно-сосудистой или кардиоренальной госпитализации/изменения качества жизни участников без сердечно-сосудистой или кардиоренальной госпитализации спустя 24 нед.).	Значимой динамики клинического статуса и качества жизни не выявлено. Ухудшение почечной функции в группе силденафила.
Kramer T, et al. [43]	Хроническая СНсФВ и смешанная пост-/прекапиллярная ЛГ (n=40). Средний возраст пациентов 73 года. Me срДЛА 46,2 мм рт.ст., Me ДЗЛА 21,2 мм рт.ст., Me ДГД 5,5±7,2 мм рт.ст., ЛСС Me 6,2±3,0 Ед Вуда.	Силденафил 20 мг 3 раза/сут. >1 года	Динамика ДТ6МХ, уровня NT-proBNP, функция ПЖ по данным двумерной ЭхоКГ, частота госпитализаций по поводу СН.	Повышение ДТ6МХ, снижение уровня NT-proBNP, улучшение функции ПЖ в виде увеличения TAPSE; снижение частоты госпитализаций по поводу СН.
Belyavskiy E, et al. [44]	СНсФВ, превалируют пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (n=50) с РСДЛА 40 мм рт.ст. по данным ЭхоКГ (без оценки параметров катетеризации правых отделов сердца).	Силденафил (n=30) 25 мг 3 раза/сут. в течение 3 мес. с дальнейшим увеличением дозы до 50 мг 3 раза/сут. в течение 3 мес. или плацебо (n=20).	Динамика функционального статуса и функции ПЖ.	Увеличение ДТ6МХ, снижение СДЛА, давления наполнения ПЖ и ЛЖ, гипертрофии ЛЖ; улучшение функции ПЖ, диастолической функции ЛЖ, и ФК СН (NYHA).
LEPHT [45]	СНсФВ (n=201) Me возраста 58,1 год. ФВ ЛЖ <40% с ФК II-IV (NYHA) и срДЛА ≥25 мм рт.ст. по данным КПОС. Среднее значение ЛСС для группы плацебо, групп приема риоцигуата по 0,5 мг, 1 мг и 2 мг 3 раза/сут. составило 3,81 Ед Вуда, 3,43 Ед Вуда, 2,78 и 3,64 Ед Вуда, соответственно.	Риоцигуат в 4-х параллельных группах в дозе 0,5, 1 или 2 мг 3 раза/сут. (n=132) или плацебо (n=69) в течение 16 нед.	Первичные конечные точки: динамика срДЛА. Вторичные конечные точки: параметры гемодинамики.	Первичная конечная точка не была достигнута: в группе приема риоцигуата 2,0 мг значимых различий в динамике уровня срДЛА по сравнению с группой плацебо не выявлено. Однако в группе лечения риоцигуатом 2 мг наблюдался значимый прирост сердечного индекса и снижение ЛСС по сравнению с плацебо.
BADDHY [48]	СНсФВ (n=20); средний возраст 68,1 для группы бозентана/67,4 года для группы плацебо. ФВ ЛЖ ≥50%, срДЛА >25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст. по данным КПОС; дисфункция ПЖ по данным ЭхоКГ. Значение ЛСС не указано.	Бозентан 125 мг в сут. в течение первого месяца с увеличением дозы после до 250 мг в сут. (n=9) или плацебо (n=11) в течение 12 нед.	Динамика ДТ6МХ, СДЛА и давление в правом предсердии по данным ЭхоКГ.	Острая СН у 3 пациентов в группе бозентана, в группе плацебо у 1 пациента. В группе плацебо незначительная тенденция к увеличению ДТ6МХ.

Таблица 1. Продолжение

Исследование	Популяция исследования	Исследуемое устройство/препарат	Конечные точки	Результат
ENABLE [49]	СНсФВ (n=1613) средний возраст для группы бозентана 67,5/средний возраст в группе плацебо 66,9 лет; ФВ ЛЖ <35%, ФК III-IV (NYHA) с Me ДТ6МХ <375 м. Оценка катетеризации правых отделов сердца не проводилась. Два пациента исключены из анализа в связи с нежеланием дальнейшего участия в исследовании (итого 1611 пациентов).	Бозентан (n=804) 125 мг в сут. в течение первого месяца с увеличением дозы после до 250 мг в сут. или плацебо (n=807) в течение Me 1,5 года.	Первичная конечная точка: динамика клинического статуса через 9 мес.; смерть от любой причины или госпитализация по поводу СН.	Бозентан не влиял на клинический статус пациентов спустя 9 мес. В группе бозентана наблюдалась задержка жидкости в течение первых 2-4 нед. лечения. 321 пациент в группе плацебо и 312 пациентов в группе бозентана умерли или были госпитализированы по поводу СН.
MELODY-1 [50]	СНсФВ и СНнФВ (n=63) ФВ ЛЖ ≥35% с ФК II-IV (NYHA) со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ (срДЛА ≥25 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст., ДГД ≥7 мм рт.ст., ЛОС ≥3 Ед Вуда по данным КПОС).	Мацитентан 10 мг (n=31) или плацебо (n=32) в течение 12 нед.	Первичные точки: безопасность и переносимость (задержка жидкости, ухудшение класса NYHA). Изменение гемодинамики, NT-proBNP, ДТ6МХ.	У 7 пациентов группы мацитентана наблюдалась задержка жидкости/у 4 в группе плацебо. Существенных различий между группами ни в одной из конечных точек исследования выявлено не было.

Сокращения: ДГД — диастолический градиент давления, ДИ — доверительный интервал, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДЛА — давление в легочной артерии, ДТ6МХ — дистанция в тесте 6-минутной ходьбы, Ед Вуда — единицы Вуда, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, срДПП — среднее давление в правом предсердии, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЭхоКГ — эхокардиография, Ме — медиана, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент промозгового натрийуретического пептида, NYHA — Нью-Йоркская ассоциация сердца, TAPSE — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, VO₂peak — пиковое потребление кислорода.

На фоне лечения силденафилом в течение 12 нед. в дозе 20 мг 3 раза/сут. (n=26) по сравнению с плацебо (n=26) у пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ ≥45%) не выявлено значимой динамики уровня срДЛА, величины сердечного выброса, уровня ДЗЛА и VO₂peak [41]. В рандомизированном исследовании RELAX на большей когорте пациентов с СНсФВ с Me ФВ ЛЖ 60% (при недоказанном инвазивным методом наличия ЛГ) также было показано отсутствие эффекта терапии силденафилом в дозе до 60 мг 3 раза (n=113) по сравнению с плацебо (n=103) на динамику клинико-функционального статуса и качества жизни пациентов спустя 12 нед. лечения [42]. Однако в данных исследованиях не были выделены отдельно пациенты со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ.

Позже проведенные исследования, преимущественно включающие пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ и СНсФВ, показали достоверное улучшение функционального статуса и функции ПЖ как на фоне краткосрочного приема (3 мес.), так и через год после терапии силденафилом в разных дозовых режимах [43, 44] (табл. 1).

В рандомизированном исследовании LEPHT изучался эффект терапии стимулятором растворимой гуанилатциклазы — риоцигуатом у 201 пациента с ЛГ и систолической дисфункцией ЛЖ. В течение 16 нед. терапия риоцигуатом в разных дозовых режимах не оказала эффект на динамику гемодинамических параметров малого круга кровообращения [45].

Представитель группы стимуляторов растворимой гуанилатциклазы — верицигуат также изучался у пациентов с СНнФВ, так и СНсФВ, однако критерий наличия ЛГ не являлся ключевым при включении пациентов с СН в исследования. Так, в исследовании SOCRATES-REDUCED [46] у включенных в исследование пациентов с СН с ФВ ЛЖ <45% (n=351) оценивалась безопасность и эффект терапии верицигуатом в разных дозовых режимах (от 1,25 до 10 мг в сут.) в течение 12 нед. На фоне терапии верицигуатом в максимальной дозе 10 мг у 4,4% пациентов наблюдались синкопальные состояния, у 15,4% имела место значимая гипотония. Значимой динамики уровня NT-proBNP на фоне 12 нед. терапии верицигуатом выявлено не было, однако авторы это связывают с наличием включенных пациентов с фибрилляцией предсердий, дополнительно вносящей свой вклад в отсутствие положительной динамики биомаркера миокардиального напряжения. При этом выявлено, что прием более высоких доз риоцигуата отражался на более выраженном снижении уровня NT-proBNP.

В 2021г в европейских рекомендациях по лечению СН для снижения риска сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по причине СН терапия верицигуатом может быть рассмотрена для лечения пациентов с II-IV ФК по NYHA с ухудшением течения СНнФВ

(II B) [22]. В исследовании SOCRATES-PRESERVED [47] 12-недельная терапия верицигуатом в дозе 10 мг у пациентов с СНсФВ имела хороший профиль переносимости, значимо не влияя на динамику артериального давления, однако не оказывала эффекта ни на динамику уровня NT-proBNP, ни на уменьшение объема ЛП. При этом у пациентов с СНсФВ терапия верицигуатом значимо улучшила качество жизни пациентов, что воодушевило исследователей к дальнейшему изучению более длительной терапии верицигуатом у данной когорты пациентов с СН [47].

Переходя к другому классу препаратов специфической терапии, доказавшей свой эффект на пациентах с ЛАГ, важно осветить результаты исследований, посвященные изучению безопасности и эффективности терапии препаратами группы антагонистов эндотелиновых рецепторов у пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца.

Эффект терапии бозентаном в дозе 250 мг в сут. на протяжении 12 нед. изучался в пилотном одноцентровом исследовании BADDHY у 9 пациентов с СНсФВ. Терапия бозентаном не повлияла на улучшение функционального статуса пациентов и динамику уровня РСДЛА по данным ЭхоКГ, вызывая явления острой СН у 3-х пациентов в группе лечения [48].

Длительный прием терапии бозентана в дозе 250 мг в сут. в исследовании ENABLE спустя 9 мес. лечения не оказал положительного влияния на исход пациентов с СНсФВ (ФВ ЛЖ <35%) III-IV ФК (NYHA), при этом вызывая выраженную декомпенсацию СН несмотря на интенсификацию диуретической терапии. Данное исследование было прекращено досрочно [49].

Проспективное многоцентровое исследование MELODY-1 (Macitentan in Subjects With Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension (CpcPH) Due to Left Ventricular Dysfunction) было единственным исследованием, имеющим критерии включения пациентов именно со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ при наличии заболевания левых отделов сердца [50]. За первый месяц наблюдения в данном исследовании терапия мацитентаном в дозе 10 мг привела к повышению риска задержки жидкости на 10,1% у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ при сравнении с плацебо. Задержку жидкости, вероятнее всего, можно объяснить недостаточным медикаментозным нивелированием и компенсацией посткапиллярного компонента, и его превалированием над прекапиллярным компонентом ЛГ на момент инициации терапии мацитентаном. Спустя 3 мес. приема мацитентана отсутствовали достоверные изменения значения ЛСС, среднего давления в правом предсердии и ДЗЛА по сравнению с плацебо.

До сих пор научный мир находится в ожидании результатов многоцентровых 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), посвященных изучению эффективности и переносимости терапии мацитентаном 10 мг у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ на фоне ХСН с сохранной ФВ ЛЖ¹ и у пациентов со смешанной пост-/прекапиллярной ЛГ, после имплантации вспомогательного устройства для поддержки ЛЖ (Left Ventricular Assist Device)².

Учитывая отсутствие явных доказательств положительного эффекта ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ группы 2 согласно данным проведенных пилотных работ и единичных многоцентровых исследований, при этом продемонстрированного высокого риска развития отека легких, в современных национальных клинических рекомендациях назначение патогенетической терапии ЛАГ пациентам с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца противопоказано [1]. Однако рекомендации ЕОК и ЕРО по диагностике и лечению ЛГ рекомендуют предпринимать индивидуальный подход к выбору терапии пациентов с патологией левых камер сердца, имеющих смешанную пост-/прекапиллярную ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом в виде повышения ЛСС ≥ 5 Ед Вуда. В этом случае препаратом выбора для таких пациентов является ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 — тадалафил или силденафил (зарегистрированной на территории Российской Федерации). Данным пациентам принятие решения о назначении силденафила должно осуществляться только на фоне подобранной максимальной многокомпонентной медикаментозной терапии СН в стенах экспертного центра по проблеме ЛГ, где будет осуществлено комплексное обследование с КПОС [3].

Таким образом, возможность применения в клинической практике легочных вазодилататоров из группы ЛАГ-специфической терапии для пациентов с патологией левых отделов остается спорным. Однако в ряде случаев проводятся попытки назначения off-label ЛАГ-специфической терапии данной когорте пациентов. Ключевыми факторами, обосновывающими возможность попыток назначения легочных вазодилататоров являются: доказанный инвазивным методом диагностики комбинированный

¹ 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.

² 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.

пост-/прекапиллярный компонент ЛГ при устраненном/компенсированном посткапиллярном компоненте ЛГ у пациента, получающего максимальную медикаментозную терапию по поводу заболевания левых отделов сердца, находящегося в оптимальном волюмическом статусе; персонализированный подход к назначению и выбору лечения, принятие решения о назначении специфического препарата только мультидисциплинарной командой высококвалифицированных специалистов.

Заключение

Сложный фенотип пациентов с ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца подразумевает необходимость применения комплексного подхода к оценке прогноза данной когорты пациентов с учетом их коморбидного статуса, использованием как инвазив-

ных, так и неинвазивных параметров, отражающих гемодинамический вариант ЛГ и характер структурно-функционального состояния сердца. Это позволит своевременно провести коррекцию имеющейся патологии левых отделов сердца и/или достичь медикаментозной компенсации. Попытки использования препаратов ЛАГ-специфической терапии для пациентов ЛГ группы 2 в большинстве исследований не увенчались успехом, однако продолжают исследования, посвященные более детальному изучению безопасности и эффективности современных препаратов у такого гемодинамического варианта группы 2, как смешанная пост-/прекапиллярная ЛГ.

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

Литература/References

1. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin AE, et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2021;26(12):4683. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоемболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
2. Chazova I.E., Martynuk T.V., Valieva Z.S. et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.) 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. doi: 10.38109/2225-1685-2020-1-78-122.
3. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al.; ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
4. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, et al. Pulmonary Hypertension. Dtsch Arztebl Int. 2017;114(5):73-84. doi:10.3238/arztebl.2017.0073.
5. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, et al. Pulmonary hypertension in left heart disease. Arch Med Sci. 2019;15(1):262-73. doi:10.5114/aoms.2017.68938.
6. Rosenkranz S, Kramer T, Gerhardt F, et al. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: Pathophysiology, diagnosis, treatment approaches. Herz. 2019;44(6):483-90. doi:10.1007/s00059-019-4831-6.
7. Vanderpool RR, Saul M, Nouria M, et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. JAMA Cardiol. 2018;3:298-306. doi:10.1001/jamacardio.2018.0128.
8. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiological implications. Eur Heart J. 2022;43(36):3417-3431. doi:10.1093/eurheartj/ehac184.
9. Riccardi M, Pagnesi M, Sciatti E, et al. Combined pre- and post-capillary pulmonary hypertension in left heart disease. Heart Fail Rev. 2023;28(1):137-148. doi:10.1007/s10741-022-10251-9.
10. Dragu R, Rispler S, Habib M, et al. Pulmonary arterial capacitance in patients with heart failure and reactive pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail. 2015;17(1):74-80. doi:10.1002/ejhf.192.
11. Caravita S, Faini A, Deboeck G, et al. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. J Heart Lung Transplant. 2017;36(7):754-62. doi:10.1016/j.healun.2016.12.011.
12. Alamri AK, Ma CL, Ryan JJ. Left heart disease-related pulmonary hypertension. Cardiol Clin. 2022;40(1):69-76. doi:10.1016/j.ccl.2021.08.007.
13. Hoeper MM, Lam CSP, Vachiery JL, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a plea for proper phenotyping and further research. Eur Heart J. 2017;38(38):2869-73. doi:10.1093/eurheartj/ehw597.
14. Shah SJ, Borlaug BA, Kitzman DW, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. Circulation. 2020;141(12):1001-26. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
15. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2014;35(48):3452-62. doi:10.1093/eurheartj/ehu193.
16. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2016;18(12):1472-87. doi:10.1002/ejhf.1630.
17. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: an index of right ventricular contractile function and prognosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013;305(9):H1373-81. doi:10.1152/ajpheart.00157.2013.
18. Guazzi M, Naeije R, Arena R, et al. Echocardiography of right ventriculoarterial coupling combined with cardiopulmonary exercise testing to predict outcome in heart failure. Chest. 2015;148(1):226-34. doi:10.1378/chest.14-2065.
19. Johns CS, Wild JM, Rajaram S, et al. Identifying At-Risk Patients with Combined Pre- and Postcapillary Pulmonary Hypertension Using Interventricular Septal Angle at Cardiac MRI. Radiology. 2018;289(1):61-8. doi:10.1148/radiol.2018180120.
20. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Arena R. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. Circ Heart Fail. 2009;2(6):549-55. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.881326.
21. Guazzi M, Bandera F, Ozemek C, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is Its Value? J Am Coll Cardiol. 2017;70(13):1618-36. doi:10.1016/j.jacc.2017.08.012.
22. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
23. Plácido R, Cortez-Dias N, Robalo Martins S, et al. Prognostic stratification in pulmonary hypertension: A multi-biomarker approach. Rev Port Cardiol. 2017;36(2):111-25. doi:10.1016/j.repc.2016.08.005.
24. Mirna M, Rohm I, Jirak P, et al. Analysis of Novel Cardiovascular Biomarkers in Patients With Pulmonary Hypertension (PH). Heart Lung Circ. 2020;29(3):337-44. doi:10.1016/j.hlc.2019.03.004.
25. May BM, Pimentel M, Zimmerman LJ, Rohde LE. GDF-15 as a Biomarker in Cardiovascular Disease. Arq Bras Cardiol. 2021;116(3):494-500. doi:10.36660/abc.20200426.
26. Mazurek JA, Horne BD, Saeed W, et al. Galectin-3 Levels Are Elevated and Predictive of Mortality in Pulmonary Hypertension. Heart Lung Circ. 2017;26(11):1208-15. doi:10.1016/j.hlc.2016.12.012.
27. Joki Y, Konishi H, Ebinuma H, et al. Circulating sLR11 levels predict severity of pulmonary hypertension due to left heart disease. PLoS One. 2021;16(12):e0261753. doi:10.1371/journal.pone.0261753.
28. Hoeper MM, Meyer K, Rademacher J, et al. Diffusion capacity and mortality in patients with pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2016;4(6):441-9. doi:10.1016/j.jchf.2015.12.016.
29. Aleevskaya AM, Vyborov ON, Gramovich VV, Martynuk TV. 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. (In Russ.) 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.
30. 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(6):935-44. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.001229.
31. Kaye DM, Hasenfuß G, Neuzil P, et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2016;9(12):e003662. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003662.

32. Chernyavskiy AM, Edemskiy AG, Novikova NV, et al. Radiofrequency Pulmonary Artery Ablation for Treatment of Residual Pulmonary Hypertension After Pulmonary Endarterectomy. *Kardiologiya*. 2018;58(4):15-21. (In Russ.) Чернявский А. М., Едемский А. Г., Новикова Н. В. и др. Применение радиочастотной абляции легочной артерии при лечении резидуальной легочной гипертензии после легочной эндартерэктомии. *Кардиология*. 2018;58(4):15-21. doi:10.18087/cardio.2018.4.10105.
33. Trofimov NA, Medvedev AP, Babokin VY, et al. Circular Sympathetic Pulmonary Artery Denervation in Cardiac Surgery Patients With Mitral Valve Defect, Atrial Fibrillation and High Pulmonary Hypertension. *Kardiologiya*. 2020;60(1):35-42. (In Russ.) Трофимов Н.А., Медведев А.П., Бабочкин В.Е. и др. Циркулярная симпатическая денервация легочных артерий у кардиохирургических пациентов с пороком митрального клапана, фибрилляцией предсердий и высокой легочной гипертензией. *Кардиология*. 2020;60(1):35-42. doi:10.18087/cardio.2020.1.n771.
34. Korobchenko LE, Goncharova NS, Condori Leandro HI, et al. Pulmonary artery denervation for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2021;27(6):628-41. (In Russ.) Коробченко Л.Е., Гончарова Н.С., Кондори Леандро Э.И. и др. Денервация легочной артерии при легочной гипертензии: систематический обзор и мета-анализ клинических исследований. Артериальная гипертензия. 2021;27(6):628-41. doi:10.18705/1607-419X-2021-27-6-628-641.
35. Zhang H, Zhang J, Chen M, et al. Pulmonary Artery Denervation Significantly Increases 6-Min Walk Distance for Patients With Combined Pre- and Post-Capillary Pulmonary Hypertension Associated With Left Heart Failure: The PADN-5 Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2019;12(3):274-84. doi:10.1016/j.jcin.2018.09.021.
36. 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(1):44-54. doi:10.1016/S0002-8703(97)70105-4.
37. 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(14):1555-62. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107716373.
38. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Phosphodiesterase 5 inhibition with sildenafil reverses exercise oscillatory breathing in chronic heart failure: a long-term cardiopulmonary exercise testing placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):82-90. doi:10.1093/eurjhf/hfr147.
39. Cooper TJ, Cleland JGF, Guazzi M, et al. Effects of sildenafil on symptoms and exercise capacity for heart failure with reduced ejection fraction and pulmonary hypertension (the SiHF study): a randomized placebo-controlled multicentre trial. *Eur J Heart Fail*. 2022;24(7):1239-48. doi:10.1002/ejhf.2527.
40. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011;124(2):164-74. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.983866.
41. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36(38):2565-73. doi:10.1093/eurheartj/ehv336.
42. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268-77. doi:10.1001/jama.2013.2024.
43. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol*. 2019;283:152-8. doi:10.1016/j.ijcard.2018.12.078.
44. Belyavskiy E, Ovchinnikov A, Potekhina A, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor sildenafil in patients with heart failure with preserved ejection fraction and combined pre- and postcapillary pulmonary hypertension: A randomized open-label pilot study. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2020;20:408. doi:10.1186/s12872-020-01671-2.
45. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left ventricular systolic dysfunction associated with pulmonary hypertension Riociguat trial (LEPHT) study group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013;128(5):502-11. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001458.
46. Gheorghade M, Greene SJ, Butler J, et al.; SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA*. 2015;314(21):2251-62. doi:10.1001/jama.2015.15734.
47. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J*. 2017;38(15):1119-27. doi:10.1093/eurheartj/ehw593.
48. Koller B, Steringer-Macherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot Study of Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (BADDHY-Trial). *Heart Lung Circ*. 2017;26(5):433-41. doi:10.1016/j.hlc.2016.09.004.
49. Packer M, McMurray JJV, Krum H, et al. ENABLE investigators and committees. 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 Fail*. 2017;5(5):317-26. doi:10.1016/j.jchf.2017.02.021.
50. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701886. doi:10.1183/13993003.01886-2017.