

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. ОБРАЗОВАНИЕ

Russian Journal of Cardiology. EDUCATION

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

Современный взгляд на фенотипы ЛГ

ЛГ у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса

Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической ЛГ: распространенность, патогенез и критерии диагностики

Клиническое значение оценки метаболизма и перфузии миокарда правого желудочка с помощью ПЭТ, совмещенной с компьютерной томографией, у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Особенности портокаального кровотока у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких: *status artium*

Беременность и легочная артериальная гипертензия: вызовы реальной клинической практики

Клиническое течение ЛГ в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца

Эпидемиология, факторы риска развития и принципы диагностики хронической тромбоэмболической ЛГ: данные регистра

Фенотип пациентов со вторичной недостаточностью триkuspidального клапана на фоне приобретенных пороков левых камер сердца

Особенности коммуникации врача и пациента с легочной артериальной гипертензией

Особенности течения легочной артериальной гипертензии у пациентки с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай

Успешное лечение пациентки с синдромом компрессии ствола левой коронарной артерии на фоне легочной артериальной гипертензии при ВИЧ-инфекции. Клинический случай

ЛГ у пациента с истинной полицитемией. Клинический случай

В ФОКУСЕ:

Легочная гипертензия

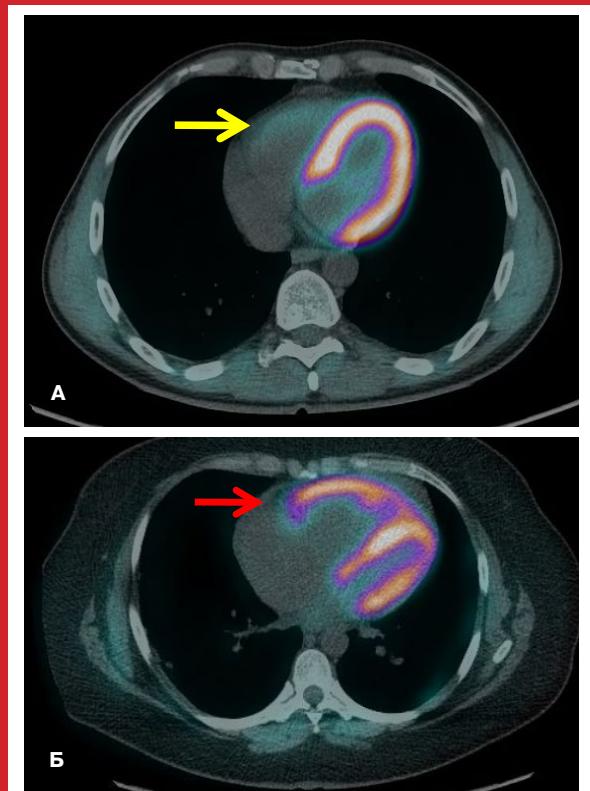
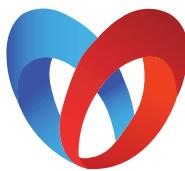


Рис. 2. Примеры ПЭТ/КТ изображений с $[18\text{F}]$ -ФДГ: (А) пациент без ЛГ (контрольная группа); (Б) пациент с ЛАГ.

Примечание: визуализируется повышенное накопление радиофармпрепарата $[18\text{F}]$ -ФДГ в миокарде правого желудочка при ЛАГ (красная стрелка) по сравнению с миокардом ПЖ у пациента без ЛГ (желтая стрелка) (собственные данные). См. на стр. 43.





РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

**Научно-практический рецензируемый
медицинский журнал**

Зарегистрирован Комитетом РФ по печати
06.04.1998 г. Регистрационный № 017388

Периодичность: 12 номеров в год
Установочный тираж — 7 000 экз.

**Журнал включен в Перечень ведущих научных
журналов и изданий ВАК**

**Журнал включен в Scopus, DOAJ
РИНЦ (ядро), RSCI**

Полнотекстовые версии

всех номеров размещены на сайте
Научной Электронной Библиотеки:
www.elibrary.ru

Архив номеров: www.russjcardiol.elpub.ru

Правила публикации авторских материалов:
<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Прием статей в журнал:
www.russjcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru>

Информация о подписке:
www.scardio.ru/ru/subscription.html

**Открытый доступ к архивам
и текущим номерам**

**Перепечатка статей возможна только
с письменного разрешения издательства**

**Ответственность за достоверность
рекламных публикаций несет рекламодатель**

Отпечатано: типография "OneBook",
ООО "Сам Полиграфист",
129090, Москва, Протопоповский пер., 6.
www.onebook.ru

© Российский кардиологический журнал

Лицензия на шрифты № 180397 от 21.03.2018

Подписано в печать: 26.12.2025

Цена свободная

РОССИЙСКИЙ КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ОБРАЗОВАНИЕ

т. 30 (2S) 2025, (2-2025)

издается с 1996 г.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алекян Б. Г. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Арутюнов Г. П. (Москва) д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН

Барбараши О. Л. (Кемерово) д.м.н., профессор, академик РАН

Беленков Ю. Н. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Бойцов С. А. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Васюк Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Виллевальде С. В. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Галиевич А. С. (Казань) д.м.н., профессор

Дупляков Д. В. (Самара) д.м.н., профессор

Иртюга О. Б. (Санкт-Петербург) д.м.н., доцент

Карпов Р. С. (Томск) д.м.н., профессор, академик РАН

Карпов Ю. А. (Москва) д.м.н., профессор

Кобякова О. С. (Москва) д.м.н., профессор

Козиолова Н. А. (Пермь) д.м.н., профессор

Конради А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор, академик РАН

Копылов Ф. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Лебедев Д. С. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Лопатин Ю. М. (Волгоград) д.м.н., профессор

Мареев В. Ю. (Москва) д.м.н., профессор

Моисеева О. М. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Недогода С. В. (Волгоград) д.м.н., профессор

Недошивин А. О. (Санкт-Петербург) д.м.н., профессор

Никулина С. Ю. (Красноярск) д.м.н., профессор

Ревишвили А. Ш. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Стародубов В. И. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Таратухин Е. О. (Москва) к.м.н., доцент

Чазова И. Е. (Москва) д.м.н., профессор, академик РАН

Чумакова Г. А. (Барнаул) д.м.н., профессор

Шальнова С. А. (Москва) д.м.н., профессор

Якушин С. С. (Рязань) д.м.н., профессор

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Ратова Л. Г. (Санкт-Петербург)

Адрес Редакции:

119049, Москва,

ул. Шаболовка, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Тел. +7 (985) 768 43 18

Издательство:

ООО "Силицея-Полиграф"

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Абдуллаев А. А. (Махачкала)
Атьков О. Ю. (Москва)
Габинский Я. Л. (Екатеринбург)
Голухова Е. З. (Москва)
Готье С. В. (Москва)
Кашталаев В. В. (Кемерово)
Концевая А. В. (Москва)
Космачева Е. Д. (Краснодар)
Либис Р. А. (Оренбург)
Мацкеплишвили С. Т. (Москва)
Михайлов Е. Н. (Санкт-Петербург)
Недбайкин А. М. (Брянск)
Овчинников Д. А. (Санкт-Петербург)
Олейников В. Э. (Пенза)

Палеев Ф. Н. (Москва)
Першуков И. В. (Воронеж)
Покровский С. Н. (Москва)
Попов С. В. (Томск)
Протасов К. В. (Иркутск)
Рагино Ю. И. (Новосибирск)
Скибицкий В. В. (Краснодар)
Тюрина Т. В. (Ленинградская область)
Хашева Л. А. (Ростов-на-Дону)
Хлудеева Е. А. (Владивосток)
Чернова А. А. (Красноярск)
Чернявский А. М. (Новосибирск)
Шульман В. А. (Красноярск)
Явелов И. С. (Москва)

МЕЖДУНАРОДНЫЙ РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Карлен Адамян (Армения)
Стефан Анкер (Германия)
Салим Беркинбаев (Казахстан)
Рихард Чешка (Чешская республика)
Франческо Косентино (Италия)
Роберто Феррари (Италия)
Жан Шарль Фрушар (Франция)
Владимир Габинский (США)
Владимир Коваленко (Украина)
Мишель Комажда (Франция)
Равшанбек Курбанов (Узбекистан)
Стивен Ленц (США)

Жильбер Массар (Франция)
Маркку Ниеминен (Финляндия)
Питер Нильсон (Швеция)
Джанфранко Парати (Италия)
Михаил Попович (Молдова)
Фаусто Дж. Пинто (Португалия)
Адам Торбички (Польша)
Ярле Вааге (Норвегия)
Панагиотис Вардас (Греция)
Маргус Виигимаа (Эстония)
Хосе-Луис Заморано (Испания)

РЕДАКЦИЯ

Шеф-редактор Родионова Ю. В.

Секретарь редакции Кулаков П. А.
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Научный секретарь Замятин К. А.
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Выпускающие редакторы Рыжков Е. А., Рыжкова Е. В.

Научные редакторы Добрынина Е. Ю., Таратухин Е. О.

Ответственный переводчик Клещеногов А. С.

Дизайн, верстка Добрынина Е. Ю., Звёздкина В. Ю., Простов А. Е.

Отдел распространения Гусева А. Е.
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Отдел рекламы, размещение дополнительных материалов Абросимова Алина,
Менеджер по работе с партнерами Российского кардиологического общества
Тел.: 8 (812) 702-37-49 доб. 005543
e-mail: partners@scardio.ru



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

Russian Society of Cardiology

Scientific peer-reviewed medical journal

Mass media registration certificate № 017388
dated 06.04.1998

Periodicity — 12 issues per year

Circulation — 7 000 copies

**The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications
of the Supreme Examination Board (VAK)**

**The Journal is included in Scopus,
DOAJ, Russian Science Citation Index**

Complete versions of all issues are published:
www.elibrary.ru

Instructions for authors:

<https://journal.scardio.ru/guidelines-for-authors>

Submit a manuscript:

www.russcardiol.elpub.ru, <https://journal.scardio.ru/>

Subscription:

www.roscardio.ru/ru/subscription.html

Open Access

**For information on how to request permissions
to reproduce articles/information from
this journal, please contact with publisher**

**The mention of trade names, commercial
products or organizations, and the inclusion
of advertisements in the journal do not imply
endorsement by editors, editorial board
or publisher**

Printed: OneBook, Sam Poligraphist, Ltd.
129090, Moscow, Protopopovsky per., 6.
www.onebook.ru

© Russian Journal of Cardiology

Font's license № 180397 от 21.03.2018

RUSSIAN JOURNAL OF CARDIOLOGY EDUCATION

v. 30 (2S) 2025, (2-2025)

Founded in 1996

EDITOR-IN-CHIEF

Evgeny V. Shlyakhto (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

ASSOCIATE EDITORS

Bagrat G. Alekyan (Moscow) Professor, Academician RAS

Grigory P. Arutyunov (Moscow) Professor, Academician RAS

Olga L. Barbarash (Kemerovo) Professor, Academician RAS

Yury N. Belenkov (Moscow) Professor, Academician RAS

Sergey A. Boytsov (Moscow) Professor, Academician RAS

Yury A. Vasyuk (Moscow) Professor

Svetlana V. Villevalde (St. Petersburg) Professor

Albert S. Galyavich (Kazan) Professor

Dmitry V. Duplyakov (Samara) Professor

Olga B. Irtyuga (St. Petersburg) Professor

Rostislav S. Karpov (Tomsk) Professor, Academician RAS

Yury A. Karpov (Moscow) Professor

Olga S. Kobyakova (Moscow) Professor

Natalya A. Koziolova (Perm) Professor

Aleksandra O. Konradi (St. Petersburg) Professor, Academician RAS

Philip Yu. Kopylov (Moscow) Professor

Dmitry S. Lebedev (St. Petersburg) Professor

Yury M. Lopatin (Volgograd) Professor

Viacheslav Yu. Mareev (Moscow) Professor

Olga M. Moiseeva (St. Petersburg) Professor

Sergey V. Nedogoda (Volgograd) Professor

Alexandr O. Nedoshivin (St. Petersburg) Professor

Svetlana Yu. Nikulina (Krasnoyarsk) Professor

Amiran Sh. Revishvili (Moscow) Professor, Academician RAS

Vladimir I. Starodubov (Moscow) Professor, Academician RAS

Evgeny O. Taratukhin (Moscow) Associate Professor

Irina E. Chazova (Moscow) Professor, Academician RAS

Galina A. Chumakova (Barnaul) Professor

Svetlana A. Shalnova (Moscow) Professor

Sergey S. Yakushin (Ryazan) Professor

EXECUTIVE SECRETARY

Ludmila G. Ratova (St. Petersburg)

Editorial office:

119049, Moscow,

ul. Shabolovka, 23-254

e-mail: cardiojournal@yandex.ru

Tel. +7 (985) 768 43 18

Publisher:

Silicea-Poligraf

e-mail: cardio.nauka@yandex.ru

ADVISORY BOARD

Aligadzhi A. Abdullaev (Makhachkala)
Oleg Yu. Atkov (Moscow)
Yan L. Gabinsky (Ekaterinburg)
Elena Z. Goluhova (Moscow)
Sergey V. Gauthier (Moscow)
Vasily V. Kashtalap (Kemerovo)
Anna V. Kontsevaya (Moscow)
Elena D. Kosmachova (Krasnodar)
Roman A. Libis (Orenburg)
Simon T. Matskeplishvili (Moscow)
Evgeny N. Mikhaylov (St. Petersburg)
Andrei M. Nedbaikin (Bryansk)
Dmitry A. Ovchinnikov (St. Petersburg)
Valentin E. Oleynikov (Penza)

Philip N. Paleev (Moscow)
Igor V. Pershukov (Voronezh)
Sergey N. Pokrovskiy (Moscow)
Sergey V. Popov (Tomsk)
Konstantin V. Protasov (Irkutsk)
Yulia I. Ragino (Novosibirsk)
Vitalii V. Skibitskiy (Krasnodar)
Tatiana V. Tyurina (Leningradskaya oblast)
Larisa A. Haisheva (Rostov-on-Don)
Elena A. Khludeeva (Vladivostok)
Anna A. Chernova (Krasnoyarsk)
Alexandr M. Chernyavsky (Novosibirsk)
Vladimir A. Shulman (Krasnoyarsk)
Igor S. Yavelov (Moscow)

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Karlen Adamyan (Armenia)
Stefan Anker (Germany)
Salim Berkinbayev (Kazakhstan)
Richard Ceska (Czech Republic)
Francesco Cosentino (Italy)
Roberto Ferrari (Italy)
Jean Charles Fruchart (France)
Vladimir Gabinsky (USA)
Vladimir Kovalenko (Ukraine)
Michel Komajda (France)
Ravshanbek Kurbanov (Uzbekistan)
Steven Lentz (USA)

Gilbert Massard (France)
Markku Nieminen (Finland)
Peter Nilsson (Sweden)
Gianfranco Parati (Italy)
Mihail Popovici (Moldova)
Fausto J. Pinto (Portugal)
Adam Torbicki (Poland)
Jarle Vaage (Norway)
Panagiotis Vardas (Greece)
Margus Viigimaa (Estonia)
Jose-Luis Zamorano (Spain)

EDITORIAL OFFICE

Managing Editor *Yulia V. Rodionova*
Secretary *Petr A. Kulakov*
e-mail: cardiodrug@yandex.ru

Scientific secretary *Kirill A. Zamiatin*
e-mail: kazamyatin@yandex.ru

Assistant Managing Editors *Evgeny A. Ryzhov, Elena V. Ryzhova*

Scientific Editors *Elena Yu. Dobrynina, Evgeny O. Taratukhin*

Senior translator *Anton S. Kleschenogov*

Design, desktop publishing *Elena Yu. Dobrynina, Vladislava Yu. Zvezdkina, Alexey E. Prostov*

Distribution department *Anna Guseva*
e-mail: guseva.silicea@yandex.ru

Advertising department *Alina Abrosimova*
Tel.: 8 (812) 702-37-49 ext. 005543
e-mail: partners@scardio.ru

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENTS

Обращение к читателям 

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Ляпина И. Н.

Современный взгляд на фенотипы легочной гипертензии (обзор литературы) 

Яфарова А. А., Филиппов К. Г., Джииева О. Н., Драпкина О. М.

Легочная гипертензия у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор литературы) 

Симакова М. А., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М.

Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: распространенность, патогенез и критерии диагностики 

Маланова А. С., Гончарова Н. С., Рыжкова Д. В.

Клиническое значение оценки метаболизма и перфузии миокарда правого желудочка с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, у пациентов с легочной артериальной гипертензией (обзор литературы) 

Барковская М. К., Кушнир В. В., Мартынюк Т. В.

Особенности портакавального кровотока у пациентов с легочной артериальной гипертензией 

Валиева З. С., Остраух А. В., Мартынюк Т. В.

Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких: *status artium* (обзор литературы) 

Карелкина Е. В., Моисеева О. М.

Беременность и легочная артериальная гипертензия: вызовы реальной клинической практики (обзор литературы) 

Ляпина И. Н., Богданов Л. А., Двадцатов И. В., Дрень Е. В., Горбатовская Е. Е., Маркова Ю. О., Хуторная М. В., Ляпин А. А., Сотников А. В., Стасев А. Н., Кутихин А. Г., Мартынюк Т. В., Барбараши О. Л.

Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца 

Симакова М. А., Осадчий А. М., Алексеева Д. В., Марукян Н. В., Гончарова Н. С., Маликов К. Н., Грабик М. А., Злобина И. С., Березина А. В., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

Эпидемиология, факторы риска развития и принципы диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: данные регистра 

7 Address to the readers 

PULMONARY HYPERTENSION

8 Lyapina I. N.

A modern perspective on pulmonary hypertension phenotypes: a literature review 

19 Yafarova A. A., Filippov K. G., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Pulmonary hypertension in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a literature review 

27 Simakova M. A., Karpova Yu. I., Zolotova E. A., Vavilova T. V., Moiseeva O. M.

Iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: prevalence, pathogenesis, and diagnostic criteria 

38 Malanova A. S., Goncharova N. S., Ryzhkova D. V.

Clinical significance of assessing right ventricular metabolism and perfusion using positron emission tomography combined with computed tomography in patients with pulmonary arterial hypertension: a literature review 

49 Barkovskaya M. K., Kushnir V. V., Martynuk T. V.

Portacaval flow characteristics in patients with pulmonary arterial hypertension 

58 Valieva Z. S., Ostraukh A. V., Martynuk T. V.

Chronic thromboembolic pulmonary disease: *status artium* (literature review) 

64 Karelkina E. V., Moiseeva O. M.

Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: challenges of real-world clinical practice (literature review) 

74 Lyapina I. N., Bogdanov L. A., Dvadtsatov I. V., Dren E. V., Gorbatovskaya E. E., Markova Yu. O., Khutornaya M. V., Lyapin A. A., Sotnikov A. V., Stasev A. N., Kutikhin A. G., Martynuk T. V., Barbarash O. L.

Clinical characteristics of pulmonary hypertension depending on the lung microvascular hemodynamic type and histology in patients after mitral valve disease treatment 

86 Simakova M. A., Osadchii A. M., Alekseeva D. V., Marukyan N. V., Goncharova N. S., Malikov K. N.,

Grabik M. A., Zlobina I. S., Berezina A. V., Gordeev M. L., Moiseeva O. M.

Epidemiology, risk factors and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the registry 

Ляпина И. Н., Сотников А. В., Кузьмина О. К.,
Осинцев Е. С., Органова Е. С., Иванов Л. Д., Стасев А. Н.,
Аргунова Ю. А., Криковцов А. С., Барбараши О. Л.
Фенотип пациентов со вторичной недостаточностью
трикуспидального клапана на фоне приобретенных
пороков левых камер сердца 

Донскова Ю. В., Мартынюк Т. В., Валиева З. С.,
Киселева А. Ю., Шария А. М., Резухина Е. А.
Особенности коммуникации врача и пациента с легочной
артериальной гипертензией 

Ляпина И. Н., Дрень Е. В., Сваровская П. К., Зверева Т. Н.,
Барбараши О. Л.
Особенности течения легочной артериальной
гипертензии у пациентки с ВИЧ-инфекцией.
Клинический случай 

Читанава В. Л., Гришин Н. С., Мартынюк Т. В.,
Меркулов Е. В., Терещенко А. С.
Успешное лечение пациентки с синдромом компрессии
ствола левой коронарной артерии на фоне легочной
артериальной гипертензии при ВИЧ-инфекции.
Клинический случай 

Татаринцева З. Г., Русакова Н. Н., Кручинова С. В.,
Головина Г. А., Скалецкий К. В., Джоджуа В. Э.,
Космачева Е. Д.
Легочная гипертензия у пациента с истинной
полицитемией. Клинический случай 

98 Lyapina I. N., Sotnikov A. V., Kuzmina O. K.,
Osintsev E. S., Organova E. S., Ivanov L. D., Stasev A. N.,
Argunova Yu. A., Krikovtsov A. S., Barbarash O. L.
Phenotype of patients with secondary tricuspid valve
regurgitation associated with acquired left-sided heart
defects 

106 Donskova Yu. V., Martynuk T. V., Valieva Z. S.,
Kiseleva A. Yu., Sharja A. M., Rezukhina E. A.
Doctor-patient communication in pulmonary arterial
hypertension 

111 Lyapina I. N., Dren' E. V., Svarovskaya P. K., Zvereva T. N.,
Barbarash O. L.
Characteristics of pulmonary arterial hypertension course
in a female patient with HIV infection. A case report 

120 Chitanava V. L., Grishin N. S., Martynuk T. V.,
Merkulov E. V., Tereshchenko A. S.
Successful treatment of a patient with left main coronary
artery compression due to pulmonary arterial hypertension
in HIV infection: a case report 

126 Tatarintseva Z. G., Rusakova N. N., Kruchinova S. V.,
Golovina G. A., Skaletsky K. V., Dzhodzhua V. E.,
Kosmacheva E. D.
Pulmonary hypertension in a patient with polycythemia vera:
a case report 

 текст доступен в электронной версии
text is available in electronic version

Дорогие коллеги!

С большим удовольствием представляем Вашему вниманию новый выпуск "Российского кардиологического журнала. Образование", посвященный тематике легочной гипертензии (ЛГ). Команды молодых ученых и клиницистов под наставничеством ведущих экспертов Российской Федерации по проблеме ЛГ представили основные эпидемиологические тенденции, современные подходы к диагностике и выбору лечения различных категорий пациентов с ЛГ.

Особое внимание в рамках выпуска посвящено изменению фенотипа пациентов с ЛГ за счет старения населения и роста коморбидной патологии. Такая динамика за последние 30 лет особенно свойственна уникальной группе пациентов с орфанной легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

- На чем основываются принципы фенотипирования пациентов с ЛГ?
- Какие подходы к фенотипированию за пределами этиологии и гемодинамики позволят изменить представление о выборе терапии ЛГ?
- На какие критерии структурно-функциональных нарушений правого желудочка важно обращать внимание и какие методы визуализации использовать?
- Какой оптимальный подход к ведению пациентов с ЛАГ до, во время и после беременности?
- В чем различия между хронической тромбоэмболической болезнью легких и хронической тромбоэмболической ЛГ?
- Как предсказать регресс ЛГ или ее неблагоприятную динамику после хирургической коррекции пороков клапанов сердца?

Надеемся, что на все эти вопросы ответит наш тематический выпуск.

Более того, мы продемонстрировали случаи из реальной клинической практики, которые позволяют погрузиться в особенности ведения пациентов с ЛАГ при различном характере ее течения на фоне ВИЧ-инфек-



ции. Поделились уникальным опытом ведения пациента с истинной полицитемией и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. А также представили алгоритм выбора необходимой коммуникативной тактики в ведении разговора с пациентом с ЛАГ.

Мы стоим на пороге больших перемен в "мире легочной гипертензии". Перед нами стоит крайне важная задача не только своевременной идентификации причины ЛГ, но и проведения комплексного анализа меняющегося фенотипа пациента. В свою очередь, это позволит разработать персонифицированные подходы к выбору терапии ЛГ, что отразится на достижении целей лечения и улучшении долгосрочного прогноза таких пациентов.

Председатель Рабочей группы
"Молодые кардиологи" РКО
к.м.н. Ляпина И. Н. и коллектив авторов выпуска



Современный взгляд на фенотипы легочной гипертензии (обзор литературы)

Ляпина И.Н.

За последние годы были достигнуты значительные успехи в понимании патогенеза различных типов легочной гипертензии (ЛГ), усовершенствованы диагностические подходы и лечебные алгоритмы. Рост распространенности ЛГ в мире связан с демографическими изменениями, в частности с увеличением доли пожилого населения и изменениями образа жизни. Прошедшие три десятилетия ознаменовались кардиальным изменением фенотипа пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), что связано с постарением населения и верификацией диагноза в более старшей возрастной группе с наличием обширной коморбидной патологии. Несмотря на свою относительную редкость, ЛАГ представляет собой значительную проблему для здравоохранения во всем мире, т.к. наблюдается рост заболеваемости и распространенности ЛАГ. В свою очередь, это может свидетельствовать о повышении осведомленности и своевременной диагностике заболевания, с чем связано и снижение глобальной смертности от ЛАГ. В обзоре отражены современные подходы к классификации и фенотипированию пациентов с ЛГ, изложены мировые тенденции распространенности и прогноза заболевания, а также обсуждены новые тенденции в разработке персонифицированных подходов к лечению различных фенотипов пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, фенотипы легочной гипертензии, бремя легочной артериальной гипертензии, персонифицированная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Ляпина И.Н. — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4649-5921.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

zaviirina@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ДИ — доверительный интервал, ДЛА — давление в легочной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, 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, СД — сахарный диабет 2 типа, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ССС — сердечно-сосудистое сопряжение, ФВ — фракция выброса, ЭхоКГ — эхокардиография, ТАПСЕ — систолическая экскурсия кольца триkuspidального клапана, ПДГФ — тромбоцитарный фактор роста, ТГФ- β — трансформирующий фактор роста- β .

Рукопись получена 20.11.2025

Рецензия получена 27.11.2025

Принята к публикации 28.11.2025



Для цитирования: Ляпина И.Н. Современный взгляд на фенотипы легочной гипертензии (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2025; 30(2S):6701. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6701. EDN: IUHKND

A modern perspective on pulmonary hypertension phenotypes: a literature review

Lyapina I. N.

Significant progress has been made in recent years in understanding the pathogenesis of various types of pulmonary hypertension (PH), as well as in improving diagnostic approaches and treatment algorithms. The increasing prevalence of PH worldwide is associated with demographic changes, particularly the increasing proportion of the elderly population and lifestyle changes. The past three decades have been characterized by a dramatic shift in the phenotype of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), driven by population aging and the diagnosis being confirmed in older age groups with complex comorbidity status. Despite its relative rarity, PAH represents a significant healthcare problem worldwide, as its incidence and prevalence of PAH are increasing. This, in turn, may indicate increased awareness and timely diagnosis of the disease, which is associated with a decrease in global mortality from PAH.

This review highlights current approaches to classifying and phenotyping patients with PH, outlines global trends in disease prevalence and prognosis, and discusses new trends in the development of personalized treatment for various phenotypes of patients with PAH.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary hypertension phenotypes, pulmonary arterial hypertension burden, personalized therapy.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Lyapina I. N. ORCID: 0000-0002-4649-5921.

Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 20.11.2025 **Revision Received:** 27.11.2025 **Accepted:** 28.11.2025

For citation: Lyapina I. N. A modern perspective on pulmonary hypertension phenotypes: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6701. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6701. EDN: IUHKND

Легочная гипертензия (ЛГ) — гетерогенная группа заболеваний, приводящих к повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и устойчивому повышению давления в легочной артерии (ДЛА), что отражается в выраженному структурно-функциональном

нарушении правого желудочка (ПЖ) и неблагоприятном прогнозе пациентов.

Изучение ЛГ началось в 1865г с описания J. Klob сужения мелких легочных артерий (ЛА) и артериолосклероза при анализе аутопсийного материала.

Ключевые моменты

- Рост распространенности легочной гипертензии (ЛГ) в мире связан с демографическими изменениями, в частности с увеличением доли пожилого населения и изменений образа жизни.
- Наблюдаются значимые изменения фенотипа пациентов с легочной артериальной гипертензией (верификация диагноза в более старшей возрастной группе с наличием обширной коморбидной патологии), что подразумевает важность тщательной дифференциальной диагностики различных форм ЛГ с применением новых подходов к фенотипированию пациентов.
- В обзоре изложены новые тенденции в разработке персонифицированных подходов к лечению на основании различных методов фенотипирования пациентов с ЛГ.

Key messages

- The increasing prevalence of pulmonary hypertension (PH) worldwide is associated with demographic changes, particularly the increasing elderly population proportion and lifestyle changes.
- Significant changes in the phenotype of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) are observed, which implies the importance of careful differential diagnosis of various PH forms using new approaches to patient phenotyping.
- The review outlines new trends in the development of personalized treatment approaches based on various phenotyping methods for patients with PH.

Спустя 26 лет E. Romberg на аутопсии описал склероз ЛА без патологии сердца и легких. Только в начале XXв A. Ayerza впервые клинически охарактеризовал болезнь молодого пациента с тяжелыми симптомами сердечной недостаточности (СН), цианозом и полицитемией, с быстрым наступлением смерти. Данная болезнь получила имя ее первооткрывателя. В настоящее время это заболевание, как и прежде является орфанным и называется идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) [1].

Прорыв в диагностике ЛГ случился в 1956г, когда W. Forssmann, первостепенно испытав на себе, совместно с американскими коллегами разработал метод катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Данная разработка была удостоена Нобелевской премии и инициировала эру новых диагностических открытий [1].

На сегодняшний день ЛГ является глобальной проблемой здравоохранения, поражая ~1% населения планеты. В возрастной группе 65 лет и старше ее распространенность достигает 10%, что связано с высокой частотой сердечно-легочной коморбидности у данной категории пациентов. Распространенность и заболеваемость ЛГ значительно варьируют в зависимости от клинической группы и типа заболевания. Ведущими причинами возникновения ЛГ по всему миру остаются патологии левых отделов сердца (до 80% всех пациентов с ЛГ) и заболевания легких. В очень редких случаях ЛГ представлена не как синдром, ассоциированный с различными заболеваниями сердца и сосудов или респираторной патологией, а как самостоятельная нозология (ИЛАГ). Независимо от этиологии, прогрессирование заболевания тесно связано с декомпенсацией ПЖ, что приводит к увеличению риска смерти [2-4].

Своевременная верификация ЛГ остается до сих пор сложной задачей из-за многоликих этиологических факторов, разнообразия фенотипов ЛГ и роста бремени сопутствующих заболеваний.

Представленная в национальных и зарубежных рекомендациях [2-4] классификация ЛГ основана на распределении пациентов на 5 групп в зависимости от этиологии заболевания:

I. Так, к первой группе относится легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), патофизиология которой представлена пролиферативной васкулопатией с поражением легочного артериального сосудистого русла. ЛАГ встречается среди всех групп ЛГ примерно у 11,4% [5].

II. ЛГ, связанная с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2, изолированная посткапиллярная или комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ) наблюдается у 48,7% пациентов среди всех групп с ЛГ [5]. Формирование группы 2 ЛГ основано на пассивной обратной передаче повышенного давления в левом предсердии в легочное венозное русло. ЛГ данной группы представлена различными фенотипами левожелудочковой СН на фоне ее систолической, диастолической дисфункции, приобретенной патологии клапанов сердца или кардиомиопатий. К тому же, характер коморбидного статуса (кардиorenальный или метаболический фенотип СН с сохранной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), сопутствующие заболевания бронхолегочной системы) вносит особый вклад в утяжеление течения имеющейся посткапиллярной ЛГ и ее возможную трансформацию в комбинированную пост-/прекапиллярную ЛГ [6].

III. К группе 3 относится ЛГ, связанная с паренхиматозными заболеваниями легких и/или гипоксией, формирование которой основано на гипоксической вазоконстрикции и облитерации сосудов легких. Данная группа наблюдается у 33,5% среди всех групп ЛГ [5].

IV. ЛГ вследствие обструкции ЛА, в т.ч. хроническая тромбоэмболическая ЛГ (группа 4), патогенез которой основывается на ограничении и перераспределении артериального легочного кровотока организованным тромботическим материалом, имеет место у 6,4% среди всех форм [5].

V. Отсутствуют эпидемиологические данные о ЛГ группы 5, которая включает в себя гематологические заболевания, метаболические и системные нарушения, сложные врожденные пороки сердца и др. Это обусловлено многофакторным патогенезом имеющейся ЛГ у данной группы, что может характеризоваться в ряде случаев как прекапиллярным типом, так и посткапиллярным типом ЛГ [2-5].

В дальнейшем особое внимание представляется важным уделить пациентам с ЛАГ (группа 1), бремя которой неуклонно растет на фоне старения населения и увеличения числа сопутствующих болезней. Как следствие, кардинально меняется и ранее привычный фенотип пациентов с ЛАГ.

Динамика фенотипа пациентов с ЛАГ за последние 30 лет

В начале 1990-х годов для "фенотипа" пациентов с ЛАГ наблюдалась четкая закономерность: большинство пациентов были молодыми женщинами в возрасте от 20 до 50 лет, чаще всего без какой-либо сопутствующей сердечно-легочной патологии. Три десятилетия назад весьма редко встречались пациенты с верифицированным диагнозом ЛАГ и избыточной массой тела или с артериальной гипертензией (АГ) в анамнезе [7].

В 2010г в зарубежных регистрах средний возраст пациентов с ЛАГ уже составил 52,5 года [8]. Анализ европейского регистра COMPERA отмечает увеличение доли пациентов с ЛАГ старше 65 лет, которая достигает 64% при соотношении женщин и мужчин 2,3:1 [9].

Согласно анализу данных Российского регистра по проблеме ЛАГ за период с 2012 по 2019гг, отмечено, что 40,9% впервые выявленных случаев среди ЛАГ приходятся на ее идиопатическую форму [2, 3, 10]. Наиболее частыми причинами ассоциированных форм являются врожденные пороки сердца (простые системно-легочные шунты; 36,6%) и системные заболевания соединительной ткани (19,3%) [2, 3, 10]. При этом уникальный фенотип пациентов с ИЛАГ и наследственной формой ЛАГ с наличием положительного теста на вазореактивность имеет место только у 8,6% пациентов. Среди пациентов с ЛАГ 83% являются лицами женского пола [3]. Диагноз ЛАГ устанавливается в среднем возрасте 45,2 года, что выше, чем 38 лет назад, когда по данным регистра Национального института здоровья в США средний возраст пациента с ИЛАГ был ~35 лет [2, 3, 7, 10].

Помимо увеличения числа пациентов с ЛАГ старших возрастных групп, на территории Российской

Федерации также наблюдается рост сопутствующих сердечно-легочных заболеваний среди пациентов с ЛАГ, таких как АГ (до 42%), ожирение (до 38%), сахарный диабет 2 типа (СД) (14%), и ишемическая болезнь сердца (ИБС) (до 12%) [2, 3, 10].

Бремя ЛАГ в мире

За последние три десятилетия во всем мире наблюдается небольшой рост заболеваемости и распространенности ЛАГ, в то время как показатели количества лет с поправкой на инвалидность и смертность по причине ЛАГ снизились.

Распространенность и заболеваемость ЛАГ существенно варьируют в зависимости от социально-экономического уровня страны. В экономически развитых странах распространенность ЛАГ может достигать 55 случаев на 1 млн. человек, а заболеваемость — около 6 случаев на 1 млн. взрослого населения [4].

Несмотря на свою относительную редкость, ЛАГ представляет собой значительную проблему для здравоохранения во всем мире. При анализе глобального бремени ЛАГ в мире в 2021г число случаев ЛАГ составило 2,28 на 100 тыс. населения, заболеваемость выросла до 0,52 на 100 тыс., а уровень смертности от ЛАГ составил 0,27 случаев смерти на 100 тыс. населения [11]. На 2021г в мире было зарегистрировано 192 тыс. случаев ЛАГ, из них 62% у женщин и 38% у мужчин. Умерло по причине ЛАГ за 2021г — 22 тыс. человек [12].

При анализе периода с 1990 по 2021гг в глобальном масштабе темп роста распространенности ЛАГ составляет примерно 3,2% в год. Рост распространенности ЛАГ в мире связан с демографическими изменениями, в частности с увеличением доли пожилого населения и изменений образа жизни. Важно отметить, что наибольшая распространённость наблюдалась у лиц в возрасте 75-79 лет (7,99 на 100 тыс.), что связано с наличием кумулятивных факторов риска, ответственных за снижение эластичности сосудов и более выраженное ремоделирование легочного сосудистого русла (АГ, СД, ожирение, хроническая обструктивная болезнь легких и т.д.) [11-14].

Несмотря на более высокую распространенность ЛАГ среди женщин, смертность была одинаковой среди женщин и мужчин: 0,28 смертей от ЛАГ на 100 тыс. женщин (0,22-0,34) и 0,27 смертей от ЛАГ на 100 тыс. мужчин (0,21-0,33) в 2021г [11, 12].

Половой парадокс при ЛАГ — более высокая распространенность среди женщин, но более высокая летальность среди мужчин — хорошо известен, но не полностью объяснен и может быть связан с половыми гормонами, поведением в отношении здоровья и различиями в адаптации ПЖ [15].

Однако в странах с высоким социально-экономическим индексом отмечается тенденция к снижению

распространенности ЛАГ, что может быть связано с более эффективной диагностикой и лечением болезни, а также улучшением работы системы здравоохранения. В свою очередь, снижение глобальной смертности и бремени болезней свидетельствует об улучшении верификации диагноза и лечения ЛАГ. Рост заболеваемости и распространенности ЛАГ во всем мире может свидетельствовать также о повышении осведомленности и своевременной диагностике заболевания.

Среди 21-го региона мира в 2021г самые низкие стандартизированные по возрасту показатели распространенности ЛАГ были отмечены в Южной Азии: 1,71 на 100 тыс. населения. Напротив, самый высокий стандартизированный по возрасту показатель распространенности ЛАГ наблюдался в Западной Европе: 3,56 на 100 тыс. населения. В Восточной Европе стандартизированный по возрасту показатель распространенности ЛАГ составил от 2,4 до 3,1 на 100 тыс. населения [12].

Также к 2021г отмечается повышение распространенности правожелудочковой СН, связанной с ЛАГ, до 191808 случаев, а количество лет, прожитых с инвалидностью, — с 9788 до 17765 случаев. Хотя общий показатель количества прожитых лет с поправкой на инвалидность по причине ЛАГ снизился до 8,24 на 100 тыс. населения [11].

Сравнивая с данными 1990г, глобальная заболеваемость ЛАГ к 2021г увеличилась с 0,302 на 100 тыс. человек в 1990г до 0,329 на 100 тыс. человек в 2021г, при средней предполагаемой частоте заболеваний 0,27%. Распространенность заболевания также несколько увеличилась: с 1,56 на 100 тыс. человек в 1990г до 1,62 на 100 тыс. человек в 2021г. Напротив, показатель количества лет с поправкой на инвалидность, связанной с ЛАГ, снизился за тот же период с 5,30 на 100 тыс. человек в 1990г до 4,04 на 100 тыс. человек в 2021г. Аналогичным образом, глобальный показатель смертности от ЛАГ снизился с 0,0832 на 100 тыс. человек в 1990г до 0,0634 на 100 тыс. человек в 2021г, при средней продолжительности жизни — 0,89% [11, 12, 16].

Бремя ЛАГ сохраняется из-за старения и роста населения, несмотря на снижение стандартизированных по возрасту показателей. Дальнейшие меры должны учитывать региональные и демографические различия в заболеваемости ЛАГ. Глобальный анализ прогнозирует рост распространенности ЛГ до 2050г, обусловленный демографическими изменениями и ростом сопутствующих заболеваний [12, 16].

Изменение гемодинамических критериев ЛГ: обоснование

Важно отметить, что анализ глобальной распространенности ЛАГ в мире на 2021г был сделан на момент существования не обновленных критериев ЛАГ: среднее давление в ЛА (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст.

и ЛСС >3 ед. Вуда, что подразумевает вероятное занижение полученных показателей распространенности заболевания.

Впервые на 6-м всемирном конгрессе по ЛГ (2018г, Ницца) было предложено изменить гемодинамические критерии заболевания со снижением ранее привычных значений срДЛА с ≥ 25 мм рт.ст. до >20 мм рт.ст. и ЛСС с 3 ед. Вуда до 2 ед. Вуда [17]. И уже в 2022г в рекомендациях Европейского общества кардиологов [4], в 2023г в рекомендациях Евразийской ассоциации кардиологов [3] и с 2024г в национальных рекомендациях, одобренных Минздравом России [2], внесены изменения в гемодинамическое определение ЛГ. Так, согласно КПОС, обновленные критерии ЛАГ представлены в виде значения срДЛА >20 мм рт.ст., ЛСС >2 ед. Вуда и уровня давления заклинивания ЛА (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст., характеризующего прекапиллярный тип ЛГ. В свою очередь, пациентов с изолированной посткапиллярной ЛГ характеризует следующая гемодинамическая картина: срДЛА >20 мм рт.ст., ДЗЛА >15 мм рт.ст., а ЛСС ≤ 2 ед. Вуда. Тогда как повышение ЛСС >2 ед. Вуда при посткапиллярном типе ЛГ подразумевает присоединение прекапиллярного компонента и формирование комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ.

Изменения гемодинамических критериев ЛГ объясняются доказательствами, что даже умеренное увеличение ДЛА и ЛСС ассоциируется с ухудшением выживаемости и функционального состояния пациентов [18, 19].

Так, результаты Великобританского исследования EVIDENCE-РАН демонстрируют, что новая гемодинамическая классификация ЛГ с понижением порогов для срДЛА и ЛСС выявляет значительное число пациентов с умеренным повышением этих показателей, у которых наблюдается ухудшение выживаемости независимо от наличия сопутствующих сердечно-легочных заболеваний [19]. У пациентов с умеренно повышенным срДЛА (21-24 мм рт.ст.) или умеренно повышенным ЛСС (>2 , но ≤ 3 ед. Вуда) выживаемость была ниже, чем у пациентов с нормальным срДЛА (<21 мм рт.ст.) и нормальным ЛСС (≤ 2 ед. Вуда). Умеренное повышение срДЛА и умеренное повышение ЛСС являются независимыми предикторами выживаемости с поправкой на сопутствующие заболевания сердца и легких (отношение шансов (ОШ) 1,33, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,01-1,75, $p=0,042$ и ОШ 1,4, 95% ДИ: 1,06-1,86, $p=0,019$, соответственно). При этом у 68,2% пациентов с умеренным повышением срДЛА имела место сопутствующая сердечно-легочная патология [19].

Очевидно, изменение гемодинамических критериев повлияло и на увеличение распространенности пациентов с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца: на 10% изолированной посткапиллярной формы,

Диагностика и фенотипирование ЛГ

Разделение ИЛАГ и ЛГ с СНсФВ ЛЖ

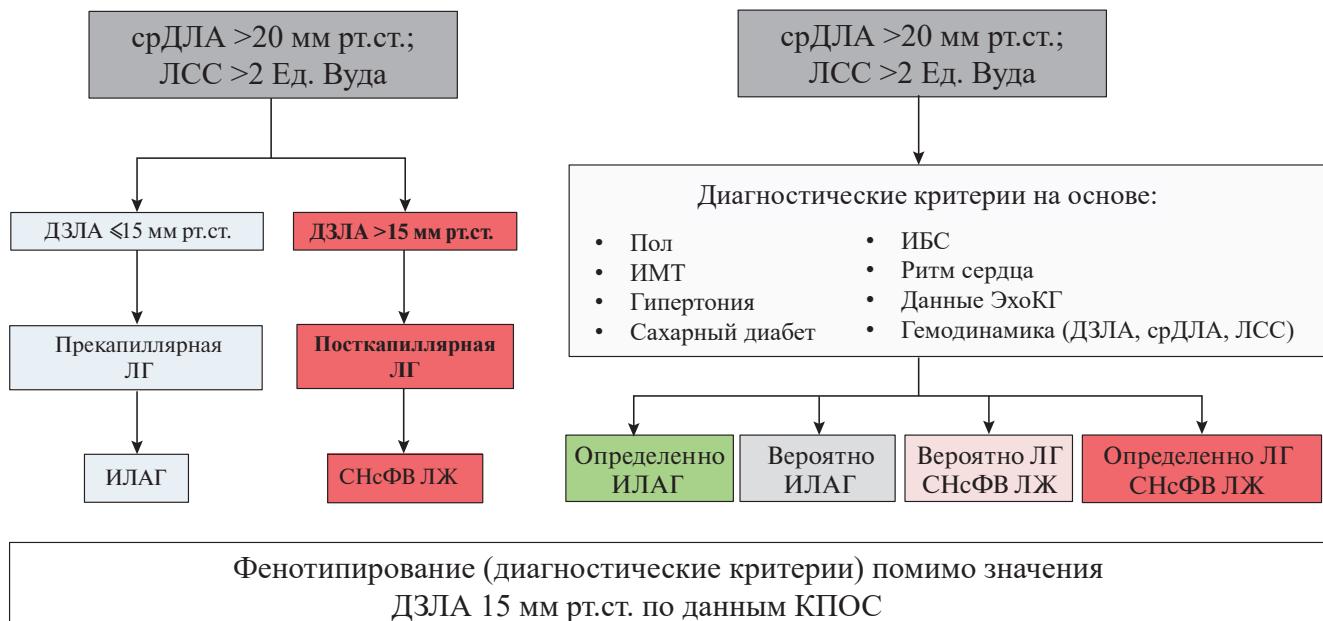


Рис. 1. Диагностика и фенотипирование ЛГ за пределами гемодинамических критерий (адаптировано из Ноерег ММ [22]).

Сокращения: ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, СНсФВ ЛЖ — сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография.

а на 60% комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ [12, 18].

Фенотипирование ЛАГ за пределами имеющейся клинической и гемодинамической классификации

За последние три десятилетия кардинально изменился "портрет" пациентов с ЛАГ. Первостепенно это связано с постарением населения и верификацией диагноза в более старшей возрастной группе, с обширной коморбидной патологией, включающей не только компоненты метаболического синдрома, но и сопутствующие сердечно-легочные заболевания [20, 21]. Условия проживания, урбанизация, образ жизни, стрессогенные факторы являются одними из причин меняющегося портрета данных пациентов. В клинической практике каждый пациент с ЛГ является уникальным случаем, характеризующимся разнообразием не только этиологических факторов, но и коморбидным фоном, особенностей ремоделирования правых камер сердца и выраженности нарушения гемодинамики и ремоделирования легочного артериального сосудистого русла, что и является основными составляющими фенотипа пациента [21].

Именно поэтому считается, что для полноценного понимания течения заболевания и ответа на тера-

тию нельзя ограничиваться только распределением пациентов на 5 групп в зависимости от имеющейся этиологической классификации ЛГ, как и распределением ЛГ по типам гемодинамики (превалирования пре- или посткапиллярного компонента). Так как этиологическая составляющая ЛГ и характер нарушения гемодинамики малого круга кровообращения являются лишь одними из составляющих сложного и до сих пор динамически меняющегося фенотипа пациентов.

В работе профессора Ноерег ММ подчеркнута важность различий между гемодинамической классификацией и фенотипированием пациентов с ЛГ, ввиду ограничений использования такого показателя, как ДЗЛА в дифференциации форм заболевания. Подчеркивается важность клинико-патофизиологических фенотипов для более точного управления пациентами с ЛГ, что полностью соответствует современной тенденции персонификации терапии [22].

Такие сопутствующие заболевания, как ожирение, АГ, СД и ИБС, обычно связаны с поражением левых отделов сердца, особенно с СН с сохранной ФВ (СНсФВ) ЛЖ [6, 22, 23]. Поэтому на фоне меняющейся демографической ситуации, а также расширении коморбидного статуса пациентов с ЛГ с присоединением факторов кардиоваскулярного риска актуальным

становится вопрос корректной дифференциальной диагностики ИЛАГ и ЛГ на фоне СНсФВ ЛЖ (рис. 1).

ДЗЛА является основным гемодинамическим показателем у пациентов с ЛГ, отражающим задействование венозного или артериального легочного сосудистого русла.

Пороговое значение ДЗЛА в 15 мм рт.ст., которое разграничивает прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ, является краеугольным камнем современной диагностической классификации. По мнению профессора Ноерер ММ, использование бинарного порогового значения ДЗЛА не учитывает динамическую природу ЛГ, особенно у пациентов с СНсФВ ЛЖ. Корректировка порогового значения или дальнейшая стандартизация измерений ДЗЛА сами по себе не решат эту проблему, как и использование водной нагрузки или оценки гемодинамики с физической нагрузкой [22]. Более того, важно не упускать из виду возможность некорректной оценки уровня ДЗЛА при инвазивной диагностике и получении его неистинного значения.

Rayner SG, et al. [24] предложили ввести "зону неопределенности" для значений ДЗЛА между 12 и 18 мм рт.ст. Значения <12 мм рт.ст. указывают на прекапиллярную ЛГ, тогда как значения >18 мм рт.ст. предполагают посткапиллярную ЛГ. Предполагается, что дополнительные клинические данные, включая анамнез, характер сопутствующей патологии, эхокардиографические (ЭхоКГ) данные с оценкой диастолической функции ЛЖ, должны быть определяющими при дифференциальном диагнозе ИЛАГ и СНсФВ ЛЖ, когда ДЗЛА попадает в диапазон "неопределенности". Однако установление зоны неопределенности также подразумевает области относительной уверенности (ДЗЛА <12 и >18 мм рт.ст.), но даже данный диапазон значений ДЗЛА может не быть абсолютно надежными [24].

Важно отметить, что при физических нагрузках, гипертонических кризах или при перегрузке жидкостью эпизодическое повышение ДЗЛА может приводить к ремоделированию сосудов легких и ЛГ. При этом на поздних стадиях ввиду тяжести ЛГ может быть ограничен легочный кровоток, что приводит к псевдонормализации ДЗЛА.

Рандомизированные клинические исследования не показали пользы ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ и ДЗЛА >15 мм рт.ст. Однако данные для пациентов с ДЗЛА <15 мм рт.ст. и факторами риска заболеваний левых отделов сердца (при ЛАГ и сердечно-легочной коморбидности) остаются также менее однозначны, чем при ЛАГ без коморбидности [2-4]. До сих пор данный фенотип пациентов не изучался в рандомизированном контролированном исследовании как отдельная группа, и имеющиеся данные об эффективности/безопасности специфической терапии получены только в рамках ретро-

спективного анализа для больных с ЛАГ и 3 и более сердечно-легочными коморбидными состояниями. Следовательно, многие пожилые пациенты с заболеванием левых отделов сердца, но ДЗЛА <15 мм рт.ст., вероятно, неправильно классифицируются и лечатся как имеющие ИЛАГ с сердечно-легочной коморбидностью, несмотря на недостаточность доказательств пользы и потенциальных рисков терапии [25].

Профессор Ноерер ММ предлагает в ряде случаев руководствоваться не именно гемодинамическим критерием ДЗЛА, а первоначально критериями, определяющими высокую вероятность СНсФВ ЛЖ, основываясь на клинических данных, наличии и характере коморбидных состояний, ЭхоКГ показателях, и рассматривать вариант диагноза ЛГ на фоне СНсФВ ЛЖ, даже если КПОС демонстрирует уровень ДЗЛА <15 мм рт.ст. (рис. 1) [22]. Критерии, на основании которых оценивается патология левых камер сердца как первостепенная причина имеющейся ЛГ у пациента, детально представлены в Национальных клинических рекомендациях по проблеме ЛГ [2].

Потенциально формирование комплексной системы оценки типа ЛГ, включающей фенотипические данные, такие как возраст, сопутствующие заболевания, данные ЭхоКГ и характера ремоделирования сердца, гемодинамику, включая ДЗЛА, могут совершенствовать имеющуюся классификацию и обеспечить корректную постановку диагноза, а, как следствие, персонифицированный и верный выбор тактики лечения.

Функция ПЖ как составляющая фенотипа пациента с ЛАГ

Предлагается еще один подход к фенотипированию пациентов с ЛГ с использованием оценки характера структурно-функциональных нарушений ПЖ в качестве зеркала тяжести состояния и прогрессирования заболевания.

По данным двумерной ЭхоКГ оценка таких параметров систолической функции ПЖ, как фракционное изменение площади ПЖ (отражающего радиальный компонент сокращения ПЖ) и систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана — TAPSE (отражающую продольное смещение ПЖ от основания до верхушки) является неотъемлемой частью комплексного протокола ЭхоКГ для пациентов с ЛГ. Снижение показателя фракционного изменения площади ПЖ <35%, а величины TAPSE <1,7 см считается нарушением систолической функции ПЖ. Несмотря на имеющуюся сильную корреляцию величины TAPSE с значением ФВ ПЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца, имеется ряд ограничений в трактовке полученных значений данного параметра [26].

Сложная геометрия ПЖ и его ретростернальное расположение в принципе затрудняют достоверную

визуализацию ПЖ. Более того, зависимость величины TAPSE от угла наклона и ориентации датчика, оценка только продольной, а не глобальной функции ПЖ при анализе величины TAPSE требуют расширения стандартного ЭхоКГ протокола с добавлением дополнительных параметров оценки глобальной функции ПЖ [26].

Согласно обновленным европейским и национальным рекомендациям по проблеме ЛГ, оценка TAPSE также представляется важным компонентом при анализе сердечно-сосудистого сопряжения (ССС) ПЖ/ЛА, представленного в виде отношения TAPSE к величине расчетного СДЛА. Величина TAPSE/рСДЛА <0,35 ассоциируется с увеличением риска смерти в 10 раз у пациентов с СН. Тогда как для пациентов с ЛАГ при уровне TAPSE/рСДЛА <0,32 риск летального исхода в течение года составляет как минимум 5-20% [2, 27].

Оценка глобальной продольной деформации свободной стенки ПЖ, согласно ЭхоКГ, является параметром, более полно отражающим глобальную дисфункцию ПЖ. Значение данного параметра >20% отражает наличие дисфункции ПЖ, тогда как его величина >15% говорит о тяжелых нарушениях функции ПЖ [28]. Важно отметить, что данный показатель в меньшей степени зависит от угла наклона датчика и характера перегрузки ПЖ, и является более воспроизводимым, чем TAPSE, при этом он может выявлять субклиническую дисфункцию, имеет сильную корреляцию с ФВ ПЖ по данным МРТ сердца и имеет доказанную прогностическую ценность [29].

Использование трехмерной ЭхоКГ в оценке состояния ПЖ становится все более доступной методикой, используемой не только в рамках научных протоколов, но и в клинической практике. Ведь именно с помощью трехмерной ЭхоКГ возможна оценка геометрии и функции ПЖ (объемы, ФВ ПЖ, расчет сердечно-го выброса), а также морфологии трикуспидального клапана. Величина ФВ ПЖ по данным ЭхоКГ имеет сильную корреляцию с ФВ ПЖ по данным МРТ сердца. Значение ее <45% говорит о наличии дисфункции ПЖ [26].

С помощью трехмерной ЭхоКГ также возможна оценка такого показателя, как ССС ПЖ-ЛА. Поддержание нормального ССС улучшает механическую и метаболическую эффективность сердечно-сосудистой системы. Для оценки ССС ПЖ-ЛА с помощью трехмерной ЭхоКГ требуется анализ эффективной жесткости ЛА (представлена в виде формулы: (срДЛА – ДЗЛА)/ударный объем ПЖ), а также анализ конечно-систолической жесткости ПЖ (отношение срДЛА к конечно-систолическому объему ПЖ). Само ССС ПЖ/ЛА в дальнейшем рассчитывается как отношение эффективной жесткости ЛА к конечно-систолической жесткости ПЖ [30]. Данный маркер продемонстрировал себя в качестве важного диа-

гностического компонента при оценке эффективности проводимой терапии для пациентов с ИЛАГ [31].

К ограничениям использования трехмерной ЭхоКГ относятся зависимость от хорошего качества изображения (до 25% случаев не поддаются оценке), регулярная частота сердечных сокращений, потребность в специальном дорогостоящем оборудовании и программном обеспечении, опыт врача, проводящего измерения и трактовку результатов.

Как по данным трансторакальной ЭхоКГ, так и по МРТ сердца оценка таких показателей, как глобальная продольная деформация ПЖ, ФВ ПЖ, сопряжение ПЖ-ЛА, и сердечный индекс, остается важной для определения тяжести ремоделирования сердца и динамического ответа на терапию.

Экспериментальные исследования подчеркивают важность глубокого фенотипирования ПЖ с помощью метода МРТ и машинного обучения для понимания компенсаторного и дезадаптивного ремоделирования ПЖ при ЛГ. Данный метод позволяет выделять группы пациентов с разной скоростью прогрессирования и риском СН [32]. Изучение по данным МРТ сердца таких маркеров, как усиление внеклеточного объема в точках прикрепления ПЖ и межжелудочковой перегородки может служить важными интегративными маркерами тяжести заболевания. Данные показатели одни из первых значимо реагируют на перегрузку ПЖ и служат МРТ-индикаторами адаптации и дезадаптации ПЖ, представляя значительный потенциал для оценки эффекта терапевтических вмешательств, направленных на улучшение функции ПЖ [32].

Выполнение МРТ сердца в динамике пациентам с ЛАГ может быть важным подспорьем в своевременном обнаружении субклинической дисфункции ПЖ даже у пациентов низкого риска летального исхода, что будет способствовать своевременной эскалации/оптимизации терапии, а, как следствие, достижению целей лечения [33, 34].

Фенотипически обоснованные подходы к выбору ЛАГ-специфической терапии

Современные исследования указывают на значительное улучшение показателей выживаемости благодаря совершенствованию подходов к диагностике и лечению ЛАГ. Так, с момента верификации диагноза однолетняя выживаемость при ИЛАГ составляет 95,8%, а пятилетняя выживаемость пациентов с ИЛАГ достигает 86,8%, что значительно выше исторических данных (36% выживаемость за 5 лет наблюдения 1980-х гг) [35, 36].

На территории Российской Федерации на сегодняшний день используются в клинической практике у пациентов с ЛАГ семь ЛАГ-специфических препаратов: ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил), антагонисты эндотелиновых рецепторов (бозентан, мацитентан, амбризентан), стимулятор

Персонифицированный подход при выборе лечения пациентов с ЛАГ: настоящее или будущее?

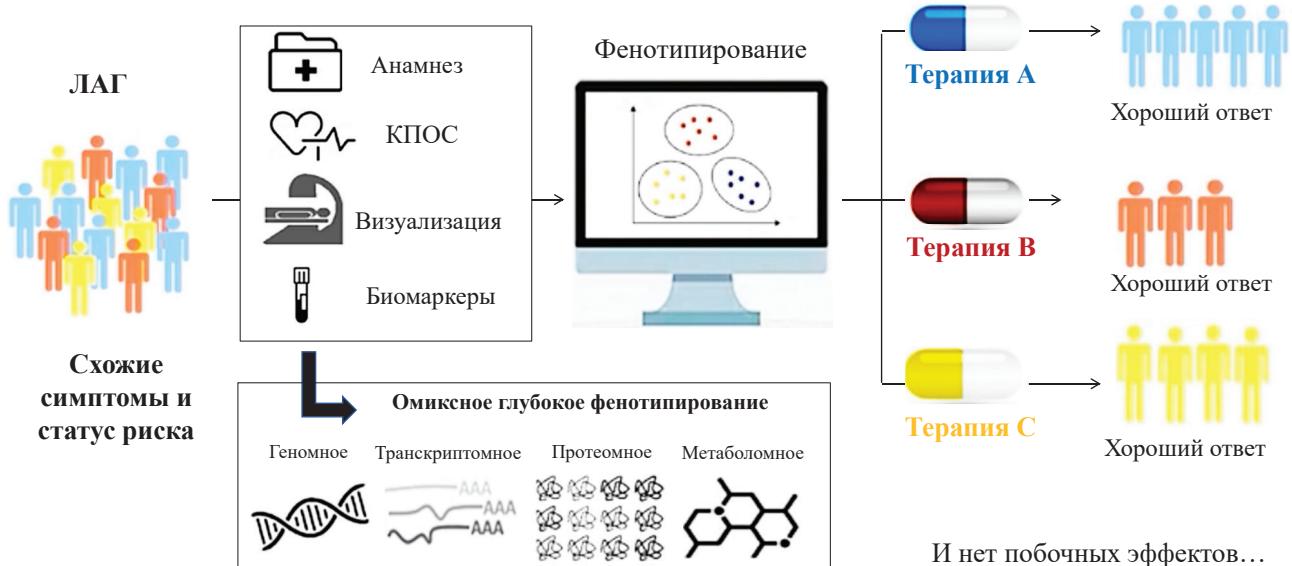


Рис. 2. Аспекты персонификации терапии на основании фенотипирования пациентов с ЛАГ.

Примечание: Терапия А, В, С — варианты подходов к специфической терапии в зависимости от фенотипа пациента на основании проведения комплексного фенотипирования с использованием клинических и инструментальных данных, биомаркеров крови и омиксного глубокого фенотипирования.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КПОС — катетеризация правых отделов сердца.

растворимой гуанилаткиназы (риоцигнат) и препараты, влияющие на путь простациклина (ингаляционный илопрост и пероральный селексипаг). Залогом успеха терапии пациента с ЛАГ является достижение низкого риска летального исхода (<5%) согласно шкале стратификации риска, представленной в современных национальных рекомендациях [2].

Несмотря на изменения гемодинамических критериев ЛАГ согласно обновленным национальным [2] и европейским рекомендациям [4] подход к инициации ЛАГ-специфической терапии для пациентов с ЛГ группы 1 (ЛАГ) первостепенно основан на присутствии значений срДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ЛСС ≥ 3 ед. Вуда, и подтверждению прекапиллярного компонента ЛГ (ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.) согласно данным КПОС. Это обусловлено наличием доказательной базы эффективности и безопасности ЛАГ-специфической терапии, основанной на предыдущих гемодинамических критериях диагноза.

Наличие фенотипических характеристик течения ЛАГ подразумевает использовать в каждом конкретном случае строгий персонифицированный подход к выбору тактики лечения и тщательному динамическому наблюдения за переносимостью терапии и ее эффектом [21].

Первым шагом при определении стратегии лечения является отнесение пациента к одной из пяти клинических групп и, как следствие, к одному из гемодинамических подтипов ЛГ. Ранее подход к выбо-

ру стратегии лечения большинства пациентов с ЛАГ определялся в зависимости от наличия или отсутствия положительной острой фармакологической пробы, и в дальнейшем выбор типа и объема ЛАГ-специфической терапии основывался на риске летального исхода на момент верификации диагноза и при динамическом наблюдении [37].

Современный подход к выбору тактики ЛАГ-специфического лечения основывается еще на одном из принципиально важных критериев — наличие или отсутствие сердечно-легочной коморбидности при ЛАГ. Особое внимание акцентируется на присутствии именно трех и более сердечно-легочных состояний повышенного риска наличия патологии левых камер сердца (которые способны скомпрометировать ЛЖ и возможное нарастание посткапиллярного компонента ЛГ). К таким состояниям относят: АГ, СД, ИБС, ожирение, фибрillation предсердий или наличие патологии легких в сочетании с диффузионной способностью легких поmonoоксиду углерода (DLCO) $<45\%$ [2-4].

Данные об эффективности и безопасности ЛАГ-специфической терапии у пожилых пациентов с ЛАГ и ≥ 3 сердечно-легочными коморбидностями получены только при проведении анализов ретроспективных регистров или *post-hoc* анализов проводимых рандомизированных клинических исследований, поэтому эффект и безопасность как начальной комбинированной, так и последовательной трехкомпонентной

комбинированной терапии у данных пациентов изучена недостаточно [38].

Вне зависимости от риска летального исхода согласно современным рекомендациям на момент верификации диагноза данным пациентам назначается монотерапия представителем класса ингибиторов фосфодиэстеразы тип 5 или антагонистов эндотелиновых рецепторов, основываясь на ограниченных данных о комбинированной терапии в этой растущей популяции [2-4, 14]. При динамическом наблюдении в зависимости от эффекта терапии и ее переносимости, динамики компенсации или декомпенсации сопутствующих состояний, подход к выбору типа и объема ЛАГ-специфической терапии у пациентов с ЛАГ и ≥ 3 сердечно-легочными коморбидностями определяется в индивидуальном порядке в стенах экспериментального центра [2-4].

Важно отметить, что в принципе отнесение к той или иной группе ЛГ для ряда пациентов может быть проблематичным, поскольку до 40% пациентов имеют смешанную этиологию. Более того, опора на клинические характеристики и показатели малоэффективна для определения целей лечения и разработки новых препаратов для лечения ЛГ.

В исследовании Boucly A, et al. [39] продемонстрировано использование плазменного протеома для кластеризации пациентов с ЛГ вне зависимости от ее этиологии, выявляя новые молекулярные паттерны, которые коррелируют с клиническими фенотипами и прогнозом. Эти данные открывают новые горизонты в понимании индивидуальных механизмов заболевания и способствуют развитию таргетированных терапевтических подходов.

На сегодняшний день основное внимание высокопроизводительной протеомики плазмы (несколько тысяч циркулирующих белков, секретируемых из тканей) было уделено выявлению ключевых циркулирующих маркеров прогрессирования заболевания или ответа на лечение у пациентов именно с ЛАГ (группа 1). Предполагается, что углубленное молекулярное профилирование, применяемое к более широкой популяции пациентов с клиническим диагнозом ЛГ различных групп, является лучшим подходом к разработке таргетных методов лечения ЛГ. Профиль белков плазмы может помочь не только дифференцировать пациентов с ЛАГ от здоровых лиц, но и предоставить информацию для предсказания прогноза пациентов с ЛАГ, а также стать молекулярным инструментом для раскрытия патофизиологического разнообразия ЛГ.

Согласно исследованию Boucly A, et al., вне зависимости от клинической классификации ЛГ при протеомном профилировании было выделено 4 белковых кластера. В качестве доказательства принципа персонификации лечения, направленного на идентифицированные дисрегуляторные пути патогенеза ЛГ, были исследованы известные лекарственные мишени: пу-

ти тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Путь PDGF был повышен в кластере 3. Этот путь давно вовлечен в патогенез ЛГ из-за его роли в опосредованном ремоделировании сосудов и пролиферации гладкомышечных клеток ЛА. Путь PDGF остается активным интересом в качестве терапевтической мишени. Было показано, что пероральный иматиниб (ингибитор тирозинкиназы) улучшает гемодинамику и толерантность к физической нагрузке при ЛГ. Потенциально кластер 3 может быть использован для выявления подгруппы пациентов, у которых преимущества ингибирования тирозинкиназы перевешивают потенциальные побочные эффекты [39].

Аналогично, выявленное повышение активности пути TGF- β в кластере 1 может указывать на группу пациентов, которым, вероятно, будет эффективно назначение соратерцепта — лигандная ловушка представителей семейства TGF- β (активна А и В, GFF-11). Генетические, а теперь и фармакологические исследования соратерцепта подчеркивают важность пути TGF- β при ЛГ. Его нарушение регуляции связано с эндотелиальной дисфункцией, воспалением и фиброзом в легочных сосудах [40]. Считается, что соратерцепт, полученный из рецептора активина типа IIА, восстанавливает баланс сигнала костного морфогенетического белка (BMP)-TGF- β при ЛГ [41]. Использование протеомного профилирования из кластера 1 может позволить персонифицировано использовать препарат для тех пациентов, у которых он потенциально будет эффективен [39].

Таким образом, лечение может быть направлено на конкретные молекулярные драйверы, нарушенные у каждого пациента, и улучшить баланс эффективности/побочных эффектов, присущий каждому препарату (рис. 2).

Протеомное профилирование также может идентифицировать пациентов, отнесенных к другим клиническим группам ЛГ (т.е. за пределами группы 1), у которых потенциально могут быть эффективны препараты, воздействующие на дисрегуляторные пути PDGF и TGF- β [39].

Дифференциальная экспрессия путей PDGF и TGF- β в протеомных кластерах знаменует собой новую эру персонализированной терапии ЛГ для каждого фенотипа пациентов.

При выборе характера ЛАГ-специфической терапии важно учитывать не только этиологический фактор развития ЛГ и ее гемодинамический тип, но и демографический и коморбидный статус пациента, статус курения или приема лекарственных средств, риски межлекарственных взаимодействий, возможности лекарственного обеспечения и потенциальную комплаентность пациента к терапии [21].

Таким образом, ЛГ остается значимой проблемой здравоохранения с возрастающей распространен-

нностью. Современные изменения в классификации и диагностике, интеграция данных фенотипирования и молекулярного анализа способствуют лучшему пониманию патогенеза и совершенствованию подходов к разработке персонифицированной терапии.

Крайне важна в достижении целей лечения и улучшении прогноза пациентов с ЛГ эффективная организация медицинской помощи, которая может быть реализована только при обеспечении преемственности на всех уровнях здравоохранения. Для этого необходимы слаженная маршрутизация, быстрая диагностика, координация между региональными и федеральными экспертными центрами, а также подготовка специалистов, обладающих знаниями и опытом ведения пациентов с ЛГ [42]. Такой комплексный и системный подход способствует сокращению времени от верификации диагноза до инициации терапии, снижению числа госпитализаций и улучшению качества жизни пациентов с тяжелыми формами ЛГ в Российской Федерации.

Заключение

За последние три десятилетия заболеваемость ЛАГ возросла благодаря появлению современных диагностических инструментов и повышению осведомленности о заболевании. Рост распространенности ЛАГ связан с постарением населения с верификацией диагноза в более старшей возрастной группе, с обширной

коморбидной патологией. В то же время смертность от ЛАГ снизилась благодаря достижениям в области медицинских технологий и ранней диагностики. В то время как страны с высоким уровнем дохода, обладающие развитыми системами здравоохранения, способны диагностировать и лечить ЛАГ на более ранних стадиях и более эффективно. В отличие от этого, страны с низким и средним уровнем дохода сталкиваются с такими проблемами, как задержка диагностики и нехватка ресурсов для лечения, что подчеркивает необходимость целенаправленных мер от здравоохранения для снижения глобального бремени ЛАГ.

Значимые изменения "портрета" пациентов с ЛАГ за тридцать лет подразумевают использование новых подходов к фенотипированию пациентов, основанных не только на оценке этиологии и характере гемодинамических нарушений, но и на особенностях ремоделирования сердца, демографических характеристиках и коморбидном статусе пациентов, а также омиксном фенотипировании. Комплексный анализ фенотипа пациента позволит разработать персонифицированные подходы к выбору терапии ЛГ, а, как следствие, улучшению прогноза пациентов и их качества жизни.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Osokina AK, Rodnenkov OV, Martynuk TV. Historical milestones in the study of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2025;97(3):289-95. (In Russ.) Осокина А.К., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Исторические вехи на пути изучения легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2025;97(3):289-95. doi:10.26442/00403660.2025.03.203137.
2. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараши О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбозомболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
3. Chazova IE, Martynuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). *Eurasian heart journal*. 2024;(1):6-85. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(1):6-85.
4. 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 Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2022;43(38):3618-731.
5. Wijeratne DT, Lajkosz K, Brogly SB, et al. Increasing Incidence and Prevalence of World Health Organization Groups 1 to 4 Pulmonary Hypertension: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(2):e003973. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.117.003973.
6. Plotnikova MR, Mustafina IA, Scheckin VS, et al. Phenotypes of Chronic Heart Failure in Patients with Preserved Ejection Fraction. *Kardiologiiia*. 2025;65(10):101-8. (In Russ.) Плотникова М.Р., Мустафина И.А., Щекин В.С. и др. Фенотипы хронической сердечной недостаточности у пациентов с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Кardiология. 2025;65(10):101-8. doi:10.18087/cardio.2025.10.n3021.
7. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987;107(2):216-23. doi:10.7326/0003-4819-107-2-216.
8. Badescu DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest*. 2010;137(2):376-87. doi:10.1378/chest.09-1140.
9. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):871-80. doi:10.1016/j.ijcard.2012.10.026.
10. Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020;6836973. doi:10.1155/2020/6836973.
11. Huang H, Hu C, Zhang R, et al. Global Burden of Pulmonary Arterial Hypertension and Associated Heart Failure: Global Burden of Disease 2021 Analysis. *JACC Heart Fail*. 2025;13(10):102385. doi:10.1016/j.jchf.2024.12.005.
12. GBD 2021 Pulmonary Arterial Hypertension Collaborators. Global, regional, and national burden of pulmonary arterial hypertension, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Respir Med*. 2025;13(1):69-79. doi:10.1016/S2213-2600(24)00295-9.
13. Zhang S, Gao L, Li S, et al. Is pulmonary vascular remodeling an intermediate link between hyperglycemia and adverse outcomes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? Insights from a multi-center cohort study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23:384. doi:10.1186/s12933-024-02476-9.
14. Savonitto G, Barbisan D, Ameri P, et al. Characteristics, Prognosis, and European Society of Cardiology and European Respiratory Society Risk Stratification in Patients With Obesity and Pulmonary Arterial Hypertension. *Chest*. 2025;168(3):749-62. doi:10.1016/j.chest.2025.04.008.
15. Sun Y, Sangam S, Guo Q, et al. Sex Differences, Estrogen Metabolism and Signaling in the Development of Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:719058. doi:10.3389/fcvm.2021.719058.
16. Chen A, Zeng L, Yan Y, et al. Global pulmonary arterial hypertension trends and projections to 2046: a multi-method analysis of epidemiologic and demographic drivers using GBD 2021. *J Thorac Dis*. 2025;17(7):4420-38. doi:10.21037/jtd-2025-305.
17. Kovacs G, Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe*. 2021;17(3):210076. doi:10.1183/20734735.0076-2021.
18. Fauvel C, Damy T, Berthelot E, et al. Post-capillary pulmonary hypertension in heart failure: impact of current definition in the PH-HF multicentre study. *Eur Heart J*. 2024;45(35):3274-88. doi:10.1093/eurheartj/ehae467.

19. Karia N, Howard L, Johnson M, et al. Predictors of outcomes in mild pulmonary hypertension according to 2022 ESC/ERS Guidelines: the EVIDENCE-PAH UK study. *Eur Heart J*. 2023;44(44):4678-91. doi:10.1093/eurheartj/ehad532.
20. Taran IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, et al. Influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(3):283-9. (In Russ.) Таран И. Н., Валиева З. С., Белевская А. А. и др. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2021;93(3):283-9. doi:10.26442/00403660.2021.03.200655.
21. Lyapina IN, Valieva ZS, Martynyuk TV. Specific Therapy Strategy Choice for Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Switch or Escalate. *Kardiologiya*. 2025;65(1):50-7. (In Russ.) Ляпина И. Н., Валиева З. С., Мартынюк Т. В. Выбор стратегии специфической терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: переключать или эскалировать. *Кардиология*. 2025;65(1):50-7. doi:10.18087/cardio.2025.1.n2844.
22. Hoeper MM. Navigating Uncertainty in PAH Classification: Wedge Pressure Versus Disease Phenotypes. *Circulation*. 2025;152(1):4-6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.125.073885.
23. Rosenkranz S, Hoeper MM, Maron BA. Pulmonary hypertension in heart failure: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2024;45(35):3289-91. doi:10.1093/eurheartj/ehae518.
24. Rayner SG, Tedford RJ, Leary PJ, et al. "This patient needs a doctor, not a guideline!" The zone of uncertainty in pulmonary arterial wedge pressure measurement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;210:712-14. doi:10.1164/rccm.202402-0359VP.
25. Preston IR, Howard LS, Langleben D, et al. Management of pulmonary hypertension in special conditions. *Eur Respir J*. 2024;64(4):2401180. doi:10.1183/13993003.01180-2024.
26. Hameed A, Condliffe R, Swift AJ, et al. Assessment of Right Ventricular Function-a State of the Art. *Curr Heart Fail Rep*. 2023;20(3):194-207. doi:10.1007/s11897-023-00600-6.
27. Lyapina IN, Teplova YuE, Martynyuk TV. Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1S):5115. (In Russ.) 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.
28. Muraru D, Haugaa K, Donal E, et al. Right ventricular longitudinal strain in the clinical routine: a state-of-the-art review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(7):898-912. doi:10.1093/eihci/jeac022.
29. Golukhova EZ, Slinneva IV, Mamalyga ML, et al. Right ventricular free-wall longitudinal speckle tracking strain as a prognostic criterion of adverse outcomes in patients with pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(4):4417. (In Russ.) Голухова Е. З., Слиннева И. В., Мамалыга М. Л. и др. Продольная деформация свободной стенки правого желудочка по данным спекл-трекинга эхокардиографии как прогностический критерий неблагоприятных исходов у пациентов с легочной гипертензией: систематический обзор и мета-анализ. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(4):4417. doi:10.15829/1560-4071-2021-4417. EDN: UKCCFC.
30. Belevskaya AA, Saidova MA, Martynyuk TV, et al. Heart remodeling and ventricular-arterial coupling in patients with IPAH and CTEPH. *Russian Cardiology Bulletin*. 2018;13(4):30-4. (In Russ.) Белевская А. А., Сайдова М. А., Мартынюк Т. В. и др. Ремоделирование сердца и сердечно-сосудистое сопряжение у пациентов с идиопатической и хро-нической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Кардиологический вестник*. 2018;13(4):30-4. doi:10.17116/Cardiobulletin20181304130.
31. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung*. 2018;196(6):745-53. doi:10.1007/s00408-018-0160-4.
32. Baxan N, Zhao L, Ashek A, et al. Deep phenotyping the right ventricle to establish translational MRI biomarkers for characterization of adaptive and maladaptive states in pulmonary hypertension. *Sci Rep*. 2024;14(1):29774. doi:10.1038/s41598-024-79029-3.
33. Goncharova NS, Ryzhkov AV, Lapshin KB, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in mortality risk stratification of patients with pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5540. (In Russ.) Гончарова Н. С., Рыжков А. В., Лашин К. Б. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в стратификации риска летальности пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(9):5540. doi:10.15829/15604071-2023-5540.
34. Rezukhina EA, Sharaya MA, Martynyuk TV, et al. Non-invasive monitoring of specific therapy effectiveness in pulmonary arterial hypertension patients. *Eurasian heart journal*. 2025;(3):118-23. (In Russ.) Резухина Е. А., Шаря М. А., Мартынюк Т. В. и др. Неинвазивный мониторинг эффективности специфической терапии у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2025;(3):118-23. doi:10.38109/2225-1685-2025-3-118-123.
35. Conde-Camacho R, Tuta-Quintero E, Bastidas-Goyes A, et al. Survival rates at one and five years for patients with group 1 pulmonary arterial hypertension at high altitude: A retrospective cohort study. *Sci Prog*. 2025;108(2):368504251336066. doi:10.1177/00368504251336066.
36. D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991;115(5):343-9. doi:10.7326/0003-4819-115-5-343.
37. Avdeev SN, Barbarash OL, Bautin A, 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., Барбараши О. Л., Баутин А. Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
38. Boucly A, Montani D, Bauer F, et al. Initial therapy in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular comorbidities. *Eur Respir J*. 2025;65(5):2400895. doi:10.1183/13993003.00895-2024.
39. Boucly A, Song S, Keles M, et al. Clustering Patients with Pulmonary Hypertension Using the Plasma Proteome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(8):1492-503. doi:10.1164/rccm.202408-1574OC.
40. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801887. doi:10.1183/13993003.01887-2018.
41. Guignabert C, Humbert M. Targeting transforming growth factor- β receptors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2021;57(2):2002341. doi:10.1183/13993003.02341-2020.
42. Ryabkov VA, Vezikova NN, Goncharova NS, et al. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5335. (In Russ.) Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бульвар академика Л. С. Барбараши, д. 6, Кемерово, 650002, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash blvd., 6, Kemerovo, 650002, Russia.



Легочная гипертензия у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор литературы)

Яфарова А.А., Филиппов К.Г., Джоева О.Н., Драпкина О.М.

Легочная гипертензия (ЛГ), развивающаяся на фоне сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ), является распространённым и прогностически неблагоприятным состоянием. В обзоре рассматриваются эпидемиология, патогенез, подтипы ЛГ, а также ключевые биомаркеры и гемодинамические показатели, влияющие на прогноз. Особое внимание уделено роли правожелудковой дисфункции и сосудистого ремоделирования при комбинированной ЛГ. Представлены диагностические алгоритмы, отражающие сложности дифференциальной диагностики между легочной артериальной гипертензией и ЛГ-СНсФВ. Обзор подчёркивает важность раннего выявления и персонифицированного подхода к пациентам с ЛГ-СНсФВ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, прогноз, стратификация риска.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Яфарова А.А. — врач-кардиолог, к.м.н., м.н.с. лаборатории по изучению кишечной микробиоты человека, ORCID: 0000-0003-3002-1067, Филиппов К.Г.* — врач-кардиолог, аспирант по специальности "Кардиология", ORCID: 0009-0000-0208-9545, Джоева О.Н. — д.м.н., в.н.с., руководитель лаборатории кардиовизуализации, вегетативной регуляции и сомнологии, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
philippovkg11@gmail.com

ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ДПЖ — дисфункция правого желудочка, ипк-ЛГ — изолированная посткапиллярная легочная гипертензия, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, кпк-ЛГ — комбинированная легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛГ-СНсФВ — легочная гипертензия, развивающаяся на фоне сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса, ЛЖ — левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, СН — сердечная недостаточность, СНиФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ФИПЖ — фракция изменения площади правого желудочка, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭТ-1 — эндотелин-1, BNP — натрийуретический пептид типа B, HR — hazard ratio, NO — оксид азота (II), NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion (амплитуда sistолического движения кольца трикуспидального клапана).

Рукопись получена 03.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Яфарова А.А., Филиппов К.Г., Джоева О.Н., Драпкина О.М. Легочная гипертензия у пациентов с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6457. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6457. EDN: FCITY



Pulmonary hypertension in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a literature review

Yafarova A. A., Filippov K. G., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M.

Pulmonary hypertension (PH) in the context of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a prevalent and prognostically adverse condition. This review examines the epidemiology, pathogenesis, and subtypes of PH, as well as key biomarkers and hemodynamic parameters that influence prognosis. Key biomarkers and diagnostic thresholds are discussed alongside recent classification updates. The review emphasizes diagnostic challenges, especially distinguishing PH-HFpEF from pulmonary arterial hypertension. The review emphasizes the importance of early identification and a personalized approach to patients with PH-HFpEF.

Keywords: pulmonary hypertension, heart failure with preserved ejection fraction, prognosis, risk stratification.

Relationships and Activities: none.

Легочная гипертензия (ЛГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, при котором среднее давление в легочной артерии превышает 20 мм рт.ст. в покое, согласно данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1].

National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia.

Yafarova A. A. ORCID: 0000-0003-3002-1067, Filippov K. G.* ORCID: 0009-0000-0208-9545, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: philippovkg11@gmail.com

Received: 03.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Yafarova A. A., Filippov K. G., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Pulmonary hypertension in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6457. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6457. EDN: FCITY

Наиболее частой причиной повышения давления в малом круге кровообращения является патология левых отделов сердца. По данным эпидемиологических исследований, на её долю приходится от 65% до 80% всех случаев ЛГ [2]. Согласно обновлён-

Ключевые моменты

- Лёгочная гипертензия (ЛГ), возникающая при сердечной недостаточности с сохранённой фракцией выброса (СНсФВ) — состояние, связанное с высоким риском смерти и госпитализаций.
- Выявлена особая клиническая значимость комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ у пациентов с СНсФВ.
- Современные алгоритмы подчеркивают необходимость индивидуализированной оценки гемодинамики и состояния правого желудочка у пациентов с ЛГ-СНсФВ, особенно при подозрении на комбинированную ЛГ, что может улучшить стратификацию риска и выбор терапии.

Key messages

- Pulmonary hypertension (PH) occurring in heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) is a condition associated with a high mortality and hospitalization risk.
- The particular clinical significance of combined post- and pre-capillary PH has been identified in patients with HFpEF.
- Current algorithms emphasize the need for individualized assessment of hemodynamics and right ventricular function in patients with PH-HFpEF, particularly when combined PH is suspected, which can improve risk stratification and treatment selection.

ной клинической классификации ЛГ, принятой на VII Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии, данное состояние отнесено ко II группе — ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца [3]. В свою очередь, ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, также классифицируется на подтипы (рис. 1).

ЛГ развивается как при хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса (ФВ) (СНнФВ), так и при ХСН с сохранённой ФВ (СНсФВ), причём значительно чаще встречается при последней [4].

Во II группе ЛГ выделяют два гемодинамических подтипа: изолированную посткапиллярную ЛГ (ипк-ЛГ), характеризующуюся лёгочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) ≤ 2 ед. Вуда, и комбинированную пост- и прекапиллярную ЛГ (кпк-ЛГ), при которой ЛСС превышает 2 ед. Вуда. Эти формы дифференцируются на основе гемодинамических показателей, прежде всего по величине сосудистого сопротивления. Комбинированный подтип (кпк-ЛГ) ассоциируется с более выраженной симптоматикой и неблагоприятным прогнозом по сравнению с изолированной формой (ипк-ЛГ) [5, 6].

За последние десятилетия наблюдается устойчивый рост распространённости СНсФВ, особенно среди пожилых пациентов [7], а также у лиц с ожирением, артериальной гипертензией, сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек [8, 9]. При этом ЛГ, развивающаяся на фоне СНсФВ (ЛГ-СНсФВ), остаётся недостаточно изученной. Отсутствие стандартизованных диагностических алгоритмов, противоречивые подходы к интерпретации результатов исследования, низкая чувствительность неинвазивных методов и фрагментарное понимание патофизиоло-

гических механизмов затрудняют своевременное выявление и точную стратификацию риска у этой категории пациентов. Тем не менее, с учётом высокой распространённости СНсФВ и негативного прогностического значения ЛГ, особенно её комбинированного подтипа, особую значимость приобретает ранняя диагностика и лечение.

Целью обзора является систематизировать современные данные и охарактеризовать клинические и патофизиологические особенности ЛГ у пациентов с СНсФВ.

Методология исследования

Методология научного поиска заключалась в анализе публикаций, посвящённых ЛГ у пациентов с ЛГ-СНсФВ. Были проанализированы результаты клинических и обсервационных исследований, обзоров и метаанализов, опубликованных за последние 10 лет. Поиск проводился в научных электронных базах данных и поисковых системах, включая Google Scholar, PubMed, elibrary.ru, КиберЛенинка, Embase и Web of Science. Для поиска использовались следующие ключевые слова на русском и английском языках: лёгочная гипертензия (pulmonary hypertension), сердечная недостаточность (СН) с сохранённой фракцией выброса (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), дисфункция правого желудочка (ПЖ) (RV dysfunction) и прекапиллярная/посткапиллярная ЛГ (precapillary/postcapillary PH).

Результаты

Распространённость ЛГ-СНсФВ

Распространённость ЛГ-СНсФВ варьирует в зависимости от исследовательской методологии, используемых диагностических критерии и популяционных различий. Исторически сложилось так, что именно систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и клапанные нарушения были в значитель-



Рис. 1. Классификация ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца.

Сокращения: КМП — кардиомиопатия, ЛГ — лёгочная гипертензия, СНнФВ — сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, СНусФВ — сердечная недостаточность с умеренно сниженной фракцией выброса.

ной степени связаны с возникновением ЛГ. Однако в последнее время СНсФВ все чаще признается в качестве ведущей причины. Согласно данным исследований, в которых диагноз ЛГ устанавливался с помощью КПОС, её распространённость среди пациентов с ХСН составляет от 33% до 68%, а в подгруппе больных СНсФВ этот показатель достигает 50-80% [1, 10]. В странах Азии, Африки и Австралии частота ЛГ составляет от 20% до 40%, а в Японии она достигает 42% среди пациентов с СНсФВ [11]. Несмотря на положительную тенденцию к улучшению выживаемости у пациентов с СНнФВ, аналогичного прогресса у больных с СНсФВ не наблюдается. По оценкам, смертность среди пациентов с ЛГ-СНсФВ составляет 23,6% в течение первого года и достигает 48,2% в течение 5 лет [7, 12, 13].

В Российской Федерации эпидемиологические данные по ЛГ, ассоциированной с СНсФВ, крайне ограничены. Однако известно, что за последние 20 лет распространённость ХСН в популяции увеличилась с 6,1% до 8,2%, что эквивалентно примерно 3,1 млн человек (по данным на 2019г) [8, 9]. При этом доля СНсФВ составляет ~50% всех случаев СН и продолжает расти приблизительно на 1% ежегодно. Типичный профиль пациента с СНсФВ и ЛГ включает пожилой возраст, женский пол и наличие таких коморбидных состояний, как ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек. Учитывая международные данные, свидетельствующие о наличии ЛГ у 36-83% пациентов с СНсФВ, можно предположить значительный рост числа ЛГ-СНсФВ и в российской популяции.

Патогенез ЛГ-СНсФВ и роль биомаркеров

Патофизиология ЛГ-СНсФВ является многофакторной и мультисистемной. Развитие ЛГ можно рассмотреть как непрерывный процесс, который начинается еще у бессимптомных пациентов с нормальным внутрисердечным давлением в состоянии покоя и появлении ЛГ при физических нагрузках, первоначально представляя собой ипк-ЛГ, которая может прогрессировать до тяжелой комбинированной кпк-ЛГ. кпк-ЛГ заключается в более обширном ремоделировании легочных сосудов, чем ипк-ЛГ, и может спровоцировать дисфункцию ПЖ (ДПЖ). Патогенез развития ЛГ-СНсФВ схематично изображен на рисунке 2.

Основной причиной ЛГ-СНсФВ является нарушение расслабления и наполнения ЛЖ, что приводит к передаче повышенного давления на левое предсердие (ЛП), усиленная насосная активность предсердий становится важным компенсаторным механизмом, обеспечивающим их опорожнение. Гемодинамический каскад развивается при истощении компенсаторных возможностей, что приводит к повышению давления в венозной, капиллярной и артериальной системах, прогрессирующему повышению давления в ЛП, увеличению постнагрузки ПЖ. Последующее развитие ДПЖ и правожелудочковой недостаточности приводит к бивентрикулярной декомпенсации, что делает клиническое состояние критическим [6].

При ипк-ЛГ среднее давление в легочной артерии повышается исключительно за счет пассивной передачи повышенного давления наполнения от ле-

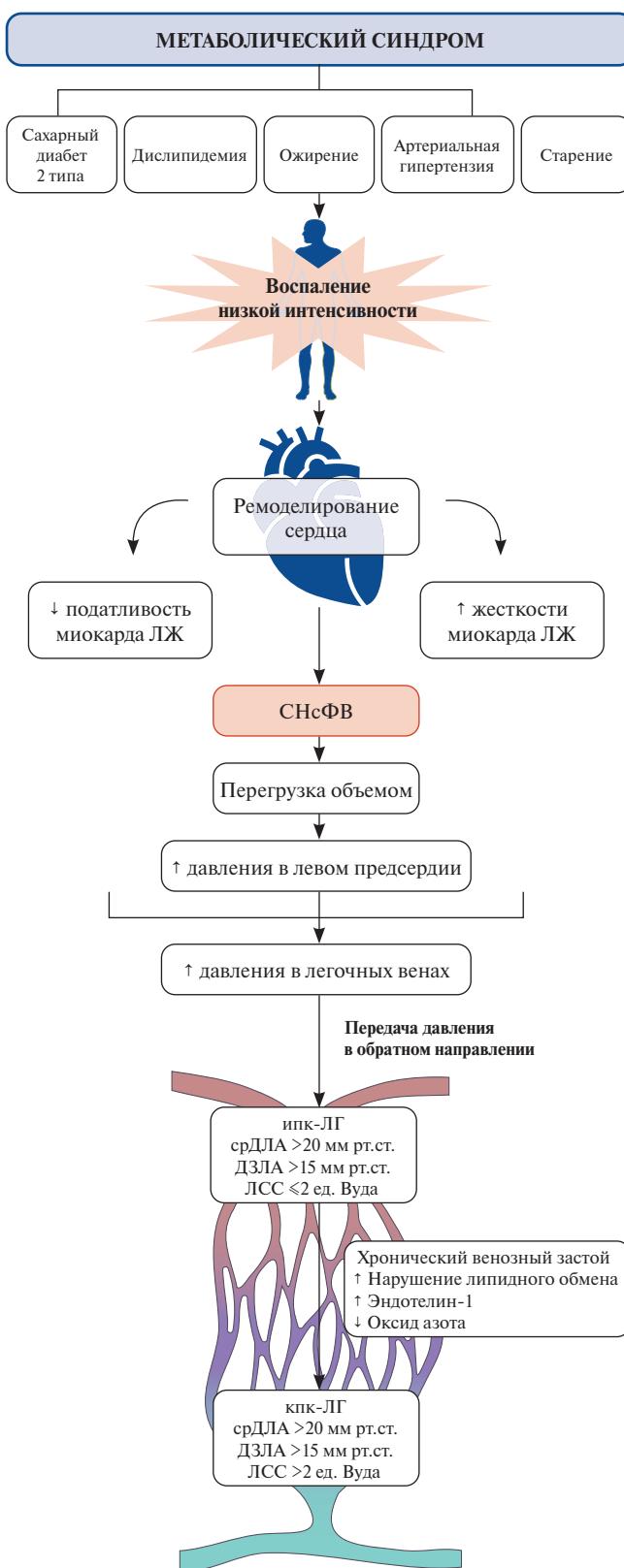


Рис. 2. Патогенез ЛГ-СНсФВ.

Сокращения: ДЗЛА — давления заклинивания в легочной артерии, иПК-ЛГ — изолированная посткапиллярная лёгочная гипертензия, КПК-ЛГ — комбинированная лёгочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, срДЛА — среднее давление в легочной артерии.

вых отделов сердца в малый круг кровообращения. Длительное и постепенное увеличение давления приводит к истинному ремоделированию капилляров и мелких артерий, со временем поражаются средние и более крупные артерии (развивается КПК-ЛГ). Последние теории предполагают роль биомеханических воздействий на сосуды: длительное растяжение и напряжение стенки сосудов формирует биологические сигналы, что называют механотрансдукцией. Биологические сигналы управляют ремоделированием сосудов, включая гипертрофию, гиперплазию, апоптоз, синтез и деградацию внеклеточного матрикса. Ремоделирование заключается в снижении эластичности сосудов за счет изменения цитоскелета и увеличения толщины интимы, что было выявлено в тканях легочных вен человека, и это является ключевым гистологическим признаком ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца [14]. В процесс вовлечен каскад гормональной и цитотоксической активации, поддержание хронического воспаления, повышение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) и снижение уровня оксида азота (НО), расширяющего сосуды, приводят к ремоделированию ЛП, что знаменует переход к КПК-ЛГ, при этом регресс ремоделирования сомнителен [15].

Интересно, что характеристики КПК-ЛГ больше напоминают легочную артериальную гипертензию (ЛАГ), чем иПК-ЛГ, однако легочные венулы (в которых происходит сужение просвета с утолщением неоинтимы и гипертрофией меди) более активно участвуют в ремоделировании сосудов при КПК-ЛГ, чем при ЛАГ. В отличие от патологических изменений, которые происходят при ЛАГ, при ЛГ 2-й группы не наблюдается истинных плексiformных поражений.

Несмотря на адаптивную компенсаторную гипертрофию и повышенную сократительную способность ПЖ, в конечном итоге развивается его систолическая дисфункция из-за значимой постнагрузки. Последствия недостаточности ПЖ включают повышение центрального венозного давления и застой в системе кровообращения, которые приводят к множеству системных нарушений, повышающих заболеваемость и смертность [15].

Несмотря на прогресс в понимании патофизиологии заболевания, основные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными. Поскольку СНсФВ и ЛГ признаны мультиорганными и системными заболеваниями, поиск значимых экстракардиопульмональных биомаркеров может помочь получить новое представление об этом заболевании, поиске новых возможностей по борьбе с ним.

Одними из самых широкодоступных и используемых биомаркеров являются натрийуретический пептид типа В (BNP) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Их уровни обычно

повышены при СН. Верхняя граница нормы для BNP составляет 35 пг/мл, а для NT-проБНР — 125 пг/мл [16]. При этом уровень натрийуретических пептидов может быть повышен у пожилых людей, при фибрillationи предсердий и почечной недостаточности без СН или быть непропорционально низким у пожилых людей, пациентов с ожирением. Повышенный уровень BNP коррелирует с уровнем систолического давления в легочной артерии у пациентов с ЛГ II группы. Однако это не позволяет отличить прекапиллярную ЛГ от посткапиллярной, поскольку натрийуретические пептиды могут быть повышенены при обоих состояниях [8].

Повышенные уровни интерлейкина-1 β в плазме крови, ЭТ-1, фактора роста эндотелия сосудов D, лептина и адипонектина, $\beta 2$ -микроглобулина, а также снижение уровня микроРНК-206 в сыворотке крови были связаны с выраженной ЛГ при СНсФВ [9]. Однако их полезность для характеристики и определения методов лечения заболеваний, вызванных ЛГ-СНсФВ, остается неясной.

Несмотря на то, что снижение активности NO является давней парадигмой в патогенезе ЛГ-СНсФВ, клиническая значимость этого механизма требует дальнейшего изучения, недавние испытания препаратов, нацеленных на недостаточную передачу сигналов NO, не улучшили симптомы или исходы, что требует дальнейшего изучения [17].

ЭТ-1 является предиктором госпитализации, отдаленной смертности и более выраженным ремоделированием ЛА у пациентов с ЛГ-СНсФВ. У пациентов с ЛГ-СНсФВ отмечается снижение уровней вазодилатирующего простациклина (PGI₂), усиление синтеза вазоконстрикторного тромбоксана A₂, эти изменения особенно выражены на стадии перехода от ипк-ЛГ к кпк-ЛГ [18].

Среди наиболее значимых воспалительных медиаторов отмечается интерлейкин-6, который вместе с другими провоспалительными цитокинами формирует хронический низкоинтенсивный провоспалительный фон, характерный для пациентов с метаболическим синдромом, ожирением и диабетом 2 типа — основными коморбидностями при СНсФВ [19].

Дополнительным патогенетическим механизмом выступает нарушение липидного обмена, в частности, дисбаланс между противовоспалительными метаболитами омега-3 жирных кислот (например, марезин-1, резольвины) и провоспалительными производными арахидоновой кислоты [20].

Ведутся исследования по множеству других биомаркеров. Идентификация этих маркеров открывает перспективы для ранней диагностики, стратификации риска и разработки таргетной терапии, ориентированной на молекулярные механизмы заболевания. Однако важный нерешенный вопрос заключается в том, по-

чему у части пациентов с СНсФВ развивается только ипк-ЛГ, а кпк-ЛГ или не развивается вообще [21].

Диагностический алгоритм для ЛГ-СНсФВ

Пациенты с ЛГ на фоне СНсФВ представляют особый интерес в плане диагностики, поскольку у них может формироваться прекапиллярный компонент с пограничными значениями давления за-клинивания в легочной артерии (ДЗЛА), что создаёт гемодинамический перекрёст между ЛАГ (группа 1) и ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2). Данные европейского регистра СОМПЕРА свидетельствуют о существовании "атипичного" фенотипа таких пациентов, которые по клиническим и гемодинамическим характеристикам не укладываются строго в одну из двух категорий, что ставит под сомнение традиционную классификацию и подчёркивает необходимость более гибкого подхода к диагностике и лечению ЛГ в контексте СНсФВ [22]. Далее представлен диагностический алгоритм для ЛГ-СНсФВ с изменениями, который был предложен рабочей группой по неартериальной ЛГ на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ (рис. 3).

Пациенты с симптомами СН и нормальной ФВ ЛЖ, у которых по данным эхокардиографии выявлена ЛГ, должны быть стратифицированы по вероятности наличия СНсФВ. У лиц пожилого возраста с характерным клиническим профилем (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ожирение, гипертрофия ЛЖ, увеличение ЛП, повышенные уровни натрийуретических пептидов и рентгенологические признаки венозного застоя) высока вероятность ЛГ-СНсФВ. У таких пациентов диагностического подтверждения, как правило, не требуется. В случае неясной клинической картины (средний возраст, нормальный уровень BNP, удовлетворительная физическая переносимость, отсутствие выраженной гипертензии и признаков СН), для уточнения гемодинамического фенотипа рекомендуется проведение КПОС. При этом ключевыми параметрами являются ДЗЛА и ЛСС: ДЗЛА ≥ 15 мм рт.ст. и ЛСС < 2 ед. Вуда указывают на ипк-ЛГ; ДЗЛА повышение обоих параметров — на кпк-ЛГ. У больных с повышенным ДЗЛА и ЛСС ≥ 2 может применяться фармакологическая проба с нитроглицерином для оценки обратимости: снижение ДЗЛА при неизменном ЛСС подтверждает СНсФВ, тогда как снижение обоих показателей — наличие комбинированного варианта (ЛАГ и СНсФВ). Алгоритм также подчёркивает, что у пациентов молодого возраста без коморбидностей и с признаками типичной ЛАГ необходимо исключать другие причины ЛГ, включая наследственные и лекарственно-обусловленные формы. Таким образом, интеграция клинической оценки с КПОС позволяет более точно классифицировать подтипы ЛГ-СНсФВ и оптимизировать лечебную тактику.

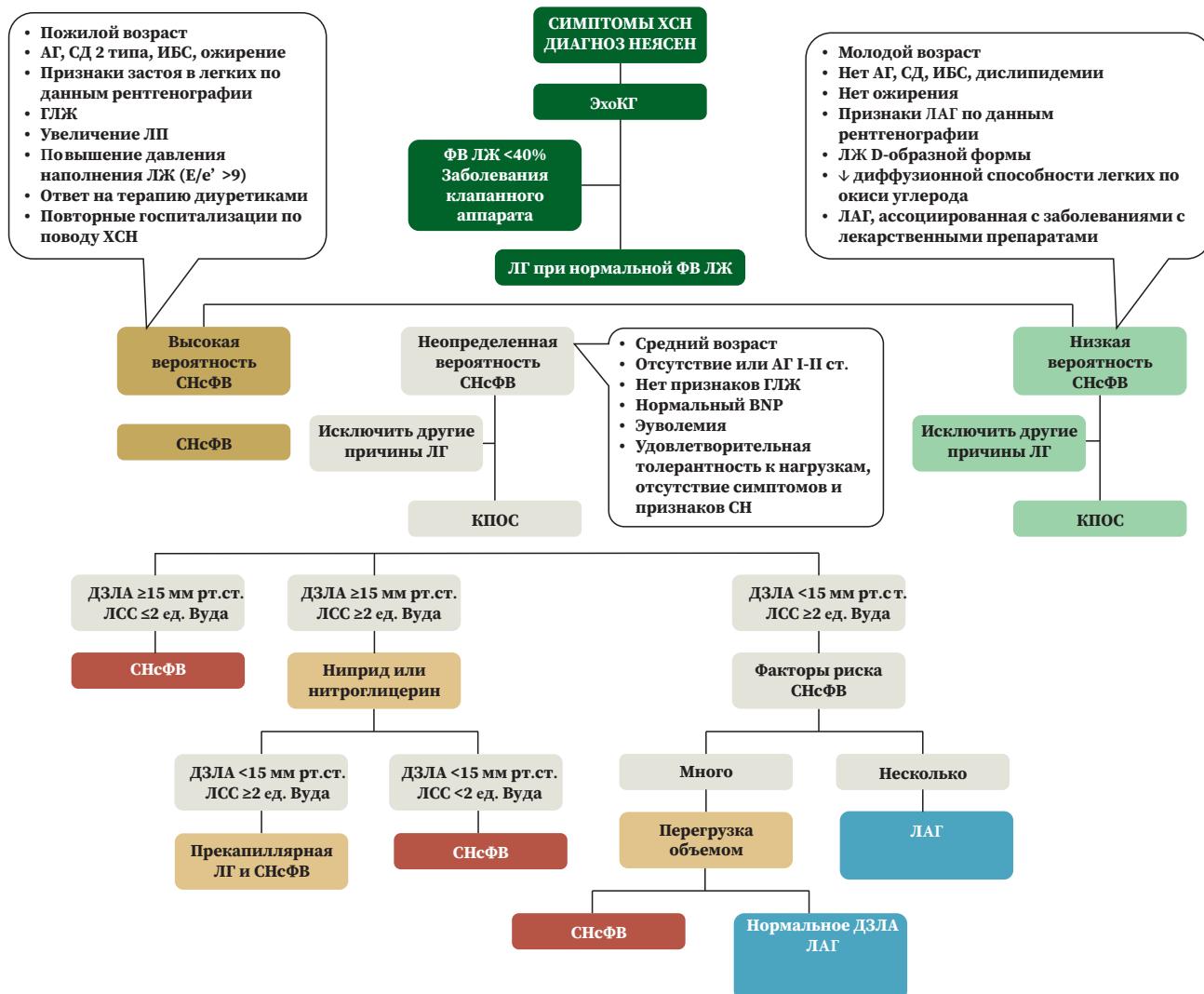


Рис. 3. Диагностический алгоритм для ЛГ-СНсФВ (с изменениями), адаптирован из [23].

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ДЗЛА — давление заклинивания в лёгочной артерии, ИБС — ишемическая болезнь сердца, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛАГ — лёгочная артериальная гипертензия, ЛГ — лёгочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛСС — лёгочное сосудистое сопротивление, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — сердечная недостаточность с сохранённой фракцией выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭхоКГ — эхокардиография, ВНР — натрийуретический пептид типа В, E/e' — отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка (пик E) к максимальной скорости движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу на уровне межжелудочковой перегородки (e'), см/с.

Предполагаемые предикторы неблагоприятного прогноза при ЛГ-СНсФВ

1. Наличие кпк-ЛГ

Хотя ипк-ЛГ является наиболее распространённой формой ЛГ у пациентов с СНсФВ, кпк-ЛГ считается более тяжёлым и прогнозически неблагоприятным фенотипом. В исследовании Assad TR, et al. (2016) были проанализированы данные 2817 пациентов с ЛГ, из которых 13% имели кпк-ЛГ, 52% — ипк-ЛГ, а 20% — ЛАГ. Пациенты с кпк-ЛГ были в среднем моложе, но при этом у них отмечалось более выраженное поражение легочного сосудистого русла, сходное с таковым при ЛАГ. Генетический анализ выявил 75 общих экзонных однонуклеотидных полиморфиз-

мов между кпк-ЛГ и ЛАГ, вовлечённых в регуляцию клеточной структуры, внеклеточного матрикса и иммунной функции; экспрессия этих генов в легких была на 32% выше, чем в других тканях. Несмотря на это, после поправки на сопутствующие факторы риска смерти у пациентов с кпк-ЛГ не отличался статистически значимо от пациентов с ипк-ЛГ (hazard ratio (HR) = 1,14; 95% доверительный интервал: 0,96-1,35; p=0,15), если подтип ЛГ классифицировался по диастолическому градиенту давления — разности между диастолическим давлением в легочной артерии и давлением заклинивания легочных капилляров; значение >7 мм рт.ст. при этом ранее рассматривалось как критерий кпк-ЛГ. Авторы пришли к выводу, что кпк-ЛГ

может быть отдельным, тяжёлым фенотипом ЛГ, обладающим молекулярным сходством с ЛАГ и потенциально отличающимся по патогенезу от ипк-ЛГ [24]. В исследовании Omote K, et al. (2022) проводился сравнительный анализ гемодинамических и клинических параметров между подтипами кпк-ЛГ и ипк-ЛГ у пациентов с СНсФВ. Было показано, что у пациентов с кпк-ЛГ выявляются выраженные признаки лёгочного сосудистого ремоделирования, воспаления и вазоконстрикции, сходные с изменениями, наблюдаемыми при идиопатической ЛГ. Кроме того, у этих пациентов была выявлена рассогласованность между насосной функцией ПЖ и сопротивлением в лёгочной артерии, что ведёт к ухудшению лёгочной перфузии и ограниченной доставке кислорода в условиях физической нагрузки. Также отмечалось значительное снижение аэробной адаптации, обусловленное ограниченной способностью сосудов к расширению, гипоксемией и снижением диффузионной способности лёгких. Авторы подчёркивают, что кпк-ЛГ при СНсФВ представляет собой самостоятельный патофизиологический фенотип, характеризующийся выраженным поражением лёгочного сосудистого русла и неблагоприятным прогнозом. Учитывая наличие выраженного лёгочного сосудистого ремоделирования, воспаления и вазоконстрикции у пациентов с кпк-ЛГ на фоне СНсФВ, авторы подчёркивают необходимость разработки терапевтических подходов, направленных на поражение сосудистого русла малого круга кровообращения, в дополнение к стандартному лечению СН [25].

2. ДПЖ

У пациентов с ЛГ-СНсФВ ассоциировано с развитием ДПЖ и существенно ухудшает клинический прогноз. В исследовании Damy T, et al. (2012), охватившем 1547 амбулаторных больных с ХСН, у значительной части пациентов с СНсФВ была выявлена сниженная систолическая функция ПЖ, определяемая по амплитуде систолического движения кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE). TAPSE <15,9 мм, зафиксированный у 20% больных с СНсФВ, оказался значимо ассоциирован с увеличением риска смерти за 5 лет наблюдения на 34%, а в многофакторной модели сниженный TAPSE, наряду с увеличением индекса объёма правого предсердия и NT-proBNP, достоверно предсказывал неблагоприятные исходы [26].

Исследование Mohammed SF, et al. (2014) подтвердило эти данные в когорте из 562 пациентов с СНсФВ, продемонстрировав, что наличие ДПЖ, включая TAPSE <15 мм, коррелировало с более тяжёлой ЛГ, выраженной регургитацией на трикуспидальном клапане, увеличенными размерами ПЖ, снижением сердечного индекса и более высокой частотой госпитализаций. Пациенты с ДПЖ были подвержены повышенному риску общей (HR =1,35) и сердечно-

сосудистой смерти (HR =1,85), а также частоты госпитализаций по поводу ХСН (HR =1,81). Особенно важным предиктором прогноза оказалось сочетание ДПЖ и систолического давления в легочной артерии >47 мм рт.ст. [27].

Работа Burke MA, et al. (2014) усилила фокус на ДПЖ у пациентов с ЛГ-СНсФВ. В когорте из 419 пациентов с СНсФВ выявлено, что ремоделирование ПЖ, выражющееся в утолщении его стенки, наблюдалось у 35% и ассоциировалось с ухудшением прогноза (HR =1,37; 95% доверительный интервал: 1,16–1,61; p<0,001), вне зависимости от ФВ ЛЖ. Наряду с этим, у 28% пациентов было отмечено снижение TAPSE, а у 15% – снижение фракции изменения площади ПЖ (ФИППЖ), что указывает на высокую распространённость систолической ДПЖ у больных СНсФВ с сопутствующей ЛГ. Именно толщина стенки ПЖ и её прогрессирующее увеличение в условиях хронической перегрузки давлением, характерной для ЛГ, оказались наиболее значимыми маркерами неблагоприятного течения СНсФВ [28].

Таким образом, у пациентов с СНсФВ наличие даже умеренной ЛГ усиливает отрицательное влияние на правожелудочковую функцию, усиливает взаимосвязь с систолической недостаточностью ПЖ, а также значительно повышает риск госпитализаций и смертности. Эти данные подчёркивают необходимость рутинной оценки давления в лёгочной артерии, структурного и функционального состояния ПЖ (включая TAPSE, ФИППЖ и толщину стенки) при стратификации риска у пациентов с СНсФВ и ЛГ.

Заключение

ЛГ, развивающаяся на фоне СНсФВ, представляет собой гетерогенное клинико-гемодинамическое состояние с высокой распространённостью и неблагоприятным прогнозом. Наиболее тяжелым фенотипом считается комбинированная форма ЛГ, характеризующаяся выраженным ремоделированием сосудистого русла лёгких, воспалением и перегрузкой ПЖ давлением. Наличие ЛГ у пациентов с СНсФВ ассоциировано с увеличением смертности, частоты госпитализаций и снижением толерантности к физическим нагрузкам, особенно при наличии признаков правожелудочковой дисфункции. Прогностическую значимость имеют такие параметры, как TAPSE, ФИППЖ, систолическое давление в легочной артерии, уровень натрийуретических пептидов и показатели гемодинамики по данным КПОС. Современные алгоритмы диагностики подчеркивают важность комплексной оценки у пациентов с подозрением на ЛГ-СНсФВ.

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

Литература/References

1. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараши О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
2. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016;37:942-54. doi:10.1093/eurheartj/ehv512.
3. Humbert M, Galiè N, Rubin LJ, et al. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona. Eur Respir J. 2024;64(4):2401222. doi:10.1183/13993003.01222-2024.
4. 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 Respir J. 2023;61(1):2200879. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
5. Borlaug BA, Larive B, Frantz RP, et al. Pulmonary hypertension across the spectrum of left heart and lung disease. Eur J Heart Fail. 2024;26:1642-51. doi:10.1002/ejhf.3302.
6. Madonna R, Biondi F, Ghelardoni S, et al. Pulmonary hypertension associated to left heart disease: phenotypes and treatment. Eur J Intern Med. 2024;129:1-15. doi:10.1016/j.ejim.2024.07.030.
7. Vanderpool RR, Saul M, Nouraei 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. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. Kardiologija. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н. и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА -ХЧН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
9. Ageev FT, Ovchinnikov AG. Diastolic heart failure: 20 years later. Current issues of pathogenesis, diagnosis and treatment of heart failure with preserved LVEF. Kardiologija. 2023;63(3):3-12. (In Russ.) Агеев Ф. Т., Овчинников О. Г. Диастолическая сердечная недостаточность: 20 лет спустя. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения хронической сердечной недостаточности с сохраненной ФВ ЛЖ. Кардиология. 2023;63(3):3-12. doi:10.18087/cardio.2023.3.n2376.
10. Butrous G. Pulmonary hypertension aetiologies in different parts of the world. Int J Cardiol Congenit Heart Dis. 2025;20:100586. doi:10.1016/j.ijcchd.2025.100586.
11. Tromp J, Teng TH, Tay WT, et al.; ASIAN-HF Investigators. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. Eur J Heart Fail. 2019;21(1):23-36. doi:10.1002/ejhf.1227.
12. Inampudi C, Silverman D, Simon MA, et al. Pulmonary hypertension in the context of heart failure with preserved ejection fraction. Chest. 2021;160:2232-46. doi:10.1016/j.chest.2021.08.039.
13. Khan M, Suribhatla R, Spencer J, et al. Investigating the prevalence of pulmonary hypertension amongst individuals with heart failure: a systematic review and meta-analysis. Thorax. 2023;78. doi:10.1136/thorax-2023-BTSabstracts.296.
14. Damy T, Goode KM, Kallvikbacka-Bennett A, et al. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. Eur Heart J. 2010;31:2280-90.
15. Guazzi M, Ghio S, Adir Y. Pulmonary hypertension in HFpEF and HFrEF: JACC review topic of the week. J Am Coll Cardiol. 2020;76:1102-11. doi:10.1016/j.jacc.2020.06.069.
16. Salamon JN, Kelesidis I, Msaoel P, et al. Outcomes in World Health Organization group II pulmonary hypertension: mortality and readmission trends with systolic and preserved ejection fraction-induced pulmonary hypertension. J Card Fail. 2014;20:467-75. doi:10.1016/j.cardfail.2014.05.003.
17. Hussain N, Charalampopoulos A, Ramjug S, et al. Pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction: differential diagnosis and management. Pulm Circ. 2016;6(1):3-14. doi:10.1086/685021.
18. Allen BJ, Frye H, Ramanathan R, et al. Biomechanical and mechanobiological drivers of the transition from postcapillary pulmonary hypertension to combined pre-/post-capillary pulmonary hypertension. J Am Heart Assoc. 2023;12: e028121. doi:10.1161/JAHA.122.028121.
19. Fayaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. Circulation. 2018;137:1796-810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
20. Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галявич А. С., Терещенко С. Н., Ускач Т. М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162.
21. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Voors AA, et al. Right ventricular-vascular coupling in heart failure with preserved ejection fraction and pre- vs. post-capillary pulmonary hypertension. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018;19(4):425-32. doi:10.1093/ehjci/jex133.
22. Opitz CF, Hoeper MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. J Am Coll Cardiol. 2016;68(4):368-78.
23. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. Circ Heart Fail. 2014;7(2):367-77. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000823.
24. 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.
25. Omote K, Sorimachi H, Obokata M, et al. Pulmonary vascular disease in pulmonary hypertension due to left heart disease: pathophysiologic implications. Eur Heart J. 2022;43(36):3417-31. doi:10.1093/eurheartj/ehac184.
26. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic value of tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) among out-patients referred for the evaluation of heart failure. J Card Fail. 2012;18:216-25. doi:10.1016/j.cardfail.2011.12.003.
27. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, et al. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. Circ Heart Fail. 2012;5:710-19. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.968594.
28. Burke MA, Katz DH, Beussink L, et al. Prognostic importance of pathophysiologic markers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2014;7(2):288-99. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000854.

Адреса организаций авторов: ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3, Москва, 101990, Россия.

Addresses of the authors' institutions: National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petroverigsky Lane, 10, bld. 3, Moscow, 101990, Russia.



Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: распространенность, патогенез и критерии диагностики

Симакова М. А., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М.

Цель. Оценить распространенность железодефицитных состояний у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ), их влияние на выживаемость и функциональный статус больных, а также поиск наиболее информативного показателя оценки дефицита железа (ДЖ) в данной группе.

Материал и методы. В исследование включено 283 пациента с впервые поставленным согласно текущим клиническим рекомендациям диагнозом ХТЭЛГ (средний возраст 56,0 [44,0; 67,0] лет, 47% мужчин). Всем пациентам исследовали показатели обмена железа: железо сыворотки, трансферрин, ферритин сыворотки (СФ), растворимые трансферриновые рецепторы; уровень провоспалительных цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-6, -8, -10 и макроцитарный хемотактический протеин (МСР-1), а также гепсидина и эндотелина-1. Группу контроля составили 24 здоровых доноров (средний возраст 58 [39; 64] лет; 46% мужчин).

Результаты. Распространенность анемии составила 17% (n=48), а доля пациентов с железодефицитной анемией 78% (n=37). Не выявлено различий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения и функционального статуса при сравнении пациентов с анемией и без таковой, а также влияния анемии на трехлетнюю выживаемость пациентов. Продемонстрировано повышение уровня С-реактивного белка, ИЛ-10 и МСР-1 у пациентов с ХТЭЛГ и их ассоциация с показателями обмена железа. В зависимости от используемых критерии распределенность ДЖ варьировала от 24,5% до 69,1%. Для показателя насыщения трансферрина железом (НТЖ) была установлена слабая прямая корреляционная связь с такими прогнозическими показателями, как тест с 6-минутной ходьбой ($r=0,21$; $p=0,032$), пиковая потребление кислорода ($r=0,26$; $p=0,044$) и насыщение кислородом смешанной венозной крови ($r=0,34$; $p=0,040$), а также значимые различия по показателям тяжести ХТЭЛГ при делении на группы по значению НТЖ более/менее 20%. При анализе трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ получены значимые отличия выживаемости для критерии ДЖ на основании уровня растворимых рецепторов трансферрина ($\chi^2 > 4,4$; $m > 5,0$ (Roche Diagnostics)) и предложенных нами критерии ДЖ (СФ < 30 мкг/л или $30 < \text{СФ} < 299$ мкг/л при НТЖ $< 20\%$).

Заключение. Получены данные в пользу диагностической значимости показателя НТЖ для диагностики дефицита железа у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии ДЖ для данной подгруппы пациентов с легочной гипертензией.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, легочная гипертензия, анемия, дефицит железа.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симакова М. А.* — к.м.н., в.н.с. отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-9478-1941, Карпова Ю. И. — к.м.н., доцент кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0003-2756-0334, Золотова Е. А. — ассистент кафедры лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-7399-2811, Вавилова Т. В. — д.м.н., профессор, зав. кафедрой лабораторной медицины с клиникой института медицинского образования, ORCID: 0000-0001-8537-3639, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель, г.н.с. сотрудник отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maria.simakova@gmail.com

ДЖ — дефицит железа, ИЛ — интерлейкин, ЛГ — легочная гипертензия, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СН — сердечная недостаточность, СРБ — С-реактивный белок, СФ — сывороточный ферритин, ТШХ — тест с 6-минутной ходьбой, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, МСР-1 — макроцитарный хемотактический протеин 1, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

Рукопись получена 15.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Симакова М. А., Карпова Ю. И., Золотова Е. А., Вавилова Т. В., Моисеева О. М. Железодефицитные состояния у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: распространенность, патогенез и критерии диагностики. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6475. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6475. EDN: DPVQVZ

Iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: prevalence, pathogenesis, and diagnostic criteria

Simakova M. A., Karpova Yu. I., Zolotova E. A., Vavilova T. V., Moiseeva O. M.

Aim. To assess the prevalence of iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH), their impact on survival and functional status, and to identify the most informative indicator for assessing iron deficiency (ID) in this group.

Material and methods. The study included 283 patients with a newly diagnosed CTEPH (mean age 56,0 [44,0; 67,0] years, 47% men). All patients underwent iron metabolism (serum iron, transferrin, serum ferritin, soluble transferrin receptors), proinflammatory cytokine (interleukin (IL)-6, -8, -10 and monocyte chemotactic protein (MCP-1)), hepcidin, and endothelin-1 tests. The control group consisted of 24 healthy donors (mean age, 58 [39; 64] years; men, 46%).

Results. The prevalence of anemia was 17% (n=48), and the proportion of patients with iron deficiency anemia was 78% (n=37). No differences were found in pulmonary circulation hemodynamics or functional status when com-

paring patients with and without anemia, nor was there an effect of anemia on three-year patient survival. An increase in the level of C-reactive protein, IL-10 and MCP-1 in patients with CTEPH and their association with iron metabolism parameters were demonstrated. Depending on the criteria used, the prevalence of ID ranged from 24,5% to 69,1%. For the transferrin saturation, a weak direct correlation was established with such prognostic indicators as the 6-minute walk test ($r=0,21$; $p=0,032$), peak oxygen consumption ($r=0,26$; $p=0,044$) and mixed venous oxygen saturation ($r=0,34$; $p=0,040$). In addition, significant differences in the severity of CTEPH were revealed when dividing into groups according to transferrin saturation value of more/less than 20%. Three-year survival analysis in patients with CTEPH revealed significant differences in survival rates for ID criteria based on soluble transferrin receptor levels ($>4,4$ for men; $>5,0$ for women (Roche Diagnostics) and our pro-

posed ID criteria (serum ferritin (SF) <30 µg/L or 30<SF<299 µg/L with transferrin saturation <20%).

Conclusion. Evidence was obtained to support the diagnostic value of transferrin saturation for diagnosing ID in patients with CTEPH, and supplemented ID criteria were proposed for this subgroup of patients with pulmonary hypertension.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary hypertension, anemia, iron deficiency.

Relationships and Activities: none.

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

Simakova M. A.* ORCID: 0000-0001-9478-1941, Karpova Yu. I. ORCID: 0000-0003-2756-0334, Zolotova E. A. ORCID: 0000-0001-7399-2811, Vavilova T. V. ORCID: 0000-0001-8537-3639, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: maria.simakova@gmail.com

Received: 15.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Simakova M. A., Karpova Yu. I., Zolotova E. A., Vavilova T. V., Moiseeva O. M. Iron deficiency in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: prevalence, pathogenesis, and diagnostic criteria. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6475. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6475. EDN: DPVQVZ

Ключевые моменты

- Хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) — это редкое заболевание с плохим прогнозом, в патогенезе которого важную роль играет асептическое воспаление, в условиях которого затруднена трактовка такого показателя обмена железа, как сывороточный ферритин.
- Продемонстрирована высокая распространенность латентного железодефицита у пациентов с ХТЭЛГ, а также значимые отличия в частоте встречаемости в зависимости от критериев диагностики.
- Получены данные в пользу диагностической значимости показателя насыщения трансферрина железом для диагностики дефицита железа у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии латентного железодефицита.

Хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) характеризуется тромботической обструкцией легочной артерии и вторичной микроваскулопатией, приводящими к повышению легочного сосудистого сопротивления, давления в легочной артерии и постнагрузки на правый желудочек с последующей его дисфункцией и развитием клиники правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) [1]. Распространенность дефицита железа (ДЖ) в данной группе колеблется от 20 до 30% [2, 3], при этом в ряде работ подтверждено его отрицательное влияние на переносимость физических нагрузок и выживаемость независимо от наличия анемии [4]. Исключительная роль железа определяется биологическими функциями белков, в состав которых входит этот элемент, прежде всего гемоглобина и миоглобина, обеспечивающих доставку кислорода к тканям и непосредственно тканевое дыхание. Кроме того, в ряде работ продемонстрирована ключевая роль железа в механизмах сигнального ответа на гипоксию (гипоксическая вазоконстрикция сосудов малого круга кровообращения), реали-

Key messages

- Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a rare disease with a poor prognosis. Aseptic inflammation plays a significant role in its pathogenesis, making it difficult to interpret serum ferritin level.
- A high prevalence of latent iron deficiency in patients with CTEPH has been demonstrated, as well as significant differences in its incidence depending on diagnostic criteria.
- Evidence has been obtained to support the diagnostic value of transferrin saturation for diagnosing iron deficiency in patients with CTEPH, and expanded criteria for latent iron deficiency have been proposed.

зумого с участием экспортёра железа ферропортина в гладкомышечных (PASMC) и эндотелиальных клетках лёгочной артерии [5].

Исходя из высокой распространенности железодефицитных состояний у пациентов с ХТЭЛГ и потенциальной возможности их коррекции, ключевой задачей является своевременная и правильная диагностика, особенно латентного ДЖ без достижения критериев анемии. Текущие отечественные клинические рекомендации по ведению пациентов с легочной гипертензией (ЛГ) регламентируют проведение скрининга на ДЖ, который определяется как сывороточный ферритин (СФ) <100 нг/мл или 100-299 нг/мл с насыщением трансферрина железом (НТЖ) <20%. При этом отчетливо не прописан объем обследования, а критерии ДЖ взяты из согласительных документов, посвященных хронической СН, ассоциированной в основном с заболеваниями левых камер сердца [1]. В то же время несколько исследований, проведенных у пациентов с СН, поставили под сомнение это определение, т.к. более выраженный эффект от внутривенного введения карбоксимальтозата железа в виде снижения госпитализации и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний был получен у пациентов с уровнем НТЖ <20% вне зависимости от значения

СФ [6]. Важно отметить, что в немногочисленных клинических исследованиях по распространенности и оценке эффективности коррекции ДЖ у пациентов с прекапиллярной ЛГ использовались различные критерии его определения [7]. Во многом это связано с ключевой ролью низкоградиентного асептического воспаления в патогенезе легочной артериальной гипертензии и ХТЭЛГ [8, 9], при котором затруднена интерпретация результатов уровня СФ как наиболее специфичного и доступного теста для отражения общих запасов железа в организме.

Ферритин в форме апоферритина является белком острой фазы, концентрация которого увеличивается в условиях воспаления. Кроме того, под влиянием интерлейкина (ИЛ)-6 и ИЛ-1 происходит повышение уровня гепсидина, приводящего к секвестрации железа в макрофагах. В итоге формируется так называемый функциональный ДЖ, когда при нормальном или даже высоком уровне СФ имеется снижение доступности железа. В ранее проведенном нами исследовании у пациентов с ХТЭЛГ была продемонстрирована прямая взаимосвязь уровня моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1) и концентрации СФ, что может быть свидетельством влияния хронического воспаления на обмен железа и развитие функционального ДЖ [10]. Исходя из этого существует рекомендация использовать различные пороговые значения для СФ в зависимости от наличия (<100 мкг/л) или отсутствия (<30 мкг/л) хронического воспаления [11]. Отдельного внимания заслуживают критерии, определяющие наличие субклинического воспаления, которые на сегодня четко не сформулированы. Традиционно уровень С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови считается наиболее доступным и релевантным маркером воспаления, однако данный подход зачастую не работает при низкоградиентном асептическом воспалении и предполагается использовать высокочувствительный СРБ, оценку уровня ИЛ-1 и ИЛ-6, а также показателей гемограммы (уровень лейкоцитов, тромбоцитов и соотношение нейтрофилов к лимфоцитам) [12, 13]. В аспекте трактовки показателей обмена железа в условиях воспаления меньшую изменчивость имеет показатель НТЖ: $<16\%$ обычно используется для диагностики ДЖ в целом, а порог $<20\%$ предлагается при наличии воспаления [14]. В работе Martens P, et al. на основании анализа данных 1028 пациентов с разными вариантами прекапиллярной ЛГ предлагается определять ДЖ при уровне НТЖ $<21\%$, независимо от наличия анемии в связи с ассоциацией данной отсечки по уровню НТЖ с клинико-функциональными показателями, характеризующими тяжесть состояния пациентов с ЛГ [15].

В контексте диагностической неопределенности маркеров обмена железа в условиях хронического воспаления, оценка растворимых рецепторов трансфер-

рина (sTfR) и расчет отношения растворимых рецепторов трансферрина к логарифму СФ (sTfRF), отражающего клеточную потребность костного мозга в железе и активность эритропоэза, может способствовать выявлению истинного ДЖ. Так, в крупном метаанализе, обобщившем данные 2419 пациентов с различной патологией, включая ревматологические и онкологические заболевания, было показано, что уровень sTfR и sTfRF обладают хорошими диагностическими способностями в отношении ЖДА и анемии хронического заболевания (чувствительность 86%, специфичность 75%, AUC 0,912). При этом отсутствие стандартизации доступных методов анализа и пороговых значений этих показателей ограничивает их широкое использование в клинической практике [16].

Таким образом, определение ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ на основании СФ <100 мкг/л или СФ 100–299 мкг/л при НТЖ $<20\%$ является единственной актуальной рекомендацией на текущий момент. Однако нужен ли такой дифференцированный подход и является ли СФ более специфичным, чем НТЖ, маркером ДЖ, остается открытым вопросом. В связи с этим целью данного исследования была оценка распространенности железодефицитных состояний у пациентов с ХТЭЛГ, их влияния на выживаемость и функциональный статус больных, а также поиск наиболее информативного показателя оценки ДЖ в данной группе.

Материал и методы

В исследование включено 283 пациента с впервые поставленным диагнозом ХТЭЛГ (47% мужчин, 53% женщин, возраст 56,0 [44,0; 67,0] лет), которые проходили обследование и лечение в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" Минздрава России с 2014 по 2024гг. Диагноз ХТЭЛГ верифицировали согласно критериям Европейского общества кардиологов от 2022г и клиническим рекомендациям Минздрава России "Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия" от 2024г (среднее давление в легочной артерии >20 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии <15 мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление >2 ед. Вуда) [1]. Все включенные в исследование пациенты на момент взятия биоматериала получали антикоагулянтную терапию эноксапарином натрия в дозе 1 мг/кг подкожно дважды в день, находясь на стационарном этапе лечения. Исследования были выполнены до назначения специфической терапии легочной артериальной гипертензии и проведения хирургического лечения. Критерии невключения: терапия препаратами железа в течение 3 мес. перед включением в исследование.

Морфофункциональная оценка сердца выполнялась с помощью эхокардиографического исследования на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США) в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии [17]. Для оценки гемодина-

Таблица 1

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов в зависимости от наличия анемии

Показатель	ХТЭЛГ без анемии (n=235), Ме [Q1; Q3] [#]	ХТЭЛГ с анемией (n=48), Ме [Q1; Q3] [#]	P
Возраст на момент включения, годы	57,0 [45,0; 67,8]	45,0 [39,0; 55,0]	0,001*
Женский пол, %	49% (n=115)	72% (n=35)	0,007*
I/II/III/IV, % ФК	3/26/63/9	2/17/64/17	0,380
Дистанция в ТШХ, м	320,0 [207,0; 407,0]	271,0 [216,0; 339,0]	0,066
NT-proBNP, пг/мл	1364,0 [290,5; 2798,0]	1066,5 [383,0; 2326,5]	0,696
Данные эхокардиографического исследования			
Площадь ПП, см ²	27,0 [22,5; 33,5]	28,0 [21,5; 34,0]	0,887
ПЖ базальный размер, мм	50,0 [44,0; 56,0]	32,0 [31,0; 34,0]	0,567
ПЖ/ЛЖ	1,2 [1,0; 1,4]	1,2 [1,0; 1,3]	0,131
TAPSE, мм	16,0 [13,0; 18,0]	17,0 [14,0; 19,0]	0,408
TAV'S, см/сек	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	0,630
FAC, %	28,0 [22,0; 32,0]	30,0 [27,0; 34,0]	0,158
РСДЛА, мм рт.ст.	90,0 [71,0; 101,0]	85,0 [75,0; 105,0]	0,875
Наличие выпота в перикарде, %	18% (n=42)	17% (n=9)	0,991
Данные катетеризации правых камер сердца			
срДЛА, мм рт.ст.	54,0 [44,0; 61,0]	50,0 [41,5; 58,2]	0,133
ДЗЛК, мм рт.ст.	13,0 [11,0; 15,0]	13,0 [10,0; 15,0]	0,700
ЦВД, мм рт.ст.	14,0 [10,0; 18,0]	11,0 [10,0; 16,0]	0,148
СИ, л/мин ² м ²	2,0 [1,7; 2,4]	2,0 [1,8; 2,5]	0,467
ЛСС, дин ² с ⁵ см ⁻⁵	883,0 [547,5; 1160,0]	791,5 [517,5; 1139,5]	0,278
SvO ₂ , %	92,0 [89,0; 95,0]	93,5 [89,0; 96,0]	0,551
SatO ₂ , %	60,0 [54,0; 66,0]	58,0 [50,0; 62,2]	0,103
Данные кардио-респираторного нагрузочного тестирования			
VO ₂ peak, %Д (норма >85%)	54,0 [39,0; 68,0]	52,0 [41,2; 61,5]	0,549
VO ₂ /HRpeak, %Д (норма >85%)	60,0 [48,0; 75,0]	64,5 [57,5; 70,0]	0,418
VE/VCO ₂ (норма <34)	56,0 [46,0; 67,1]	55,0 [49,3; 59,3]	0,844
SpO ₂ peak, %	91,0 [87,5; 93,0]	93,0 [89,0; 95,0]	0,110

Примечание: [#] — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, * — статистически значимый уровень p<0,05.

Сокращения: ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ЦВД — центральное венозное давление, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SatO₂ — сатурация артериальной крови, SpO₂peak — сатурация кислорода на пике ФН, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, TAPSE — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по CO₂, VO₂peak — пиковое потребление кислорода, выраженное в процентах от должной, VO₂/HRpeak — кислородный пульс.

мических показателей малого круга кровообращения выполнялась катетеризация правых камер сердца с использованием термодиллюционного баллонного катетера 7F Свана-Ганца (B. Braun Melsungen AG, Германия). Для оценки толерантности к физической нагрузке выполнялся тест с 6-минутной ходьбой (ТШХ) согласно рекомендациям Американского торакального общества [18]. Диагноз анемии выставлялся в соответствии с рекомендациями Минздрава России 2024г "Железодефицитная анемия", согласующимися с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: у мужчин при уровне гемоглобина <130 г/л, у женщин — <120 г/л.

Всем включенным в исследование пациентам выполняли клинический анализ крови (Sysmex XNL-350,

Sysmex, Япония), измеряли уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в качестве лабораторного маркера СН, исследовали показатели обмена железа: железо сыворотки, трансферрин, СФ, sTfR (Cobas 6000, Roche Diagnostics, Швейцария), а также СРБ (Cobas c311, Roche Diagnostics, Швейцария). Рассчитывали НТЖ по формуле: НТЖ, % = (железо сыворотки/(трансферрин×2,5))×100 и sTfRF. Также было выполнено исследование уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-6, 8, 10 и MCP-1, а также гепсидина, эндотелина-1 с целью оценки влияния воспаления на показатели обмена железа и уточнения патогенеза и варианта развития ДЖ. Исследование проводилось с помощью стандартных коммерческих наборов (Cloud-Clone Corp., США) для иммунофер-

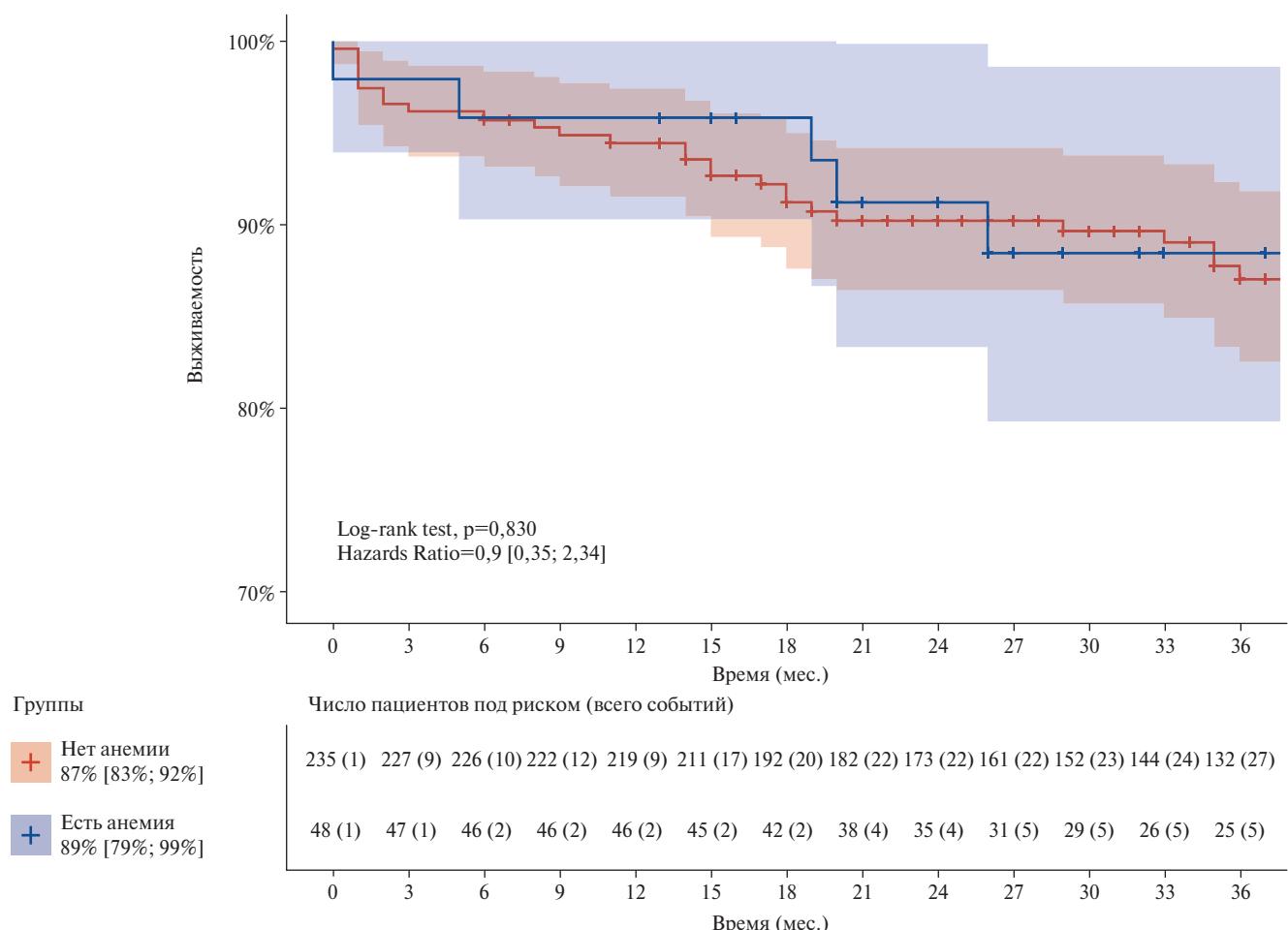


Рис. 1. Кривые трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от наличия анемии.

ментного анализа на микропланшетном фотометре MultiskanFC (ThermoFisher, США).

Для сравнения результатов цитокинового профиля дополнительно была набрана группа контроля: в нее вошло 24 донора, медиана возраста 58 [39; 64] лет; из них 13 женщин и 11 мужчин без ЛГ, ишемической болезни сердца, аутоиммунных, воспалительных заболеваний, эпизодов клинически значимых кровотечений и венозных тромбоэмбологических событий в анамнезе.

Материалом для лабораторных исследований служила венозная кровь, которую получали путем пункции кубитальной вены: для гематологических исследований и иммуноферментного анализа в пробирку с дикал этилендиаминететрауксусной кислоты (К2ЭДТА) в качестве антикоагулянта, для биохимических — в пробирку с активатором свертывания. Цельную кровь исследовали в течение 12 ч, сыворотку для исследования показателей обмена железа, NT-proBNP и СРБ, а также плазму с дикал этилендиаминететрауксусной кислотой для исследования уровня цитокинов, гепсидина и эндотелина-1 получали путем центрифugирования цельной крови при 2500 г в течение 15 мин и банкировали при -80°C .

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 12-20 от 21 декабря 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работа выполнена без задействования грантов и финансовой поддержки от общественных, некоммерческих и коммерческих организаций.

Статистическая обработка данных проводилась в SPSS Statistic. Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентиелей ($\text{Me} [\text{Q1}; \text{Q3}]$). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна-Уитни. Анализ качественных данных проводился с использованием критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Анемия

Распространенность анемии среди включенных в исследование пациентов составила 17% (n=48), при этом доля пациентов с ЖДА составила 78% (n=37), среднее значение гемоглобина в этой подгруппе составляло 110 [106; 116] г/л, таким образом, все больные относились к категории анемии легкой степени тяжести. У 6 пациентов была выявлена гемолитическая анемия: в 2 случаях на фоне гемоглобинопатии (малая бета-талассемия в обоих случаях), у 2 больных — на фоне микросфероцитарной анемии, у 2 пациентов диагностирована аутоиммунная гемолитическая анемия вследствие системной красной волчанки. У 2 пациентов анемия трактовалась как B_{12} и фолиеводефицитная, у 3 оставшихся — как анемия хронического заболевания.

Пациенты с анемией были младше (45,0 [39,0; 55,0] лет vs 57,0 [45,0; 67,8] лет, $p=0,001$), среди них чаще встречались женщины (72% vs 49%, $p=0,007$), а среди сопутствующих заболеваний чаще присутствовали ожирение (36% vs 18%, $p=0,020$) и воспалительные заболевания кишечника (7% vs 1%, $p=0,041$). Не выявлено различий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения, эхокардиографии, а также функционального статуса при сравнении пациентов с анемией и без таковой (табл. 1). При этом продемонстрирована слабая положительная корреляционная связь уровня гемоглобина с дистанцией, пройденной в ТШХ: $r=0,16$; $p=0,013$.

Общая трехлетняя выживаемость пациентов составила 87% [73%; 92%], при этом не подтверждено влияние анемии на выживаемость (рис. 1).

Дефицит железа

У 103 включенных в исследование пациентов были оценены показатели обмена железа. В зависимости от используемых критериев распространенность ДЖ среди пациентов с ХТЭЛГ варьировала от 24,5% до 69,1%, что дополнительно иллюстрирует сложность клинической трактовки предлагаемых критериев латентного ДЖ (рис. 2).

С целью поиска наиболее точных критериев ДЖ мы разбили пациентов по уровню СФ в соответствии с обсуждаемыми диагностическими значениями этого показателя на три группы и оценили частоту различных вариантов выполнения критериев ДЖ в этих группах (табл. 2) [11, 14, 19, 20]. Абсолютный ДЖ встречался у 23% пациентов (критерий ДЖ1, соответствующий значению СФ <30 мкг/л). Следует отметить, что с учетом текущих клинических рекомендаций по ведению пациентов с ЛГ, предлагающих в качестве критерия ДЖ уровень СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20%, (критерий ДЖ4 в нашем исследовании), наиболее сложной для дифференциального анализа является подгруппа больных с СФ от 30 до 100 мкг/мл — она в нашем исследовании составила 39% (n=40). При наложении на данную подгруппу кrite-

рия ДЖ3 (НТЖ <20%) группа с ДЖ уменьшалась до 21 пациента (уменьшалась на 48%, что представляется весьма существенным). Кроме того, при делении подгруппы пациентов с критериями ДЖ4 по значению показателя НТЖ более/менее 20% и сопоставлению полученных подгрупп по более специфичным для обмена железа показателям sTfR, мы получили значимые различия между группами, что косвенно свидетельствует о диагностической значимости показателя НТЖ и важности его применения в группе больных с СФ от 30 до 100 мкг/мл (табл. 3).

Взаимосвязь маркеров субклинического аспептического воспаления с показателями обмена железа

У 51 пациента с ХТЭЛГ было также выполнено исследование уровня провоспалительных цитокинов с целью оценки влияния воспаления на показатели обмена железа и уточнения патогенеза и варианта развития ДЖ. Уровень эндотелина-1 был ожидаемо выше у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с донорами, однако различия не достигали статистической значимости, вероятно в силу небольшой численности группы. При исследовании уровня цитокинов в плазме крови в группе ХТЭЛГ по сравнению с группой контроля отмечалось значимое повышение ИЛ-8 (69,5 [45,0; 93,8] пг/мл и 40,3 [18,5; 45,8] пг/мл, соответственно; $p=0,035$) и МСР-1 (34,9 [30,7; 42,3] и 26,1 [20,1; 31,6], соответственно; $p=0,002$). По другим проанализированным маркерам (СРБ, ИЛ-6 и ИЛ-10) значимых различий получено не было (табл. 4). Не было получено ассоциации уровня СРБ и гепсидина как у пациентов с ХТЭЛГ, так и у доноров. При этом отмечалась сильная отрицательная корреляционная связь показателя СРБ с уровнем сывороточного железа ($r=-0,35$; $p<0,001$) и НТЖ ($r=-0,32$; $p<0,001$), а также умеренная прямая взаимосвязь МСР-1 с ферритином ($r=0,46$; $p=0,01$).

Ассоциация показателей обмена железа и критериев ДЖ с тяжестью ХТЭЛГ и прогнозом больных

При анализе корреляционных связей показателей обмена железа с клинико-инструментальными данными, характеризующими тяжесть больных на момент постановки диагноза ХТЭЛГ, была установлена слабая прямая взаимосвязь уровня гемоглобина с дистанцией в ТШХ ($r=0,16$; $p=0,013$) и такими показателями кардио-респираторного нагрузочного тестирования, как кислородный пульс (VO_2/HR_{peak}) ($r=0,17$; $p=0,042$) и $VO_{2peakAT}$ ($r=0,21$; $p=0,033$). Среди остальных показателей обмена железа только для параметра НТЖ была установлена слабая прямая корреляционная связь с такими прогностическими показателями, как ТШХ ($r=0,21$; $p=0,032$), $VO_{2peakAT}$ ($r=0,26$; $p=0,044$) и SvO_2 ($r=0,34$; $p=0,040$).

При разделении пациентов на подгруппы по наличию ДЖ, определяемого различными критериями, и его отсутствию, наибольшие различия по показателям тяжести течения ХТЭЛГ получены для

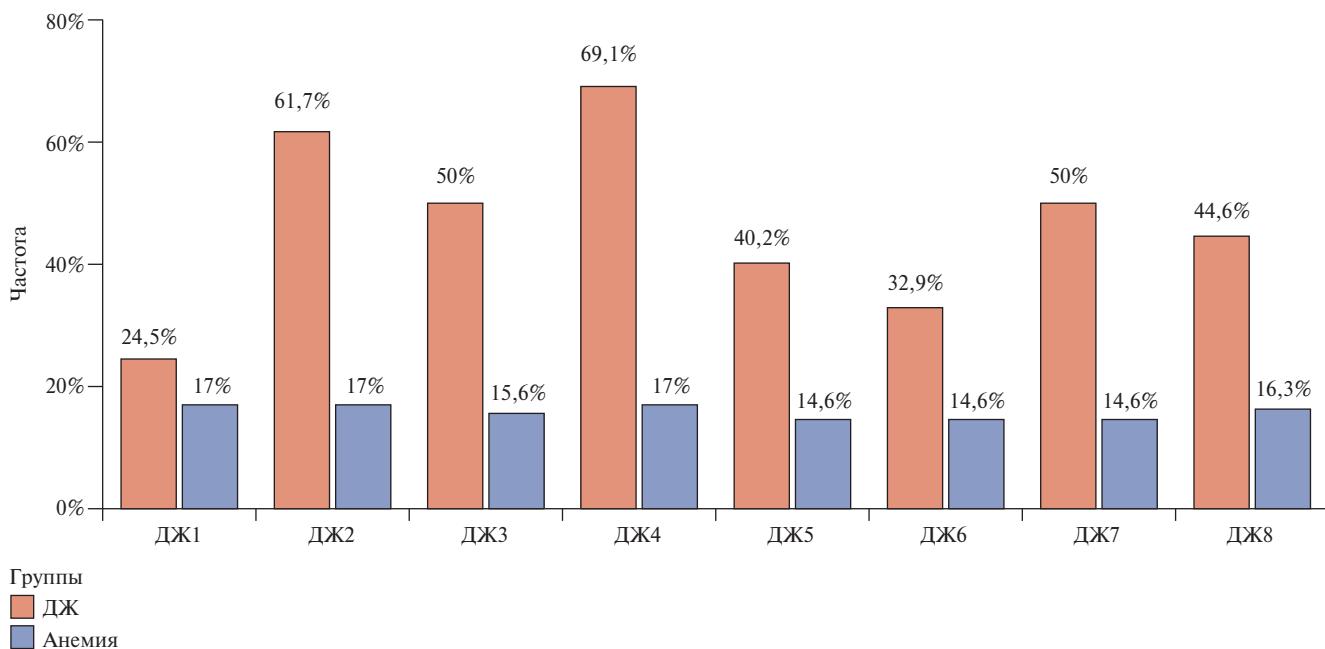


Рис. 2. Распространенность анемии и ДЖ среди пациентов с ХТЭЛГ в соответствии с различными критериями.

Примечание: анемия — соответствие критериям ВОЗ; ДЖ1 — СФ <30 мкг/л [14]; ДЖ2 — СФ <100 мкг/л [11]; ДЖ3 — НТЖ <20% [19]; ДЖ4 — СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20% [20]; ДЖ5 — sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics); ДЖ6 — sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics); ДЖ7 — sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics); ДЖ8 — СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20% (предложен авторами).

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

Таблица 2

Частота наличия критериев ДЖ в трех подгруппах больных в зависимости от уровня СФ крови

Критерии дефицита железа	СФ <30 мкг/л, n=24 (23%)	30 < СФ <100 мкг/л, n=40 (39%)	СФ >100 мкг/л, n=39 (38%)
ДЖ1 (СФ <30 мкг/л)	24 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
ДЖ2 (СФ <100 мкг/л)	24 (100%)	40 (100%)	0 (0%)
ДЖ3 (НТЖ <20%)	21 (95%)	21 (55%)	7 (18%)
ДЖ4 (СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20%)	24 (100%)	40 (100%)	7 (18%)
ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics))	17 (89%)	12 (35%)	4 (11%)
ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics))	17 (89%)	9 (26%)	1 (3%)
ДЖ7 (sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics))	18 (95%)	20 (59%)	6 (16%)
ДЖ8 (СФ <30 мкг/л или 30 < СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%)	24 (100%)	21 (55%)	7 (18%)

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

Таблица 3

Частота наличия критериев ДЖ на основе растворимых рецепторов трансферрина и индекса sTfRF в особой подгруппе больных с граничным значением ферритина и разным уровнем НТЖ

Критерии дефицита железа	30 < СФ <100 мкг/л, n=40 (39%)	НТЖ <20% (n=21)	НТЖ >20% (n=19)	p
ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)), %	61 (n=13)	0		<0,001
ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics)), %	44 (n=9)	0		0,004
ДЖ7 (sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics)), %	89 (n=17)	20 (n=4)		<0,001

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

Таблица 4

Уровни маркеров воспаления у пациентов с ХТЭЛГ и группы контроля

	ХТЭЛГ (n=51), Me [Q1; Q3] [#]	Доноры (n=24), Me [Q1; Q3] [#]	p
СРБ, мг/л	2,13 [1,28; 5,08]	1,28 [0,38; 3,43]	0,039*
Гепсидин, пг/мл	1126 [936; 1545]	658 [614; 1544]	0,210
ИЛ-6, пг/мл	2,01 [1,46; 2,73]	2,07 [1,49; 2,75]	0,964
ИЛ-8, пг/мл	74,9 [41,9; 108,5]	39,8 [18,3; 68,2]	0,035*
ИЛ-10, пг/мл	2,87 [2,16; 4,22]	2,93 [2,16; 3,13]	0,529
MCP-1, пг/мл	62,8 [32,7; 118,0]	27,6 [22,1; 35,0]	0,002*
ET-1, пг/мл	63,6 [73,2; 82,7]	65,8 [59,1; 73,7]	0,096

Примечание: [#] — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, * — статистически значимый уровень $p<0,05$.

Сокращения: ИЛ — интерлейкин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, СРБ — С-реактивный белок, ET-1 — эндотелин-1, MCP-1 — моноцитарный хемотаксический протеин-1.

критериев ДЖ3 (НТЖ <20%), ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)), ДЖ6 (sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics)) и предложенных нами ДЖ8 (СФ <30 мкг/л или 30 < СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%). Так, пациенты с НТЖ <20% (ДЖ3) имели меньшую дистанцию в ТШХ, более выраженное ремоделирование правого предсердия, а также более высокие вентиляторные эквиваленты по углекислому газу в кардиореспираторном нагрузочном тестировании при сравнении с больными со значением НТЖ >20%: 308 [215; 356] метров vs 352 [235; 405] метров, $p<0,05$; 30,0 [23,2; 36,4] см² vs 26,0 [21,5; 30,5] см², $p<0,05$; 59,6 [54,4; 69,1] vs 44,0 [41,5; 47,5], $p<0,05$, соответственно.

При анализе трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от наличия критериев ДЖ получены значимые отличия выживаемости для критериев ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)) и предложенных нами критериев ДЖ8 (виде СФ <30 мкг/л или 30 < СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%) (рис. 3).

Обсуждение

С целью уточнения оптимальных критериев ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ нами выполнено последовательное применение различных критериев с использованием принципиально разных показателей обмена железа. Критерии абсолютного ДЖ по значениюю СФ <30 мкг/л (ДЖ1) были выявлены только у 24,5% пациентов, а средний уровень СФ в обследованной группе был достаточно высок и составлял 73,8 [27,6; 123,2] мкг/л. Согласно результатам нашей предыдущей работы, согласующимся с международным опытом, для пациентов с ХТЭЛГ характерны более высокие значения СФ при сравнении с другим вариантом прекапиллярной ЛГ — идиопатической артериальной гипертензии [21, 22], что делает данный показатель сложным для трактовки и исключает его изолированное использование для диагностики ДЖ. Эта особенность связана с влиянием хронического воспаления, которое является важнейшим звеном патогенеза ХТЭЛГ: в условиях воспаления СФ ведет се-

бя как белок острой фазы и, вследствие этого, может давать повышение уровня в отсутствии каких-либо изменений в общих запасах железа в организме [23, 24]. Помимо этого, при хронических воспалительных состояниях повышение уровня гепсидина приводит к секвестрации железа в макрофагах. Это реализуется в нормальном или даже высоком уровне СФ, несмотря на снижение доступности железа для эритропоэза, так называемом функциональном ДЖ. В нашем исследовании в пользу наличия низкоградиентного асептического воспаления свидетельствует повышение уровня СРБ, ИЛ-8 и MCP-1 у пациентов с ХТЭЛГ при сравнении с контролем. Следует отметить, что в рамках концепции анемии хронического заболевания хорошо известно об относительном ДЖ вследствие его секвестрации в клетках ретикуло-эндотелиальной системы при хроническом воспалении различной этиологии, сопровождающимся умеренной гиперцитокинемией [25]. О вероятном влиянии воспаления на обмен железа в нашем исследовании свидетельствует сильная отрицательная корреляционная связь показателя СРБ с уровнем сывороточного железа ($r=-0,35$; $p<0,001$) и НТЖ ($r=-0,32$; $p<0,001$). MCP-1 (или CCL2) относится к группе СС-хемокинов, являясь при этом мощным фактором хемотаксиса моноцитов и, таким образом, одним из ключевых цитокинов, ответственных за регуляцию макрофагального компонента в процессе воспаления. MCP-1 синтезируется различными типами клеток, в т.ч. эндотелиоцитами, фибробластами, моноцитами и макрофагами [26]. Повышение уровня MCP-1 в плазме крови у пациентов с ХТЭЛГ отмечалось во многих исследованиях, в которых авторами в т.ч. была установлена корреляционная связь уровня ИЛ-8 и MCP-1 с характером клеточного состава воспалительного инфильтрата стенки легочной артерии по результатам гистологического исследования материала, полученного при легочной тромбэндартерэктомии, в котором основными клетками были фагоциты [24]. При анализе связи провоспалительных цитокинов с показателями эритропоэза и обмена железа бы-

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

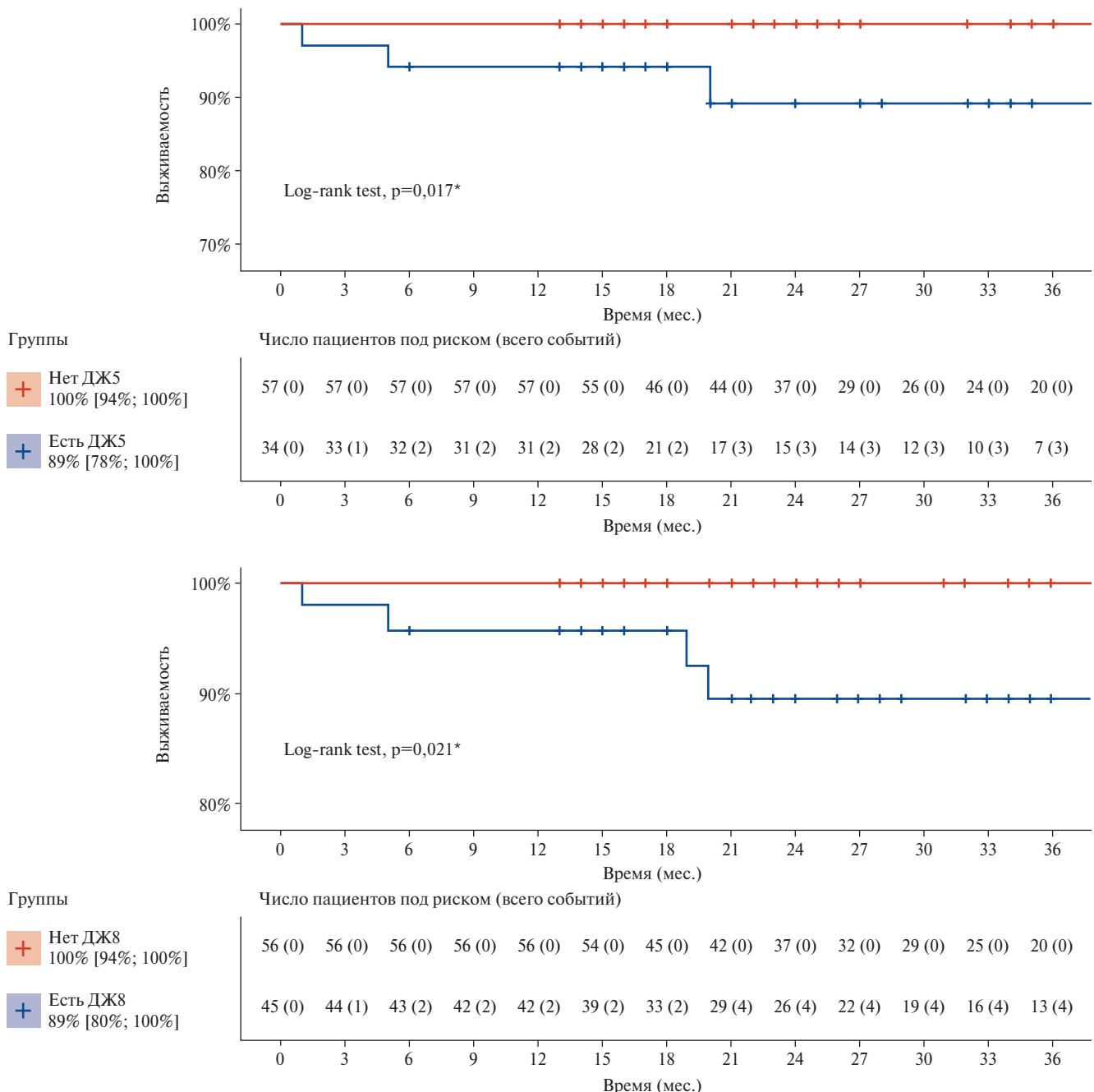


Рис. 3. Кривые трехлетней выживаемости пациентов с ХТЭЛГ в зависимости от критериев Дж.

Примечание: ДЖ1 – СФ <30 мкг/л [14]; ДЖ2 – СФ <100 мкг/л [11]; ДЖ3 – НТЖ <20% [19]; ДЖ4 – СФ <100 или <299 мкг/л при НТЖ <20% [20]; ДЖ5 – sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics); ДЖ6 – sTfRF >3,2 (Roche Diagnostics); ДЖ7 – sTfRF >2,0 (Roche Diagnostics); ДЖ8 – СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20% (предложен авторами).

Сокращения: ДЖ — дефицит железа, НТЖ — насыщение трансферрина железом, СФ — сывороточный ферритин, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, sTfR — растворимые рецепторы трансферрина, sTfRF — отношение растворимых рецепторов трансферрина к логарифму ферритина сыворотки.

ла установлена прямая корреляционная связь MCP-1 с ферритином. Ключевой молекулой, определяющей взаимосвязь метаболизма железа и воспаления, считается пептид — гепсидин, продуцируемый в первую очередь печенью, а также клетками иммунной системы (например, макрофагами и нейтрофилами) в процессе

врожденного иммунного ответа посредством активации толл-подобного рецептора-4 (TLR-4). Гепсидин является регулирующим обмен железа белком: он подавляет абсорбцию железа в кишечнике и выход железа из депо, что снижает системную биодоступность железа и приводит к его перераспределению в усло-

виях воспаления, в т.ч. к повышению уровня СФ. Продукция гепсидина напрямую связана с уровнем провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-6, ИЛ-1 β [27, 28]. Показано, что при ЛГ системное или локальное воспаление индуцирует экспрессию гепсидина, нарушая гомеостаз железа в гладкомышечных клетках легочной артерии [29]. Кроме того, в работе Valenti L, et al. продемонстрирована прямая взаимосвязь уровня MCP-1 с уровнем гепсидина в плазме крови у пациентов с атеросклерозом на фоне метаболического синдрома [30]. Эти данные объясняют выявленную нами прямую корреляцию уровня MCP-1 и СФ в настоящем исследовании. При этом нами не было получено отличий по значению уровня гепсидина и ИЛ-6, как одного из ключевых стимуляторов синтеза гепсидина, у пациентов и доноров, а также ассоциации уровня СРБ и гепсидина как у больных с ХТЭЛГ, так и у доноров.

Чтобы учесть влияние воспаления в литературе предлагается использовать иные, чем для пациентов без хронического воспаления, пороговые значения СФ для выявления ДЖ, однако здесь существует значительная вариабельность рекомендаций (<50, <100 или <200 мкг/л). Наиболее распространенным является использование уровней СФ <100 мкг/л для диагностики ДЖ при хронических воспалительных состояниях [11]. В нашем исследовании уровень СФ <100 мкг/л (ДЖ2) отмечался у 61,7% пациентов ХТЭЛГ (среди женщин 100% и 85%, соответственно), т.е. использование данного критерия приводило к расширению группы с констатацией ДЖ. При дальнейшем расширении критериев по значению СФ (ДЖ4) – использовании наиболее часто предлагаемого сочетания параметров обмена железа для пациентов с хронической СН – СФ <100 мкг/л или 100–299 мкг/л при НТЖ <20%, отмечалось дополнительное увеличение числа больных с ДЖ до 69,1%. В данном подходе показатель НТЖ, рассчитанный в нашей работе исходя из значения трансферрина сыворотки, отражающего истинную потребность в железе и в меньшей степени зависящего от воспаления показателя, накладывал ограничения только в подгруппе с СФ >100 мкг/л. Использование же только показателя НТЖ <20% (ДЖ3), без учета СФ, сокращало долю пациентов с ДЖ до 50%, что по данным ряда работ представляется патогенетически более целесообразно, т.к. значение НТЖ отражает как абсолютный, так и функциональный ДЖ. Кроме того, важна доступность теста в условиях Российской Федерации, а именно возможность расчета НТЖ с использованием сывороточного железа и показателя общей железосвязывающей способности сыворотки. Важным аргументом в пользу клинической значимости показателя НТЖ являются полученные нами данные о том, что пациенты с НТЖ <20% (ДЖ3) имели меньшую дистанцию в ТШХ, более выраженное ремоделиро-

вание правых камер сердца, а также более высокие вентиляторные эквиваленты по углекислому газу по результатам кардио-респираторного нагрузочного тестирования при сравнении с больными со значением НТЖ >20%.

В контексте неопределенности трактовки уровня маркеров обмена железа в условиях хронического воспаления нами также оценивался sTfR (ДЖ5) и индекс sTfRF (ДЖ6) с пороговым значением "3,2", что дополнительно снижало частоту детекции ДЖ в группе ХТЭЛГ до 32,9%. При этом важно понимать, что уровень sTfR отражает не только ДЖ, но и активацию эритропоэза в качестве компенсаторного механизма на фоне хронической системной гипоксии при тяжелом варианте течения ХТЭЛГ. В пользу этого могут свидетельствовать значимая положительная корреляционная связь между sTfR и NT-proBNP ($r=0,450$, $p<0,001$), а также отрицательная с ТШХ ($r=-0,352$, $p=0,006$), а также значимые отличия в трехлетней выживаемости больных с ХТЭЛГ в зависимости от наличия критерия ДЖ5 (sTfR, мг/л: ж >4,4; м >5,0 (Roche Diagnostics)): 100% vs 89% (long-rank test, $p=0,017$). Подобные результаты были получены в исследовании Sonnweber T, et al., которые с помощью индекса sTfRF выявили ДЖ у 33–48% пациентов с ЛГ и отметили более высокую смертность у пациентов с ДЖ (11%) в сравнении с группой без ДЖ (1,4%) при его определении на основе уровня sTfR, вне зависимости от наличия анемии. Подобных связей не наблюдалось при использовании других критериев, на основе СФ и НТЖ [2]. При анализе подгрупп больных со значением НТЖ более/менее 20% были получены значимые различия в показателе sTfR и индексе sTfRF, что косвенно, на наш взгляд, подтверждает диагностическую значимость показателя НТЖ у пациентов с ХТЭЛГ.

На основании полученных результатов нами предлагается дополненное текущее определению ДЖ для пациентов с ХТЭЛГ, где критерий НТЖ <20% распространяется и на подгруппу больных с пограничным значением СФ от 30 до 100 мкг/л, сокращая число больных с ДЖ с 69,1% до 44,6%, что представляется клинически значимым (рис. 1). Дополнительным свидетельством целесообразности данного подхода в определении ДЖ может служить значимое различие в трехлетней выживаемости, отмеченное в подгруппах с наличием и отсутствием предлагаемого нами определения ДЖ8 (СФ <30 или СФ <299 мкг/л при НТЖ <20%): 100% vs 89% (long-rank test, $p=0,021$) (рис. 3).

Заключение

На основании проведенного исследования получены данные в пользу диагностической значимости показателя НТЖ для диагностики ДЖ у пациентов с ХТЭЛГ и предложены дополненные критерии ДЖ в виде СФ <30 мкг/л или 30< СФ <299 мкг/л при

НТЖ <20%, требующие дальнейшей аprobации и валидации у пациентов с различными вариантами прекапиллярной ЛГ.

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

Литература/References

- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараш О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Sonnweber T, Nairz M, Theurl I, et al. The crucial impact of iron deficiency definition for the course of precapillary pulmonary hypertension. *Rouault T, PLoS ONE.* 2018;13(8):e0203396. doi:10.1371/journal.pone.0203396.
- Vinke P, Koudstaal T, Muskens F, et al. Prevalence of Micronutrient Deficiencies and Relationship with Clinical and Patient-Related Outcomes in Pulmonary Hypertension Types I and IV. *Nutrients.* 2021;13(11):3923. doi:10.3390/nu13113923.
- Savarese G, Von Haehling S, Butler J, et al. Iron deficiency and cardiovascular disease. *European Heart Journal.* 2023;44(1):14-27. doi:10.1093/eurheartj/ehac569.
- Ramakrishnan L, Pedersen SL, Toe QK, et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Iron Matters. *Front Physiol.* 2018;9:641. doi:10.3389/fphys.2018.00641.
- Anker SD, Kirwan B, Van Veldhuisen DJ, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hospitalisations and mortality rates in iron-deficient heart failure patients: an individual patient data meta-analysis. *European J of Heart Fail.* 2018;20(1):125-33. doi:10.1002/ejhf.823.
- Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, et al. Anaemia, iron homeostasis and pulmonary hypertension: a review. *Intern Emerg Med.* 2020;15(4):573-85. doi:10.1007/s11739-020-02288-1.
- Koudstaal T, Van Uden D, Van Hulst JAC, et al. Plasma markers in pulmonary hypertension subgroups correlate with patient survival. *Respir Res.* 2021;22(1):137. doi:10.1186/s12931-021-01716-w.
- Koudstaal T, Boomars KA, Kool M. Pulmonary Arterial Hypertension and Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: An Immunological Perspective. *JCM.* 2020;9(2):561. doi:10.3390/jcm9020561.
- Karpov AA, Simakova MA, Docshin PM, et al. Increased levels of proinflammatory cytokines in blood plasma in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Kompleks probli serdečno-sosud zabol.* 2023;12(4):29-42. (In Russ.) Карпов А. А., Симакова М. А., Докшин П. М. и др. Повышение уровня провоспалительных цитокинов в плазме крови у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2023;12(4):29-42. doi:10.17802/2306-1278-2023-12-4-29-42.
- Cappellini MD, Comin-Colet J, De Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *American J Hematol.* 2017;92(10):1068-78. doi:10.1002/ajh.24820.
- Luan YY, Yao YM. The Clinical Significance and Potential Role of C-Reactive Protein in Chronic Inflammatory and Neurodegenerative Diseases. *Front Immunol.* 2018;9. doi:10.3389/fimmu.2018.01302.
- Quarck R, Nawrot T, Meyns B, et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(14):1211-8. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.038.
- Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *J Intern Med.* 2020;287(2):153-70. doi:10.1111/joim.13004.
- Martens P, Yu S, Larive B, et al. Iron deficiency in pulmonary vascular disease: pathophysiological and clinical implications. *European Heart Journal.* 2023;44(22):1979-91. doi:10.1093/eurheartj/ehad149.
- Infusino I, Braga F, Dolci A, et al. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and sTfR/log Ferritin Index for the Diagnosis of Iron-Deficiency Anemia A Meta-Analysis. *Am J Clin Pathol.* 2012;138(5):642-9. doi:10.1309/AJCP16NTXZLZFAIB.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the Echocardiographic Assessment of the Right Heart in Adults: A Report from the American Society of Echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2010;23(7):685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(1):111-7. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Grote Beverborg N, Klip IJT, Meijers WC, et al. Definition of Iron Deficiency Based on the Gold Standard of Bone Marrow Iron Staining in Heart Failure Patients. *Circ: Heart Failure.* 2018;11(2):e004519. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004519.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. *The Lancet.* 2016;387(10021):907-16. doi:10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
- Zhilenkova YI, Zolotova EA, Vasilyeva EY, et al. Iron metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2024;69(6):30-43. (In Russ.) Жиленкова Ю. И., Золотова Е. А., Васильева Е. Ю. и др. Исследование обмена железа у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. Клиническая лабораторная диагностика. 2024;69(6):30-43. doi:10.17816/cld629834.
- Zabini D, Heinemann A, Foris V, et al. Comprehensive analysis of inflammatory markers in chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2014;44(4):951-62. doi:10.1183/09031936.00145013.
- Quarck R, Wynants M, Verbeken E, et al. Contribution of inflammation and impaired angiogenesis to the pathobiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2015;46(2):431-43. doi:10.1183/09031936.00009914.
- Wessling-Resnick M. Iron Homeostasis and the Inflammatory Response. *Annu Rev Nutr.* 2010;30(1):105-22. doi:10.1146/annurev.nutr.012809.104804.
- Singh S, Anshita D, Ravichandiran V. MCP-1: Function, regulation, and involvement in disease. *International Immunopharmacology.* 2021;101:107598. doi:10.1016/j.intimp.2021.107598.
- Rana S, Prabhakar N. Iron disorders and hepcidin. *Clinica Chimica Acta.* 2021;523:454-68. doi:10.1016/j.cca.2021.10.032.
- Sow FB, Florence WC, Satoskar AR, et al. Expression and localization of hepcidin in macrophages: a role in host defense against tuberculosis. *Journal of Leukocyte Biology.* 2007;82(4):934-45. doi:10.1189/jlb.0407216.
- Quatredeniers M, Mendes-Ferreira P, Santos-Ribeiro D, et al. Iron Deficiency in Pulmonary Arterial Hypertension: A Deep Dive into the Mechanisms. *Cells.* 2021;10(2):477. doi:10.3390/cells10020477.
- Valenti L, Dongiovanni P, Motta BM, et al. Serum Hepcidin and Macrophage Iron Correlate With MCP-1 Release and Vascular Damage in Patients With Metabolic Syndrome Alterations. *ATVB.* 2011;31(3):683-90. doi:10.1161/ATVBAHA.110.214858.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Akkuratevaya str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.



Клиническое значение оценки метаболизма и перфузии миокарда правого желудочка с помощью позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, у пациентов с легочной артериальной гипертензией (обзор литературы)

Маланова А. С., Гончарова Н. С., Рыжкова Д. В.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, сопровождающееся высокой летальностью вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности. Современные методы обследования констатируют уже произошедшее ремоделирование и дисфункцию миокарда правого желудочка. Поиск неинвазивных методов диагностики, позволяющих выявлять ранние признаки маладаптации миокарда правого желудочка, критически важен для адекватной стратификации риска летальности и оценки эффекта терапии с целью выбора оптимальной стратегии ведения и улучшения прогноза у пациентов с ЛАГ. Обзор посвящен применению позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) у пациентов с ЛАГ. ПЭТ/КТ позволяет анализировать механизмы развития заболевания на уровне тканевого метаболизма и перфузии, что недоступно при использовании традиционных методов диагностики. В перспективе ПЭТ/КТ может стать важным инструментом научного поиска новых мишеней терапии и персонализированного подхода к лечению пациентов с ЛАГ.

Ключевые слова: позитронная эмиссионная томография, компьютерная томография, легочная артериальная гипертензия, диагностика, метаболизм, дисфункция правого желудочка.

Отношения и деятельность. Грант РНФ соглашение № 23-15-00-318.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Маланова А. С.* — врач-радиолог отделения радиологии, ORCID: 0009-0002-5650-3558, Гончарова Н. С. — к.м.н., с.н.с. НИЛ кардиомиопатии, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Рыжкова Д. В. — д.м.н., профессор РАН, зав. кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий с клиникой Института медицинского образования, г.н.с. научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераностики, ORCID: 0000-0002-7086-9153.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): malanova1998@gmail.com

АТФ — аденоинтрифосфат, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ПКА — правая коронарная артерия, ПЭТ/КТ — позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией, РФЛП — радиофармацевтический лекарственный препарат, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, СН — сердечная недостаточность, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ФВ — фракция выброса, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, SUV — стандартизированный уровень захвата РФЛП, BNP — мозговой натрийуретический пептид, TAPSE — амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана, TAPSE/СДЛА — соотношение амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в легочной артерии, [18F]-ФДГ — 2-фтор-[18F]-2-дезокси-D-глюкоза, NT-проБНР — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Clinical significance of assessing right ventricular metabolism and perfusion using positron emission tomography combined with computed tomography in patients with pulmonary arterial hypertension: a literature review

Malanova A. S., Goncharova N. S., Ryzhkova D. V.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is a hemodynamic and pathophysiological condition associated with high mortality due to right ventricular (RV) heart failure. Modern diagnostic methods confirm the already existing RV remodeling and dysfunction. The search for non-invasive diagnostic methods that can detect early signs of RV myocardial dysadaptation is critical for adequate mortality risk stratification and assessing the effect of therapy to select the optimal management strategy and improve prognosis in patients with PAH.

This review focuses on positron emission tomography combined with computed tomography (PET/CT) in patients with PAH. PET/CT makes it possible to analyze disease mechanisms at the level of tissue metabolism and perfusion, which is not possible with traditional diagnostic methods. PET/CT may eventually become an important tool in search for new therapeutic targets and a personalized approach to treating patients with PAH.

Keywords: positron emission tomography, computed tomography, pulmonary arterial hypertension, diagnostics, metabolism, right ventricular dysfunction.

Relationships and Activities. Russian Science Foundation grant agreement № 23-15-00-318.

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

Malanova A. S.* ORCID: 0009-0002-5650-3558, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Ryzhkova D. V. ORCID: 0000-0002-7086-9153.

*Corresponding author: malanova1998@gmail.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Malanova A. S., Goncharova N. S., Ryzhkova D. V. Clinical significance of assessing right ventricular metabolism and perfusion using positron emission tomography combined with computed tomography in patients with pulmonary arterial hypertension: a literature review. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6495. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6495. EDN: XIYPJE

Ключевые моменты

- Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией с радиофармацевтическими лекарственными препаратами $[18\text{F}]$ -ФДГ и $[13\text{N}]$ -аммонием, позволяет оценить метаболизм и перфузию миокарда правого желудочка на молекулярном уровне у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией.
- Показатели метаболизма миокарда правого желудочка ассоциированы с тяжестью гемодинамических нарушений и категорией риска летальности у пациентов с идиопатической ЛАГ.
- Изучение метаболизма и перфузии миокарда может внести вклад в методологию оценки эффективности лечения и формирования новых целей терапии у пациентов с ЛАГ.

Key messages

- $[18\text{F}]$ -FDG and $[13\text{N}]$ -ammonia positron emission tomography combined with computed tomography allows for the assessment of right ventricular metabolism and perfusion at the molecular level in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension.
- Right ventricular metabolism parameters are associated with the severity of hemodynamic impairment and mortality risk category in patients with idiopathic PAH.
- The study of myocardial metabolism and perfusion may contribute to the methodology for assessing treatment efficacy and developing new therapeutic targets in patients with PAH.

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 20 мм рт.ст., определяемое во время катетеризации правых камер сердца (КПКС) в состоянии покоя [1]. Для легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) характерно повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 2 ед. Вуда при нормальном давлении заклинивания в легочной артерии (давление заклинивания в легочной артерии < 15 мм рт.ст.). ЛГ может возникать как первичное заболевание (идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ)) или быть ассоциированной с другими заболеваниями. Считается, что в основе патогенеза ЛАГ лежит дисфункция эндотелия легочных артерий с нарушением синтеза вазодилататоров (оксид азота, простациклин I2) и избыточного образования эндотелина-1, обладающего мощной вазоконстрикторной и пролиферативной активностью [2]. Ремоделирование интра- и преацинарных легочных артерий неразрывно связано с процессами воспаления и ангиогенеза [3]. Формирование плексiformных изменений усугубляет редукцию эффективного микроциркуляторного русла. Уменьшение просвета легочных артерий сопровождается повышением ЛСС и ростом давления в легочной артерии. Инвазивная оценка гемодинамики малого круга кровообращения является золотым стандартом верификации ЛГ и ее гемодинамического варианта, а также определения тяжести и прогноза ЛАГ [1]. Однако основной причиной летальности пациентов с ЛАГ является правожелудочковая сердечная недостаточность (СН). Выявление дисфункции миокарда правого желудоч-

ка (ПЖ) на ранних этапах маладаптивного ремоделирования, до развития клинических проявлений и своевременная эскалация ЛАГ-специфической терапии остается актуальной проблемой ведения пациентов с ЛАГ. Индивидуальные возможности миокарда ПЖ по преодолению повышенного давления в легочной артерии определяют течение ЛАГ [4], что, в свою очередь, обусловлено особенностями строения и задачами ПЖ.

Методология исследования

Поиск публикаций осуществлялся в научных базах данных PubMed, Wiley Online Library и eLibrary. По результатам проведенного поиска отобрано 15 публикаций, отражающих применение позитронной эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) в диагностике ЛАГ, опубликованных в период с 2005 по 2025гг. Для формирования поисковых запросов использовались ключевые слова и их комбинации: "легочная гипертензия", "легочная артериальная гипертензия", "позитронно-эмиссионная томография", "метаболизм", "перфузия", "правый желудочек", "[18F]-фтордезоксиглюкоза".

Результаты

Анатомия и физиология ПЖ

ПЖ и левый желудочек (ЛЖ) сердца имеют различное эмбриологическое происхождение. ЛЖ и серповидная трубка формируется из первичного сердечного поля, ПЖ и выходной тракт развивается из клеток вторичного сердечного поля [5]. Дифференцировка кардиомиоцитов контролируется определенными генами. Например, ген Paired-Like Homeodomain 2 (*PITX2*) определяет лево-правую асимметрию, гены Heart and Neural Crest Derivatives Expressed (*HAND1*

и *HAND2*) влияют на развитие ЛЖ и ПЖ, соответственно [6].

У плода и новорожденного ПЖ представляет собой камеру с толстыми стенками, совершающую работу в условиях высокого сопротивления сосудов легких. Толщина стенок обоих желудочков увеличивается параллельно и достигает ~3,5 мм к моменту рождения. После рождения легочное сопротивление снижается, и толщина стенки ПЖ остается ~4 мм, тогда как миокард ЛЖ сталкивается с большей постнагрузкой, что приводит к увеличению толщины стенки ЛЖ до ~11 мм [7].

В экспериментальных исследованиях на животных моделях обнаружены морфофункциональные различия между кардиомиоцитами желудочков: клетки ЛЖ по сравнению с миоцитами ПЖ характеризуются большей длиной, шириной и общими размерами, а также большей амплитудой сокращения, кинетикой сокращения и расслабления [8, 9]. Кроме того, митохондрии ПЖ продуцируют больше активных форм кислорода [9]. Эти данные позволяют предположить, что ЛЖ и ПЖ обладают различными механизмами адаптации к нагрузкам.

Структура миокарда желудочков также различается. Свободная стенка ПЖ представлена в основном поперечными волокнами и небольшой долей субэндокардиальных продольных волокон. В ЛЖ эндокардиальные и эпикардиальные волокна формируют спиральную структуру, дополненную циркулярными волокнами в среднем слое. Следовательно, миокард ПЖ тоньше по сравнению с миокардом ЛЖ (примерно одна треть ЛЖ) [6]. Наряду с различиями в анатомии, ПЖ имеет более высокое содержание внеклеточного матрикса по сравнению с ЛЖ [10], что делает его более комплаентным к возврату венозной крови без существенного повышения конечного диастолического давления к норме. ПЖ имеет серповидную форму, тогда как ЛЖ — конусообразную. ПЖ разделен на три сегмента: приносящий отдел, включающий трикуспидальный клапан, хорды и папиллярные мышцы; верхушка; выносящий отдел (конус или инфундибулум). ПЖ сокращается перистальтической волной от синуса к конусу [11]. Поверхностный слой миокардиальных волокон ПЖ связан с волокнами ЛЖ, что объясняет движение свободной стенки ПЖ в сторону межжелудочковой перегородки во время систолы. Более глубокий слой вертикально ориентированных волокон обеспечивает продольное укорочение ПЖ, что используется в эхокардиографии (ЭхоКГ) для оценки функции ПЖ с помощью измерения амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана (tricuspid annular plane systolic excursion, TAPSE). TAPSE <18 мм ассоциировано с неблагоприятным прогнозом у пациентов с ЛАГ. Комбинированный параметр TAPSE/систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) (норма >0,55 мм/мм рт.ст.) тесно свя-

зан с сопряжением ПЖ и легочной артерии (ПЖ-ЛА) и прогнозирует исход заболевания [12]. Tello K, et al. (2018) проанализировали клиническую значимость соотношения TAPSE/СДЛА у 290 пациентов с ЛАГ [13]. Соотношение TAPSE/СДЛА <0,19 мм/мм рт.ст. было ассоциировано с более худшими показателями гемодинамики и физической работоспособности по сравнению с пациентами, имевшими более высокий показатель TAPSE/СДЛА (0,19-0,32 мм/мм рт.ст. и >0,32 мм рт.ст., соответственно). Учитывая тесную взаимосвязь показателя сопряжения ПЖ-ЛА с выживаемостью пациентов с ЛАГ, клиническими и гемодинамическими показателями, соотношение TAPSE/СДЛА было внесено в шкалу стратификации риска летальности ESC/ERS2022 в качестве одного из предикторов летальности [1]. Другим показателем систолической функции ПЖ является скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана (TAPSV или S', см/с), который определяется с помощью тканевой допплерографии. Значение S' >10,5 см/сек ассоциировано с сохранной систолической функцией ПЖ [14].

Различия в анатомическом строении ПЖ и ЛЖ отражаются на их перфузии. Благодаря низкому давлению в легочной артерии (в норме 20% от системного артериального давления) и ЛСС (в норме 10% от системного сосудистого сопротивления), ПЖ потребляет меньше кислорода по сравнению с ЛЖ [6]. В отличие от ЛЖ, у которого перфузия осуществляется преимущественно во время диастолы, кровоснабжение ПЖ происходит на протяжении всего сердечного цикла. Данная характеристика перфузии ПЖ является преимуществом для поддержания адекватной доставки кислорода к миокарду. Однако при наличии острой или хронической ЛГ систолическое давление ПЖ повышается, что приводит к фазовому распределению кровотока, аналогичному таковому в ЛЖ [15]. Van Wolferen SA, et al. (2008) измерили перфузию правой коронарной артерии (ПКА) у пациентов с ЛГ (5 пациентов с ИЛАГ, 9 пациентов с хронической тромбоэмбологической ЛГ (ХТЭЛГ)) и 11 пациентов из контрольной группы с помощью магниторезонансной томографии (МРТ) с использованием количественной оценки кровотока (МР-флюметрия) [16]. Авторы выявили, что перфузия ПКА эквивалентна между диастолой и систолой у пациентов контрольной группы, тогда как у пациентов с ЛГ кровоток по ПКА становится двухфазным с уменьшением систолического и увеличением диастолического кровотока. Превышение потребности ПЖ в кислороде над возможностями перфузии ведет к развитию ишемии ПЖ. В условиях гипоксии миокард переключается с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз. Несмотря на временную компенсацию, низкая эффективность увеличения кровоснабжения миокарда ПЖ приводит к истощению энергетических ресурс-

Таблица 1

Показатели ЭхоКГ и МРТ сердца, используемые для стратификации риска летальности у пациентов с ЛАГ [1, 12]

Факторы прогноза (оценка 1-летней летальности)	Низкий риск (<5%)	Промежуточный риск (5-20%)	Высокий риск (>20%)
Параметры			
ЭхоКГ	Площадь правого предсердия $<18 \text{ см}^2$ Отсутствие выпота в перикарде TAPSE/СДЛА $>0,32 \text{ мм/мм рт.ст.}$	Площадь правого предсердия $18-26 \text{ см}^2$ Минимальный перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА $0,19-0,32 \text{ мм/мм рт.ст.}$	Площадь правого предсердия $>26 \text{ см}^2$ Умеренный или выраженный перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА $<0,19 \text{ мм/мм рт.ст.}$
МРТ	Фракция выброса ПЖ $>54\%$ Ударный индекс $>40 \text{ мл/м}^2$ Индекс конечно-систолического объема ПЖ $<42 \text{ мл/м}^2$	Фракция выброса ПЖ 37-54% Ударный индекс 26-40 мл/м ² Индекс конечно-систолического объема ПЖ 42-54 мл/м ²	Фракция выброса ПЖ $<37\%$ Ударный индекс $<26 \text{ мл/м}^2$ Индекс конечно-систолического объема ПЖ $>54 \text{ мл/м}^2$

Сокращения: МРТ — магнитно-резонансная томография, ПЖ — правый желудочек, ЭхоКГ — эхокардиография, TAPSE/СДЛА — соотношение амплитуды систолического движения кольца трикуспидального клапана к систолическому давлению в легочной артерии.

сов при прогрессирующей гипертрофии миокарда ПЖ в условиях ЛАГ. Как следствие, клетки ПЖ переходят в режим гибернации [17].

Повышенная постнагрузка является основной причиной гипертрофии ПЖ и, в конечном счете, его недостаточности при ЛАГ. Переход от адаптивной гипертрофии ПЖ к маладаптивной не имеет резкой границы, а скорее отражает последовательные стадии истощения компенсаторных возможностей сердца [18, 19]. ПЖ изначально адаптируется к увеличению постнагрузки, его стенки утолщаются, сохраняя функцию и структуру. Однако устойчивая перегрузка давлением не позволяет ПЖ поддерживать адаптивную гипертрофию, и в конечном счете развивается маладаптивная гипертрофия. Данное состояние характеризуется дилатацией полости, фиброзом и нарушением сократительной функции, что приводит к снижению сердечного выброса, прогрессированию СН и ухудшению прогноза. Маладаптивная гипертрофия миокарда ПЖ также сопровождается метаболическими нарушениями, такими как переход на анаэробный гликолиз, что снижает энергетическую эффективность кардиомиоцитов. Данные изменения можно выявить с помощью ПЭТ/КТ с радиофармацевтическим лекарственным препаратом (РФЛП) 2-фтор-[18F]-2-дезокси-D-глюкозой ([18F]-ФДГ) [7].

Современные возможности диагностики ремоделирования миокарда ПЖ

Неспецифический характер жалоб в дебюте ЛАГ, наличие сопутствующей патологии левых камер сердца, респираторной системы, ожирения приводят к поздней диагностике заболевания. По данным современного научного регистра ЛГ США USPHSR, верификация ЛАГ в среднем составляет 1,9 лет от момента появления первых жалоб [20]. Подавляющее большинство пациентов ЛАГ на момент обращения в референтный центр ЛГ имеют симптомы и ЭхоКГ признаки дисфункции миокарда ПЖ [21], что определяет прогноз и эффективность лечения. В настоящее время

диагностика ЛАГ и стратификация риска летальности представляет мультимодальный подход, включающий оценку клинической симптоматики, переносимости физической нагрузки, инвазивной гемодинамики, лабораторных маркеров СН (N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP)), ремоделирования правых камер сердца и сократительной способности миокарда ПЖ [1]. Определены прогностические показатели ремоделирования и сократительной способности миокарда ПЖ и их значения, соответствующие критериям низкого, промежуточного и высокого рисков летальности (табл. 1) [1, 12].

В рекомендациях по ведению пациентов с ЛГ ЭхоКГ с допплерографическим анализом представлена не только в качестве основного скринингового метода диагностики ЛГ [22-24], но и исследования, позволяющего характеризовать тяжесть и прогноз ЛАГ (табл. 1). Преимуществами ЭхоКГ являются неинвазивность, воспроизводимость и широкая доступность. Однако сложная геометрическая форма ПЖ затрудняет адекватную оценку его морфологии и функции. Золотым стандартом исследования структуры и функции ПЖ считается МРТ сердца. Благодаря превосходному пространственному разрешению и контрастному усилению МРТ преодолевает ограничения, связанные со сложной геометрией и трабекулярностью ПЖ, позволяет точно оценить объем, фракцию выброса (ФВ) и другие функциональные параметры. Метод также позволяет проводить трехмерную (3D) визуализацию в режиме реального времени, количественно оценивать кровоток (включая регургитацию на клапанах) и выявлять сложные врожденные аномалии. Помимо этого, МРТ позволяет охарактеризовать структурные изменения миокарда и внекардиальных образований [25]. Основными преимуществами МРТ являются отсутствие ионизирующего излучения и высокая точность. Однако длительность

Метаболизм глюкозы

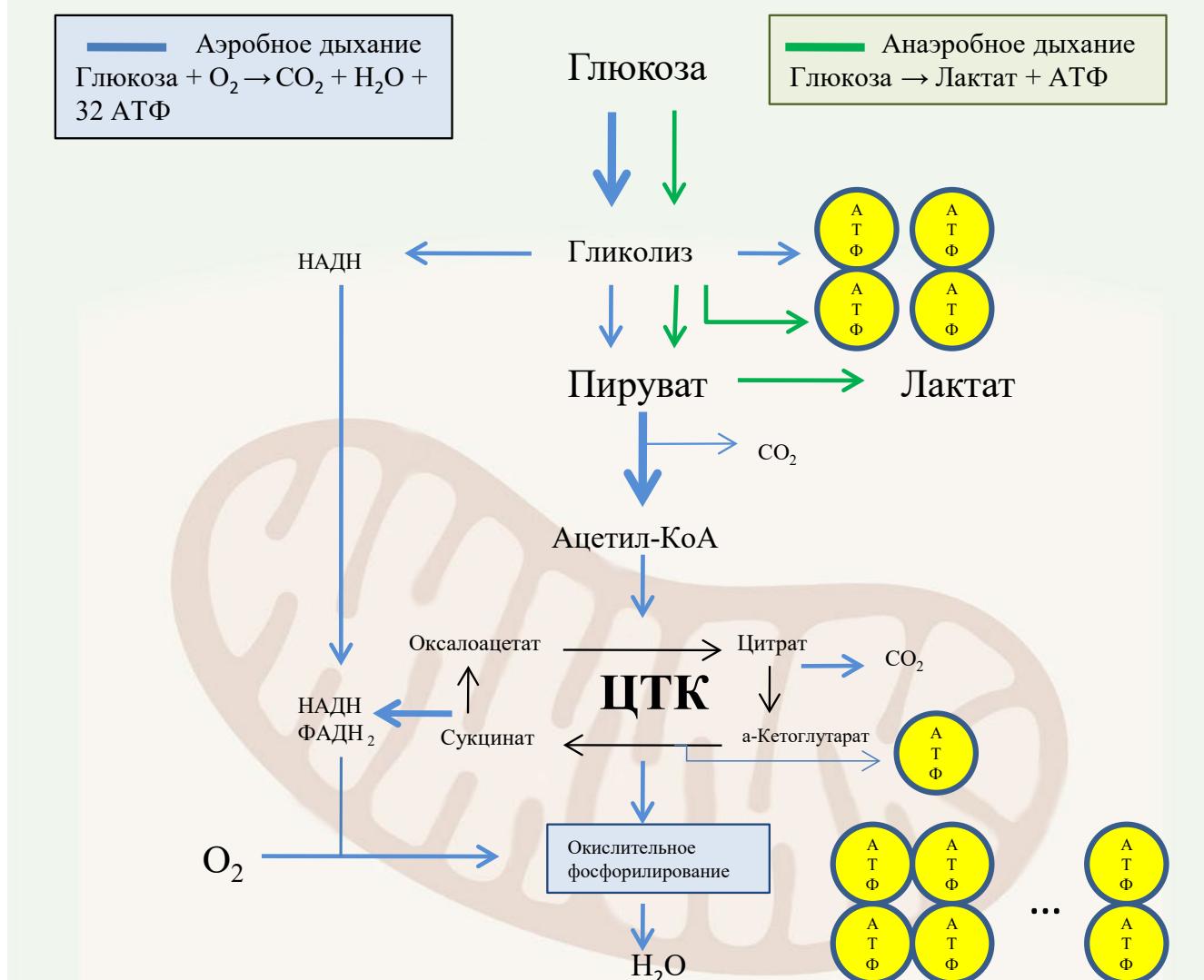


Рис. 1. При нормальных условиях, пируват преобразуется в ацетил-КоА, метаболизируемый в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК).

Примечание: продукты ЦТК используются в окислительном фосфорилировании, обеспечивая синтез 32 молекул АТФ на одну молекулу глюкозы. При ЛАГ происходит метаболический сдвиг с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, в ходе которого синтезируются 2 молекулы АТФ. Адаптировано с модификациями из [28].

Сокращения: АТФ — аденоинтрифосфат, ЦТК — цикл трикарбоновых кислот.

проведения исследования, несовместимость с некоторыми имплантированными устройствами и высокая стоимость ограничивают широкое внедрение МРТ сердца в клиническую практику у пациентов с ЛАГ. Следует отметить хорошую способность МРТ в дифференциации пациентов ЛАГ низкого и промежуточного риска летальности [26], что в особенности актуально с учетом текущих национальных рекомендаций по ведению пациентов с ЛАГ [12], в которых для пациентов низкого риска летальности определена стартовая монотерапия ЛАГ-специфическим препаратом. Но остается вопрос, насколько общепринятые методы исследования и стратификация риска летальности адекватно объективизируют состояние миокарда ПЖ.

Изменение метаболизма миокарда ПЖ при ЛАГ

Окисление свободных длинноцепочечных жирных кислот является основным источником продукции аденоинтрифосфата (АТФ) (60-90%) в кардиомиоцитах. При этом метаболизм глюкозы составляет 10-40% от общего потребления метаболических субстратов с целью синтеза АТФ [7]. При ЛАГ происходит ремоделирование митохондрий в кардиомиоцитах миокарда ПЖ, что приводит к переходу от митохондриального окислительного фосфорилирования к цитоплазматическому гликолизу. Данный переход наблюдается в эндотелиальных клетках и гладкомышечных клетках легочной артерии, выделенных из легких с ЛАГ *in vitro*, а также из миокарда ПЖ и лег-

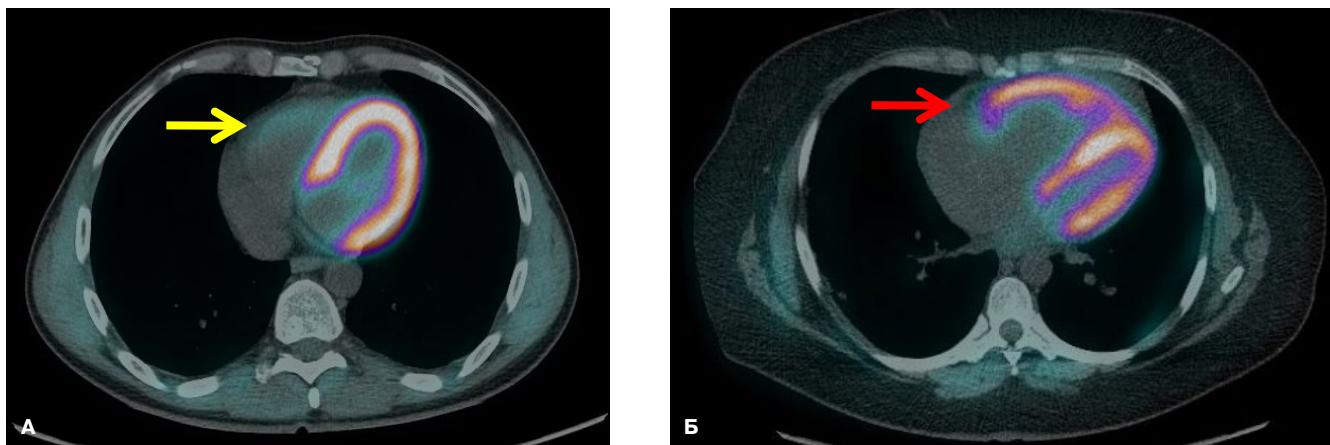


Рис. 2. Примеры ПЭТ/КТ изображений с $[18\text{F}]$ -ФДГ: (А) пациент без ЛГ (контрольная группа); (Б) пациент с ЛАГ.

Примечание: визуализируется повышенное накопление радиофармпрепарата $[18\text{F}]$ -ФДГ в миокарде правого желудочка при ЛАГ (красная стрелка) по сравнению с миокардом ПЖ у пациента без ЛГ (желтая стрелка) (собственные данные).

ких пациентов с ЛАГ *in vivo* и в животных моделях ЛАГ [27]. Глюкоза транспортируется через мембрану в цитозоль клетки посредством глюкозотранспортного белка 1 типа (Glut-1). В цитоплазме кардиомицита глюкоза претерпевает метаболическое превращение в гликолитическом каскаде биохимических реакций с образованием пировиноградной кислоты. Пировиноградная кислота является субстратом для митохондриальной пируватдегидрогеназы, при воздействии которой в ходе окислительного декарбоксилирования происходит образование ацетил-КоА — входного субстрата цикла трикарбоновых кислот, и выработка молекул АТФ в дыхательной цепи на мембранах митохондрий (рис. 1). При ЛАГ происходит активация киназы, ингибирующей действие пируватдегидрогеназы, что приводит к снижению окислительного фосфорилирования, уменьшению выработки АТФ и, как следствие, нарушению сократительной способности миокарда ПЖ. Метаболический сдвиг в кардиомицитах ПЖ в сторону гликолиза вызывает увеличение внутриклеточного транспорта глюкозы. Увеличение потребности кардиомицита ПЖ в глюкозе можно оценить с помощью ПЭТ/КТ с $[18\text{F}]$ -ФДГ, которая является синтетическим аналогом глюкозы [29].

ПЭТ/КТ

На сегодняшний день нет общепринятого стандартизированного протокола выполнения ПЭТ/КТ сердца у пациентов с ЛАГ с целью выявления метаболических нарушений, ассоциированных с дисфункцией ПЖ. В зарубежных исследованиях представлены различные методики выполнения ПЭТ/КТ и алгоритмы подготовки, которые можно условно разделить на две группы: 1) после периода голодания и 2) на фоне усиления физиологического захвата глюкозы в миокарде. В случае выполнения ПЭТ/КТ после периода голодания (от 4 до 12 ч) время накопления РФЛП от момента инъекции до начала сканирования

составляет 40-180 мин по данным разных авторов [30-38]. При использовании пероральных нагрузочных протоколов также наблюдаются существенные методологические различия между исследователями: углеводная нагрузка составляет 50-75 г глюкозы за 30-60 мин до инъекции $[18\text{F}]$ -ФДГ с началом сканирования через 35-60 мин [39]. При проведении исследования метаболических изменений в миокарде ПЖ на фоне эулипемического-гиперинсулинемического клэмпа соблюдается единый принцип подготовки пациентов, но могут наблюдаться отличия в периодичности заборов крови и оценки уровня гликемии [32, 40]. В исследовании, выполненном нами, у 30 пациентов с ИЛАГ проводилась пункция кубитальной вены с установкой периферического катетера для одновременной инфузии 20% глюкозы и инсулина короткого действия (40 мЕд/мин/м²) [41]. Уровень гликемии контролировали каждые 5 мин, корректируя скорость введения глюкозы для поддержания нормогликемии (5 ммоль/л). Через 1 ч после начала инфузии внутривенно вводили $[18\text{F}]$ -ФДГ (5 МБк/кг), а через 40 мин выполняли электроэкардиографически-синхронизированное ПЭТ/КТ сканирование. Согласно данным зарубежной литературы, в некоторых исследованиях используется препарат аципимокс (производное никотиновой кислоты). Его механизм действия включает снижение концентрации свободных жирных кислот в плазме крови и усиление метаболизма глюкозы кардиомиоцитами. Например, в исследовании Kazimierczyk R, et al. (2021) пациентам за 1 ч до ПЭТ перорально давали аципимокс (250 мг), а за 2 ч до инъекции $[18\text{F}]$ -ФДГ углеводно-белковую нагрузку, для стимуляции поглощения глюкозы миокардом [42].

У пациентов с ЛАГ отмечается повышенное накопление $[18\text{F}]$ -ФДГ в миокарде ПЖ, что напрямую связано с метаболическим сдвигом в кардиомиоцитах. При визуальной оценке изображений ПЭТ/КТ сердца

определяется значимая разница в уровне поглощения $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ у пациентов контрольной группы и у пациентов с ЛАГ (рис. 2).

Saygin D, et al. (2017) обнаружили достоверно больший уровень накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в ПЖ и в легких у 30 пациентов с ЛГ (из них 9 пациентов с ИЛАГ) по сравнению с 8 здоровыми контролями [30]. У пациентов с ЛГ уровень соотношения $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ ПЖ к ЛЖ коррелировал с показателями ЭхоКГ, такими как объем правого предсердия и давление правого предсердия, конечно-sistолическая и конечно-диастолическая площади ПЖ, sistолическое давление ПЖ, TAPSE и глобальная пиковая sistолическая деформация миокарда ПЖ. Наряду с оценкой метаболической активности миокарда ПЖ осуществлялись попытки оценки метаболизма в паренхиме легких, где источниками потребления глюкозы являются эндотелиальные и гладкомышечные клетки легочной артерии. У пациентов с ЛГ интенсивность аккумуляции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в паренхиме легких была достоверно выше по сравнению с контрольной группой, однако достоверные корреляционные взаимосвязи между уровнем накопления РФЛП и показателями ЭхоКГ отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что измерение стандартизованного уровня захвата РФЛП (SUV) в легочной паренхиме не позволяет оценить тяжесть ЛГ, и использование этого параметра в клинических целях представляется малоперспективным.

Can M, et al. (2011) изучали метаболизм глюкозы в миокарде ПЖ у 23 пациентов с ЛАГ и 16 пациентов контрольной группы [31]. В группе пациентов с ЛАГ соотношение полу количественного показателя SUV ПЖ к ЛЖ достоверно положительно коррелировало с уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP), уровнем СДЛА, соотношением площадей ПЖ/ЛЖ, индексом Tei, и имело отрицательную корреляционную взаимосвязь с величиной TAPSE и дистанцией в тесте 6-минутной ходьбы (ТШХ). Результаты исследования продемонстрировали взаимосвязь между тяжестью перегрузки миокарда ПЖ, увеличением метаболического запроса и дисфункцией миокарда ПЖ. Однако малая выборка пациентов не позволила выделить четкие пороговые показатели SUV $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$, характерные для определенного уровня давления в легочной артерии или сократительной способности миокарда ПЖ.

Аналогичные результаты были получены Молоковой Е. Р. и др. (2022) [32]. 25 пациентов с подтвержденной ХТЭЛГ и 23 контрольных пациента без ЛГ прошли ПЭТ/КТ с двумя РФЛП: $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ для оценки метаболизма глюкозы и $[13\text{N}]\text{-аммония}$ для изучения перфузии миокарда. У пациентов с ХТЭЛГ и сердечным индексом (СИ) <2 л/мин/м² наблюдалось более высокое значение отношения накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ и $[13\text{N}]\text{-аммония}$ в миокарде ПЖ к ЛЖ (SUV ПЖ/SUV ЛЖ) по сравнению с пациентами с СИ >2 л/мин/м². В исследовании выявлена прямая связь с показателями

поглощения $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ миокардом ПЖ с параметрами КПКС (СДЛА, срДЛА, диастолическое давление в легочной артерии, ЛСС, центральное венозное давление), ЭхоКГ параметрами (размеры ПЖ, расчетное давление в легочной артерии) и уровнем NT-проБНР, при этом наблюдалась обратная корреляция с дистанцией в ТШХ, функциональными показателями ЛЖ (конечный диастолический размер, ударный объем) и ПЖ (TAPSE, TASV), сатурацией кислорода в смешанной венозной крови. Аналогично, накопление $[13\text{N}]\text{-аммония}$ в миокарде ПЖ положительно коррелировало с давлением в ЛА и ЛСС, но отрицательно — с размерами левого предсердия, параметрами ЛЖ (конечный диастолический размер, ударный объем, индекс массы миокарда ЛЖ) и сердечным выбросом, при этом клинико-лабораторные маркеры (дистанция в ТШХ, NT-проБНР) не продемонстрировали значимой связи с показателями перфузии.

Ohira H, et al. (2016) оценивали метаболизм глюкозы и жирных кислот в миокарде ПЖ у 17 пациентов с ЛАГ (9 — ИЛАГ, 8 — ЛАГ при заболеваниях соединительной ткани) с помощью ПЭТ/КТ с $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ и с РФЛП на основе жирной кислоты — $[18\text{F}]\text{-6-тиогентадекановой кислотой}$ (ФТГК) [33]. Поглощение $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ и соотношение ФДГ/ФТГК в ПЖ достоверно положительно коррелировали с срДЛА и ЛСС. Уровень накопления обоих РФЛП демонстрировал достоверную отрицательную корреляционную взаимосвязь с ФВ ПЖ, определенную с помощью МРТ. Эти данные подтверждают взаимосвязь между метаболическим ремоделированием миокарда ПЖ со сдвигом в сторону гликолиза и окислением жирных кислот с гемодинамической перегрузкой, дисфункцией и маладаптацией миокарда ПЖ. Помимо этого, для оценки перфузии миокарда ПЖ этим же пациентам было проведено ПЭТ/КТ с $[13\text{N}]\text{-аммонием}$. Авторы использовали визуальный анализ перфузионно-метаболического несоответствия в миокарде ПЖ, т.к. у пациентов с ЛАГ на данный момент не существует стандартизованных методов оценки полу количественных показателей, характеризующих интенсивность накопления РФЛП. У всех пациентов с тяжелой ЛГ (срДЛА ≥ 50 мм рт.ст.) выявлено перфузионно-метаболическое несоответствие в миокарде ПЖ с преобладанием метаболизма глюкозы над перфузией миокарда ПЖ, характерное для состояния гибернации. В то же время Ahmadi A, et al., Ohira H, et al. [28, 33] отмечают, что прогнозирование тяжести ЛГ на основе результатов перфузионной ПЭТ/КТ сердца вызывает трудности, т.к. паттерн распределения перфузионного РФЛП в миокарде ПЖ в условиях нормального давления в системе легочной артерии до сих пор неизвестен.

Hagan G, et al. (2011) оценивали накопление $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в паренхиме легких, проксимальных отделах легочных артерий и в миокарде ПЖ у 14 пациентов с ЛГ (8 пациентов с ИЛАГ и 6 пациентов с ХТЭЛГ)

и 6 пациентов из контрольной группы [34]. У пациентов с ИЛАГ наблюдалась достоверно более высокие значения аккумуляции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в паренхиме легких и в ПЖ по сравнению с контрольной группой. При этом достоверных различий в накоплении $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в клетках проксимальных отделов легочной артерии между пациентами с ХТЭЛГ, ИЛАГ и в контрольной группе не обнаружено. Авторы предположили, что отсутствие значимого увеличения захвата РФЛП в проксимальных отделах легочных артерий обусловлено локализацией патологического процесса в мелких субсегментарных легочных артериях у пациентов с ЛАГ. Усиленное накопление РФЛП в паренхиме легких может быть связано с изменениями гликолитического метаболизма в эндотелиальных клетках при ИЛАГ или увеличением количества клеток, вовлеченных в воспалительный процесс.

В исследовании Sumer C, et al. (2024) выполнено сравнение интенсивности аккумуляции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ у 30 пациентов контрольной группы и 17 пациентов с ЛГ (10 — с ЛАГ, 7 — с ХТЭЛГ) [35]. У пациентов с ЛГ выявлена прямая зависимость между метаболизмом глюкозы в правых отделах сердца и показателями гемодинамики, установленными с помощью инвазивных методик: срДЛА и давлением в правом предсердии. Через 6 мес. после ЛАГ-специфической терапии повторно оценивали накопление $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ у пациентов с ЛГ. Авторы отметили снижение аккумуляции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в ПЖ на фоне лечения, которое не достигло статистической значимости по сравнению с исходными данными. Вероятно, отсутствие динамики показателей метаболизма миокарда ПЖ обусловлено незначимым снижением срДЛА и ЛСС через 6 мес. ЛАГ-специфической терапии и с уменьшением выборки к моменту контрольного ПЭТ/КТ вследствие смерти 5 пациентов с ЛГ.

В исследовании Oikawa M, et al. (2005) у 24 пациентов с ЛГ (15 — с ЛАГ, 9 — с ХТЭЛГ) выявлены положительные корреляционные взаимосвязи между уровнем накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ и уровнем ЛСС, срДЛА, давления в правом предсердии, содержанием BNP в сыворотке крови [36]. Корреляций между накоплением $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ и толщиной его стенки или массой обнаружено не было. Данное заключение авторы объясняют тем, что метаболические изменения в ПЖ не всегда сопровождаются структурной перестройкой. По их мнению, сердце способно адаптировать метаболизм субстратов быстрее, чем изменять свою структуру. Непрерывная внутривенная терапия эпопростенолом была начата у 10 пациентов с ЛАГ, находившихся в тяжелом состоянии (функциональный класс III или IV). Через 3 мес. лечения у пациентов со снижением ЛСС $>30\%$, наблюдалось снижение накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ, что коррелировало со степенью уменьшения срДЛА.

Fang W, et al. (2012) проанализировали показатели аккумуляции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ у 24 пациентов с ИЛАГ и 43 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца [37]. Отношение накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде ПЖ к накоплению РФЛП в миокарде ЛЖ достоверно коррелировало со срДЛА и ЛСС, отрицательно — с СИ. Кроме того, у 9 пациентов (3 с ИЛАГ и 6 с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца) после 6 мес. терапии силденафилом авторы зарегистрировали достоверное уменьшение этого показателя.

В проспективном исследовании Li W, et al. (2015) отношение накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ между миокардом ПЖ и ЛЖ служило независимым предиктором выживаемости у 45 пациентов с ИЛАГ [38]. Авторы сравнили два протокола сканирования: натощак (≥ 8 ч голодания), и после глюкозной нагрузки (50 г глюкозы перорально за 30 мин до инъекции $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$). Оба протокола сканирования зарегистрировали накопление $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в миокарде желудочков. Однако данные, полученные при ПЭТ/КТ с глюкозной нагрузкой, обладали лучшей прогностической способностью в оценке функции ПЖ по сравнению с результатами ПЭТ/КТ, выполненной натощак. Авторы предполагают, что глюкозная нагрузка не только увеличивает общий захват $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$, но избирательно подчеркивает различия между желудочками, усиливая контраст метаболической дисфункции ПЖ.

Tatebe S, et al. (2014) изучили прогностическую значимость накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ миокардом ПЖ у пациентов с ЛГ [39]. Среди 27 пациентов с ЛГ (18 — с ЛАГ и 9 — с ХТЭЛГ) у 15 было зарегистрировано клиническое ухудшение течения ЛГ, а в 11 случаях наступил летальный исход. Группа с ухудшением течения ЛАГ характеризовалась более высоким содержанием BNP в сыворотке крови, высоким функциональным классом, средним давлением в правом предсердии и легочной артерии, а также признаками тяжелого ремоделирования ПЖ по данным МРТ с увеличением массы миокарда ПЖ и тенденцией к снижению ФВ ПЖ. У пациентов с ухудшением течения ЛАГ регистрировался достоверно более высокий показатель накопления $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в свободной стенке ПЖ, скорректированный на эффект частичного объема (сRV-SUV) по сравнению с пациентами без ухудшения. Хотя не проводился прямой корреляционный анализ между сRV-SUV и показателями МРТ, функциональными, лабораторными, гемодинамическими параметрами; авторами была обнаружена статистически достоверная взаимосвязь между повышенным накоплением $[18\text{F}]\text{-ФДГ}$ в ПЖ и уменьшением времени до наступления ухудшения течения ЛАГ. Результаты исследования демонстрируют клиническое значение применения ПЭТ/КТ с ФДГ для долгосрочного прогнозирования исходов у пациентов с ЛГ.

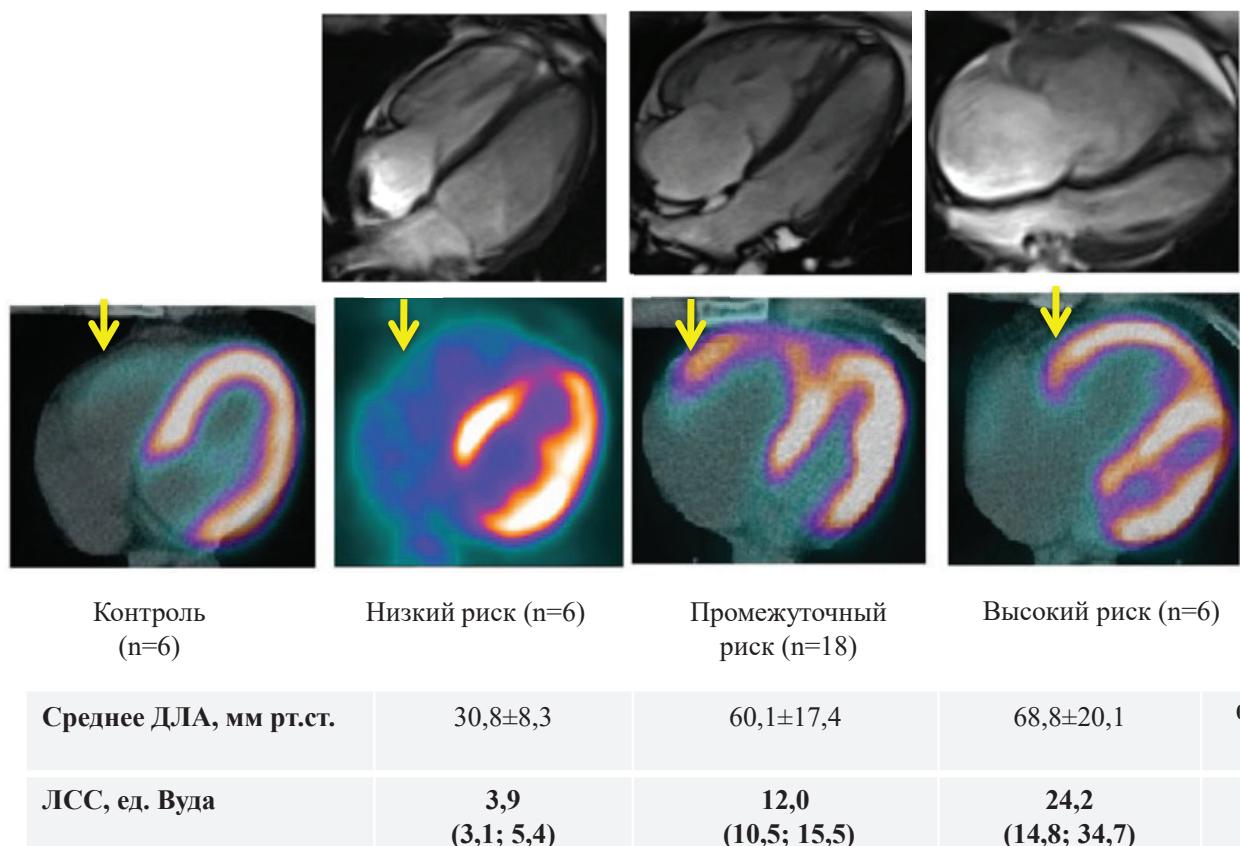


Рис. 3. Накопление [18F]-ФДГ миокардом ПЖ в зависимости от категории риска летальности ESC/ERS 2022 у пациентов с ИЛАГ (верхний ряд — МРТ пациентов с ИЛАГ в зависимости от категории риска летальности; средний ряд — ПЭТ/КТ с [18F]-ФДГ; нижний ряд — показатели КПКС в соответствии с категорией риска летальности) [42].

Сокращения: ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии.

В настоящее время опубликованы единичные работы о прогностической значимости соотношения [18F]-ФДГ SUV ПЖ/SUV ЛЖ у пациентов с ЛАГ. Кроме того, отсутствие достаточного количества пациентов и периода наблюдения, разнородность исследуемых когорт пациентов в отношении этиологии ЛГ, возраста, используемых методов оценки тяжести ЛГ, существенно затрудняет интерпретацию данных.

В исследовании Kazimierczyk R, et al. (2021) оценивали соотношение полукаличественных показателей SUV ПЖ/SUV ЛЖ при гибридной ПЭТ/МРТ с [18F]-ФДГ у 26 пациентов с ЛАГ [40]. Когорта пациентов включала 17 пациентов с ИЛАГ/наследственной ЛАГ, 4 пациента с ЛАГ, ассоциированной с диффузными заболеваниями соединительной ткани, 5 пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца. Контрольная группа была представлена 12 пациентами без ЛГ. Часть пациентов с ЛАГ (n=12) получали ЛАГ-специфическую терапию на момент проведения исследования. Смерть, ухудшение функционального класса (по классификации Всемирной организации здравоохранения), госпитализация из-за прогрессирования ЛАГ или правожелудочковой СН использовались в качестве комбинированной конеч-

ной точки. У пациентов с ЛАГ регистрировалось значительное повышение соотношения SUV ПЖ/SUV ЛЖ (медиана 1,02) по сравнению с контрольной группой (медиана 0,16). Пациенты с SUV ПЖ/SUV ЛЖ >1 демонстрировали более выраженное снижение ФВ ПЖ по данным МРТ, повышение срДЛА и увеличение ЛСС. Также важно отметить, что у пациентов, достигших клинических конечных точек, отмечалось более высокое соотношение SUV ПЖ/SUV ЛЖ (1,21 vs 0,53) и сниженная ФВ ПЖ ($37,9 \pm 5,2\%$ vs $46,8 \pm 5,7\%$) при отсутствии статистически достоверных различий в показателях инвазивной гемодинамики. Авторы пришли к выводу, что исходные изменения в метаболизме ПЖ могут предшествовать развитию дисфункции ПЖ вследствие выраженной гемодинамической перегрузки правых камер сердца. Поскольку сочетание высокого исходного захвата глюкозы миокардом ПЖ и низкой ФВ ПЖ ассоциировалось с худшим прогнозом, единное гибридное исследование ПЭТ/МРТ позволило идентифицировать пациентов с более высоким риском неблагоприятных событий. При достижении комбинированной конечной точки пациентам проводилась эскалация ЛАГ-специфической терапии, что сопровождалось значимым уменьшением соотно-

шения SUV ПЖ/SUV ЛЖ (на 33,9%) и коррелировало с улучшением ключевых гемодинамических показателей — повышением СИ, снижением срДЛА и ростом ФВ ПЖ по данным МРТ в динамике. Таким образом, эскалация ЛАГ-специфической терапии у пациентов с неблагоприятными прогностическими маркерами (исходное соотношение SUV ПЖ/SUV ЛЖ $>1,0$, ФВ ПЖ $<40\%$) привело к снижению патологического захвата глюкозы в ПЖ [42].

В проведенном нами исследовании (2025) оценка метаболизма и перфузии миокарда ПЖ с применением ПЭТ/КТ с $[18\text{F}]$ -ФДГ и ПЭТ/КТ с $[13\text{N}]$ -аммонием проанализирована у 30 пациентов с ИЛАГ в зависимости от принадлежности к группам риска летальности шкалы ESC/ERS 2022 (рис. 3) [41].

Существенным отличием от других исследований была нозологическая однородность группы, ИЛАГ; невключение в исследование пациентов с сопутствующей патологией левых камер сердца, респираторной системы; и исследование как метаболизма, так и перфузии миокарда ПЖ. Другой особенностью данного исследования было включение большого числа пациентов с ИЛАГ с положительным вазореактивным тестом, которые преимущественно формировали группу низкого риска летальности и имели признаки легкой легочной венозной болезни с незначительным ремоделированием миокарда ПЖ по данным МРТ. Пациенты низкого риска летальности имели наименьшие показатели аккумуляции $[18\text{F}]$ -ФДГ миокардом ПЖ по сравнению с пациентами промежуточного и высокого риска летальности. Более того, в группе низкого риска летальности уровень соотношения SUVПЖ/SUVЛЖ $[18\text{F}]$ -ФДГ был сопоставим с контрольной группой без ЛАГ, однако показатель перфузии миокарда ПЖ был значительно выше по сравнению с контролями без ЛАГ. Полученные результаты мы интерпретировали как компенсацию метаболического запроса миокарда ПЖ за счет увеличения кровотока миокарда ПЖ у пациентов с ИЛАГ низкого риска. Мы соотнесли метаболизм миокарда ПЖ к перфузии и оказалось, что у пациентов с ИЛАГ промежуточного и высокого риска летальности наблюдалось прогрессирующее увеличение метаболического запроса при отсутствии прироста перфузии миокарда. Данное исследование было первой попыткой охарактеризовать уровень накопления $[18\text{F}]$ -ФДГ и $[13\text{N}]$ -аммония миокардом ПЖ в зависимости от категории риска летальности ESC/

ERS 2022. Кроме того, мы подтвердили достоверные корреляционные взаимосвязи между показателями метаболизма и перфузии миокарда и уровнем срДЛА, ЛСС, показателями ремоделирования миокарда ПЖ (МРТ). В этой связи наибольший интерес, на наш взгляд, представляет группа низкого риска летальности, где, несмотря на статус низкого риска, вариабельность цифр срДЛА может быть существенной. Сохранение высокого срДЛА является основным фактором прогрессирования ремоделирования миокарда ПЖ и в конечном итоге, декомпенсации правожелудочковой СН и смерти [43]. ПЭТ/КТ остается дорогостоящим и нераспространенным диагностическим методом. У пациентов с промежуточным и высоким риском летальности неинвазивные методы (МРТ, ЭхоКГ, NT-proBNP) обычно достаточны для принятия решения об эскалации терапии. Мы полагаем, что в перспективе ПЭТ/КТ с $[18\text{F}]$ -ФДГ будет наиболее целесообразно выполнять у пациентов с ИЛАГ с критериями низкого риска летальности как при первичной диагностике, так и при отсутствии возможности выполнения КПКС в периоде наблюдения для своевременной эскалации ЛАГ-специфической терапии. Однако необходимы дальнейшие исследования с большим числом пациентов для определения клинической значимости пороговых значений накопления $[18\text{F}]$ -ФДГ в миокарде ПЖ с учетом этиологии ЛАГ, гемодинамики и ремоделирования правых камер сердца.

Заключение

Уровни накопления $[18\text{F}]$ -ФДГ и $[13\text{N}]$ -аммония миокардом ПЖ достоверно взаимосвязаны с тяжестью гемодинамической перегрузки у пациентов с ЛАГ и ремоделированием миокарда ПЖ. Необходимо продолжение работы над стандартизацией протоколов сканирования и накопления данных с целью определения пороговых значений ПЭТ/КТ с $[18\text{F}]$ -ФДГ и $[13\text{N}]$ -аммонием в зависимости от категорий риска летальности у пациентов с различной этиологией ЛАГ для адекватной стратификации риска и определения стратегии лечения. Возможность оценки метаболических и перфузионных отношений на тканевом уровне может помочь в поиске новых мишенией для терапевтического воздействия у пациентов с ЛАГ.

Отношения и деятельность. Грант РНФ соглашение № 23-15-00-318.

Литература/References

1. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. European Heart Journal. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
2. Bousseau S, Sobrano Fais R, Guv S, et al. Pathophysiology and new advances in pulmonary hypertension. BMJ Med. 2023;2(1): e000137. doi:10.1136/bmjjmed-2022-000137.
3. Su X, Sun Y, Dai A. New insights into pulmonary arterial hypertension: interaction between PANoptosis and perivascular inflammatory responses. Apoptosis. 2025;30:1097-116. doi:10.1007/s10495-025-02086-0.
4. Stubbs H, MacLellan A, Lua S, et al. The right ventricle under pressure: Anatomy and imaging in sickness and health. J Anat. 2023;242(1):17-28. doi:10.1111/joa.13654.
5. Archer SL, Ryan JJ, Rich S, et al. The right ventricle: Reemergence of the forgotten ventricle. Muscle: Fundamental Biology and Mechanisms of Disease. 2012;537-53. doi:10.1016/b978-0-12-381510-1.00038-7.
6. Bernal-Ramirez J, Diaz-Vesga MC, Talamilla M, et al. Exploring Functional Differences between the Right and Left Ventricles to Better Understand Right Ventricular Dysfunction. Oxid Med Cell Longev. 2021;9993060. doi:10.1155/2021/9993060.

7. Ryan JJ, Archer SL. The Right Ventricle in Pulmonary Arterial Hypertension: Disorders of Metabolism, Angiogenesis and Adrenergic Signaling in Right Ventricular Failure. *Circulation Research*. 2014;115(1):176-88. doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301129.
8. Nollet EE, Manders EM, Goebel M, et al. Large-Scale Contractility Measurements Reveal Large Atrioventricular and Subtle Interventricular Differences in Cultured Unloaded Rat Cardiomyocytes. *Front Physiol*. 2020;11:815. doi:10.3389/fphys.2020.00815.
9. Schlüter KD, Kutsche HS, Hirschhäuser C, et al. Review on Chamber-Specific Differences in Right and Left Heart Reactive Oxygen Species Handling. *Front Physiol*. 2018;9:1799. doi:10.3389/fphys.2018.01799.
10. Oken D, Boucek R. Quantitation of collagen in human myocardium. *Circulation Research*. 1957;5(4):357-61. doi:10.1161/01.RES.5.4.357.
11. Bronicki RA, Baden HP. Pathophysiology of right ventricular failure in pulmonary hypertension. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2010;11(2):15-22. doi:10.1097/PCC.0b013e3181c7671c.
12. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараши О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
13. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;266:229-35. doi:10.1016/j.ijcard.2018.01.053.
14. Saxena N, Rajagopalan N, Edelman K, et al. Tricuspid annular systolic velocity: a useful measurement in determining right ventricular systolic function regardless of pulmonary artery pressures. *Echocardiography*. 2006;23(9):750-5. doi:10.1111/j.1540-8175.2006.00305.x.
15. Crystal GJ, Pagel PS. Right Ventricular Perfusion: Physiology and Clinical Implications. *Anesthesiology*. 2018;128(1):202-18. doi:10.1097/ALN.00000000000001891.
16. van Wolferen SA, Marcus JT, Westerhof N, et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2008;29(11):120-7. doi:10.1093/euheartj/ehm567.
17. Molokova ER, Ryzhkova DV. Evaluation of right ventricular myocardial metabolism and pulmonary vascular remodeling in pulmonary arterial hypertension by positron emission tomography. *Arterial Hypertension*. 2020;26(5):501-8. (In Russ.) Молокова Е.Р., Рыжкова Д.В. Позитронная эмиссионная томография в оценке метаболизма миокарда правого желудочка и ремоделирования сосудов малого круга кровообращения при легочной артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):501-8. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-501-508.
18. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *European Respiratory Review*. 2011;20(122):243-53. doi:10.1183/09059180.00006511.
19. Llucià-Valdperes A, de Man FS, Bogaard HJ. Adaptation and Maladaptation of the Right Ventricle in Pulmonary Vascular Diseases. *Clin Chest Med*. 2021;42(1):179-94. doi:10.1016/j.ccm.2020.11.010.
20. Badlam JB, Badesch DB, Austin ED, et al. United States Pulmonary Hypertension Scientific Registry: Baseline Characteristics. *Chest*. 2021;159(1):311-27. doi:10.1016/j.chest.2020.07.088.
21. Goncharova N, Lapshin K, Berezina A, et al. Elderly Patients with Idiopathic Pulmonary Hypertension: Clinical Characteristics, Survival, and Risk Stratification in a Single-Center Prospective Registry. *Life (Basel)*. 2024;14(2):259. doi:10.3390/life14020259.
22. Klimenko AA, Bogdanova AA, Mareeva VA. Modern possibilities of echocardiographic diagnosis in pulmonary arterial hypertension. *The Clinician*. 2024;18(4):44-58. (In Russ.) Клименко А.А., Богданова А.А., Мареева В.А. Современные возможности эхокардиографической диагностики при легочной артериальной гипертензии. Клиницист. 2024;18(4):44-58. doi:10.17650/1818-8338-2024-18-4-K729.
23. Greiner S, Jud A, Aurich M, et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(4):e001103. doi:10.1161/jaha.114.001103.
24. Neklyudova GV, Naumenko JK. Echocardiography in the diagnosis of pulmonary hypertension. *Practical pulmonology*. 2015;2:48-56. (In Russ.) Неклюдова Г.В., Науменко Ж.К. Эхокардиография при диагностике легочной гипертензии. Практическая пульмонология. 2015;2:48-56.
25. Sharma M, Burns AT, Yap K, et al. The role of imaging in pulmonary hypertension. *Cardiovascular Diagnosis Therapy*. 2021;11(3):859-80. doi:10.21037/cdt-20-295.
26. Goncharova NS, Ryzhkov AV, Lapshin KB, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in mortality risk stratification of patients with pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(9):5540. (In Russ.) Гончарова Н.С., Рыжков А.В., Лапшин К.Б. и др. Магнитно-резонансная томография сердца в стратификации риска летальности пациентов с легочной артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал. 2023;28(9):5540. doi:10.15829/1560-4071-2023-5540.
27. Xu W, Janocha AJ, Erzurum SC. Metabolism in Pulmonary Hypertension. *2021*;83:551-76. doi:10.1146/annurev-physiol-031620-123956.
28. Pokharel MD, Marciano DP, Fu P, et al. Metabolic reprogramming, oxidative stress, and pulmonary hypertension. *Redox Biology*. 2023;64:102797. doi:10.1016/j.redox.2023.102797.
29. Ahmadi A, Ohira H, Mielniczuk LM. FDG PET imaging for identifying pulmonary hypertension and right heart failure. *Current Cardiology Reports*. 2015;17(1):555. doi:10.1007/s11886-014-0555-7.
30. Saygin D, Highland KB, Farha S, et al. Metabolic and Functional Evaluation of the Heart and Lungs in Pulmonary Hypertension by Gated 2-[18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose Positron Emission Tomography. *Pulmonary Circulation*. 2017;7(2):428-38. doi:10.1177/2045893217701917.
31. Can MM, Kaymaz C, Tanboga IH, et al. Increased right ventricular glucose metabolism in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clinical Nuclear Medicine*. 2011;36:743-8. doi:10.1097/RNU.0b013e3182177389.
32. Molokova ER, Simakova MA, Moiseeva OM, et al. Evaluation of right ventricular perfusion and metabolism in chronic thromboembolic pulmonary hypertension by positron emission tomography. *REJR*. 2022;12(2):74-84. (In Russ.) Молокова Е.Р., Симакова М.А., Моисеева О.М. и др. Исследование перфузии и метаболизма правого желудочка методом позитронной эмиссионной томографии при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. REJR. 2022;12(2):74-84. doi:10.21569/2222-7415-2022-12-2-74-84.
33. Ohira H, deKemp R, Pena E, et al. Shifts in myocardial fatty acid and glucose metabolism in pulmonary arterial hypertension: a potential mechanism for a maladaptive right ventricular response. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1424-31. doi:10.1093/ehjci/jev136.
34. Hagan G, Southwood M, Treacy C, et al. (18) FDG PET imaging can quantify increased cellular metabolism in pulmonary arterial hypertension: A proof-of-principle study. *Pulm Circ*. 2011;1(4):448-55. doi:10.4103/2045-8932.93543.
35. Sumer C, Okumus G, Isik EG, et al. (18) F-fluorodeoxyglucose uptake by positron emission tomography in patients with IPAH and CTEPH. *Pulm Circ*. 2024;14:e12363. doi:10.1002/pul2.12363.
36. Oikawa M, Kagaya Y, Otani H, et al. Increased [18F] Fluorodeoxyglucose accumulation in right ventricular free wall in patients with pulmonary hypertension and the effect of epoprostenol. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45(11):1849-55. doi:10.1016/j.jacc.2005.02.065.
37. Fang W, Zhao L, Xiong CM, et al. Comparison of 18F-FDG uptake by right ventricular myocardium in idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Pulm Circ*. 2012;2(3):365-72. doi:10.4103/2045-8932.101651.
38. Li W, Wang L, Xiong CM, et al. The Prognostic Value of 18F-FDG Uptake Ratio Between the Right and Left Ventriles in Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Clinical Nuclear Medicine*. 2015;40(11):859-63. doi:10.1097/rnu.0000000000000956.
39. Tatebe S, Fukumoto Y, Oikawa-Wakayama M, et al. Enhanced [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in the right ventricular free wall predicts long-term prognosis of patients with pulmonary hypertension: a preliminary observational study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(6):666-72. doi:10.1093/ehjci/je7276.
40. Kazimierczuk R, Szymowski P, Nekolla SG, et al. The impact of specific pulmonary arterial hypertension therapy on cardiac fluorodeoxyglucose distribution in PET/MRI hybrid imaging—follow-up study. *EJNMMI*. 2023;13(1):20. doi:10.1186/s13550-023-00971-w.
41. Goncharova N, Ryzhkov D, Malanova A, et al. PET/CT Imaging of the Right Heart Perfusion and Glucose Metabolism Depending on a Risk Status in Patients With Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension. *Pulmonary Circulation*. 2025;15(1):e70042. doi:10.1002/pul2.70042.
42. Kazimierczuk R, Szymowski P, Nekolla SG, et al. Prognostic role of PET/MRI hybrid imaging in patients with pulmonary arterial hypertension. *Heart*. 2021;107(1):54-60. doi:10.1136/heartjnl-2020-316741.
43. Ishiguro M, Takeuchi K, Kikuchi H, et al. Pulmonary Artery Pressure as a Treatment Target to Improve the Prognosis of Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension — Insight From a Cohort From Two Japanese Pulmonary Hypertension Centers. *Circ Rep*. 2020;2(4):249-54. doi:10.1253/circrep.CR-20-0006.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.



Особенности портокавального кровотока у пациентов с легочной артериальной гипертензией

Барковская М.К.¹, Кушнир В.В.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

Цель. Провести сравнительный анализ ультразвуковой допплерографии портокавального кровотока с клиническо-функциональным и гемодинамическим статусом пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Материал и методы. В исследование включены 42 пациента, с установленным диагнозом ЛАГ, госпитализированных в отдел легочной гипертензии (ЛГ) и заболеваний сердца ФГБУ "НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова" Минздрава России в период с 2022 по 2024гг. Диагноз устанавливался в соответствии с алгоритмом, предложенным в евразийских (2023) и российских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ (2024г).

Результаты. Согласно полученным данным венозных кривых портокавального кровотока, для пациентов подгруппы низкого риска обеих групп ЛАГ характерен только сдвиг А-волны на комплекс QRS без пульсации портального кровотока. В подгруппе высокого риска у всех пациентов с идиопатической ЛГ выявлена пульсация портального кровотока >50% и превышение высоты А-волны кавального кровотока над волной S. Среди пациентов промежуточного риска обеих групп и высокого риска группы с ЛГ, ассоциированной с системной склеродермии, встречаются исследуемые с равными А и S волнами и небольшой пульсацией портального кровотока, однако данный результат характерен не для всех пациентов этих подгрупп.

Заключение. Полученные результаты подтверждают наличие корреляции между выраженностью венозного застоя и степенью риска у пациентов с ЛАГ. Результаты также указывают на возможность неинвазивной оценки центрального венозного давления и портокавального градиента давления по показателям портокавальной гемодинамики у пациентов с недостаточностью правого желудочка.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, портокавальный кровоток, портальная гипертензия, ультразвуковая диагностика.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Барковская М.К.* — аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0003-2445-3728, Кушнир В.В. — к.м.н., н.с., отдел ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-9175-8615, Мартынюк Т.В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, институт клинической кардиологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова; профессор кафедры кардиологии, факультет дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

mariannabarkovskaya@gmail.com

ДЛА — давление в легочной артерии, ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, КК — кавальный кровоток, КПОС — катетеризация правых камер сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, НПВ — нижняя полая вена, ПВ — печеночные вены, ПК — портальный кровоток, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, ССк — системная склеродермия, СтЗСТ-ЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с заболеванием соединительной ткани, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТР — трикуспидальная регургитация, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ЦВД — центральное венозное давление, ЭЖП — эластическая жесткость печени, ЭКГ — электрокардиограмма, ТАПСЕ — амплитуда систолического движения кольца трикуспидального клапана.

Рукопись получена 26.06.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Барковская М.К., Кушнир В.В., Мартынюк Т.В. Особенности портокавального кровотока у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6443. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6443. EDN: BHKPSI

Portacaval flow characteristics in patients with pulmonary arterial hypertension

Barkovskaya M. K.¹, Kushnir V. V.¹, Martynyuk T. V.^{1,2}

Aim. To analyze portacaval flow by Doppler ultrasound and compare with the clinical, functional, and hemodynamic status of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH).

Material and methods. The study included 42 patients with a confirmed diagnosis of PAH, hospitalized in the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases of the Chazov National Medical Research Center of Cardiology between 2022 and 2024. Diagnosis was established according to the algorithm proposed in the Eurasian (2023) and Russian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (PH) (2024).

Results. In low-risk subgroups of both PAH cohorts, results were limited to A-wave displacement relative to the QRS complex without portal flow pulsation. All high-risk idiopathic PH patients marked >50% portal flow pulsation with A-wave dominance over the S-wave in caval flow. In both groups of intermediate-risk patients and high-risk patients with systemic scleroderma, we detected cases with equal A and S waves and little pulsation of portal flow. However, this finding was not characteristic of all patients in these subgroups.

Conclusion. The obtained data confirm a correlation between the severity of venous stasis and risk degree in patients with PAH. The results also indicate the potential of non-invasive assessment of central venous pressure and portacaval pressure gradient using portacaval hemodynamic parameters in patients with right ventricular failure.

Keywords: pulmonary arterial hypertension, portacaval blood flow, portal hypertension, ultrasound diagnostics.

Relationships and Activities: none.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Barkovskaya M. K.* ORCID: 0000-0003-2445-3728, Kushnir V. V. ORCID: 0000-0001-9175-8615, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097.

*Corresponding author:

mariannabarkovskaya@gmail.com

Received: 26.06.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Barkovskaya M.K., Kushnir V.V., Martynyuk T.V. Portacaval flow characteristics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6443. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6443. EDN: BHKPSI

Ключевые моменты

- Инвазивное измерение центрального венозного давления имеет существенные ограничения в повседневной клинической практике.
- Особую диагностическую значимость приобретают неинвазивные методы ультразвуковой оценки нижней полой вены и печеночного венозного кровотока, позволяющие достоверно определить наличие венозного застоя.
- Анализ сопоставления венозных кривых портокалярной гемодинамики с клиническими критериями стратификации риска у пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) продемонстрировал значимую взаимосвязь между выраженностью пульсации портального кровотока, амплитудой А-волны кавального кровотока и степенью клинического риска.
- У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, наблюдаются гетерогенные гемодинамические паттерны, что требует персонализированного диагностического подхода.

Легочная гипертензия (ЛГ) — гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) >20 мм рт.ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации правых отделов сердца (КПОС). Нормальные значения ДЛА в покое — среднее ДЛА (срДЛА) ≤ 20 мм рт.ст. [1].

ЛГ может быть разделена на пять основных категорий: легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, ЛГ при заболеваниях легких и/или гипоксии, ЛГ из-за обструкций легочной артерии и ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами [2].

Наиболее распространенной формой ЛАГ является идиопатическая ЛАГ (ИЛАГ), за которой следует ЛАГ, связанная с заболеванием соединительной ткани (СтЗСТ-ЛАГ).

Среди подтипов, связанных с заболеванием соединительной ткани, системная склеродермия (ССк), системная красная волчанка, смешанное заболевание соединительной ткани, синдром Шегрена и ревматоидный артрит могут вызвать ЛАГ, хотя ССк составляет $\sim 75\%$ случаев СтЗСТ-ЛАГ [2]. ЛАГ поражает от 3 до 13% больных с СтЗСТ и является главной причиной их смерти. У таких пациентов отмечается самое тяжелое течение ЛГ и наиболее быстрое наступление летального исхода из всех подгрупп [3].

К сожалению, диагноз ЛАГ, практически любой этиологии, до сих пор остается поздно верифицируемым, что приводит к отсрочке в назначении лече-

Key messages

- Invasive measurement of central venous pressure has significant limitations in routine clinical practice.
- Noninvasive ultrasound assessment of the inferior vena cava and hepatic venous flow is of particular diagnostic value, allowing for the reliable detection of venous stasis.
- Comparison of venous portocaval hemodynamic curves with risk stratification criteria in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) demonstrated a significant relationship between the severity of portal flow pulsation, A-wave amplitude of the caval flow, and risk degree.
- Patients with PAH associated with systemic sclerosis exhibit heterogeneous hemodynamic patterns, requiring a personalized diagnostic approach.

ния и прогрессированию сердечной недостаточности. Венозный застой в системе нижней полой вены (НПВ) один из ключевых элементов правожелудочковой дисфункции сердца. Прогрессирование застойных явлений приводит к нарушению работы органов и в результате к полиорганной недостаточности. Прямое измерение центрального венозного давления (ЦВД) инвазивным способом, хотя и остается золотым стандартом оценки венозного застоя, имеет существенные ограничения в повседневном использовании. Поэтому неинвазивная оценка состояния НПВ в комплексе с сосудами печени как элементов, соединяющих сосуды большого круга кровообращения с НПВ и правым предсердием (ПП), предоставляющая возможность определить наличие и степень венозного застоя, особенно ценна в клинической практике.

Ультразвуковая допплерография — это современный метод диагностики, позволяющий оценить состояние портокалярного кровотока. При импульсно-волновой допплерографии, синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ), можно четко проследить связь между сердечным циклом и фазами венозной кривой. В норме кавальная венозная кривая включает 4 зубца: волна А — отражает сокращение предсердий, которое происходит в конце диастолы, регистрируется после зубца Р на ЭКГ; волна S — самая высокая по скорости антеградная волна, формирующаяся при сокращении правого желудочка (ПЖ), совпадает с интервалом S-T; волна V — появляется в начале расслабления ПЖ, когда трикуспидальный клапан (ТК) еще закрыт; а давление в печеночных венах (ПВ) возрастает, и эта волна соответствует зубцу T; волна D — антеградная волна, регистрируемая при открытии ТК, после зубца T. Говоря про воротную вену, в норме её допплеровский спектр непре-

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДГРУПП РИСКА В ГРУППЕ ИЛАГ

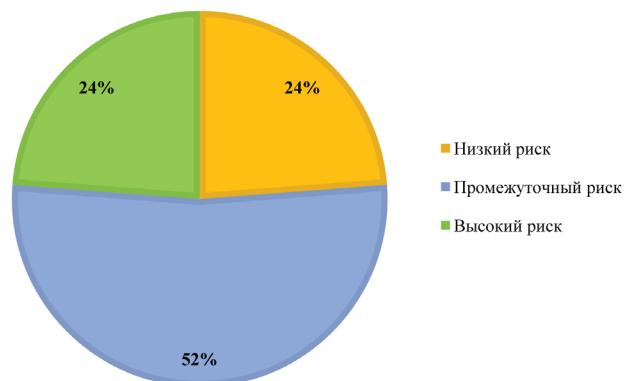


Рис. 1. Распределение подгрупп риска в группе ИЛАГ.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДГРУПП РИСКА В ГРУППЕ СтЗСТ-ЛАГ

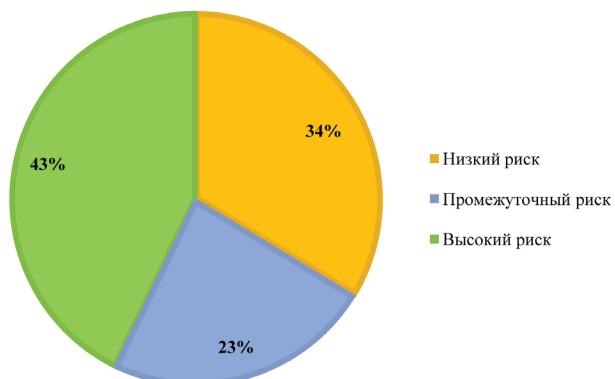


Рис. 2. Распределение подгрупп риска в группе СтЗСТ-ЛАГ.

рывный с незначительными колебаниями, связанными с актом дыхания и не зависит от ритма сердечной деятельности [4, 5].

Целью нашей работы было провести допплерографию портокавального кровотока у пациентов с ИЛАГ и СтЗСТ-ЛАГ и сопоставить её результаты с гемодинамическим и функциональным статусом пациентов этих групп.

Материалы и методы

В ходе нашего исследования проанализированы данные 42 пациентов, которые были разделены на 2 равные группы, согласно генезу ЛАГ, пациенты с ИЛАГ и с ЛГ, ассоциированной с ССк. Медиана возраста всех пациентов 49 лет. Каждому пациенту выполнено комплексное обследование, включающие лабораторные исследования, эхокардиографию и КПОС. Для оценки функционального статуса проведен тест 6-минутной ходьбы (ТШХ). Согласно клиническим рекомендациям с целью исключения ассоциированных форм ЛГ осуществлено ультразвуковое исследование органов брюшной полости с прицельным исключением портальной гипертензии. В ходе этого исследования также проводилась оценка венозных кривых портокавального кровотока. Ультразвуковое исследование выполнено на аппарате Canon Aplio a550, конвексным датчиком с частотой 3,5 МГц в В-режиме с дуплексным сканированием, синхронизированной с ЭКГ.

Стратификация риска летальности в течение 1 года производилась согласно шкале оценки риска, предложенной в европейских рекомендациях ESC/ERS 2022г, евразийских (2023г) и российских рекомендациях по лечению ЛГ (2024г) [1, 6, 7].

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации.

Статистический анализ проводился с использованием программы StafTech v. 4.8.2 (разработчик — ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин и стандартных отклонений. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого в каждой из групп соответствовало нормальному, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента. Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях минимального ожидаемого явления <10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей рассчитывалось отношение шансов с 95% доверительным интервалом. В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В группах ИЛАГ и СтЗСТ-ЛАГ все исследуемые были разделены на три подгруппы согласно шкале риска летальности пациентов с ЛАГ по российским клиническим рекомендациям от 2024г. В группе ИЛАГ соотношение по риску распределилось следующим образом: 5 пациентов (23,8%) в подгруппах низкого и высокого риска и 11 пациентов (52,4%) промежуточного риска (рис. 1). Среди пациентов с СтЗСТ-ЛАГ: 7 пациентов (33,3%) низкого риска, 5 пациентов (23,8%) промежуточного риска и 9 (42,9%) пациентов высокого риска (рис. 2).

Таблица 1

Показатели пациентов подгруппы низкого риска

Показатель	Пациенты с ИЛАГ (n=5)	Пациенты с СтЗСТ-ЛАГ (n=7)	p*
Возраст (годы)	31±8,2	55,9±11,3	0,002
Женщины (%)	60%	100%	0,152
NT-proBNP (пкг/мл)	470,2±320,4	491,5±550,6	0,941
Общий билирубин (ммоль/л)	18,8±9,2	11,7±4,9	0,138
Площадь ПП (см ²)	19,1±4,8	17,5±4,0	0,556
TAPSE	1,6±0,3	2,0±0,3	0,035
СДЛА (мм рт.ст.)	70,2±17,3	58,1±18,9	0,288
Перикардиальный выпот (%)	0%	28,6%	0,470
Размер НПВ (см)	1,9±0,4	1,9±0,4	0,546
Давление в ПП (мм рт.ст.)	3,2±2,9	4,6±2,4	0,392
срДЛА (мм рт.ст.)	63,0±22,2	39,6±15,5	0,055
SvO ₂ (%)	71,0±4,9	70,3±3,6	0,773
СИ (л/мин*м ²)	2,6±0,6	2,8±0,5	0,649
Дистанция ТШХ (м)	510,8±60,4	422,3±70,7	0,047

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, СДЛА — систолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, СтЗСТ-ЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — амплитуда систолического движения кольца триkuspidального клапана.

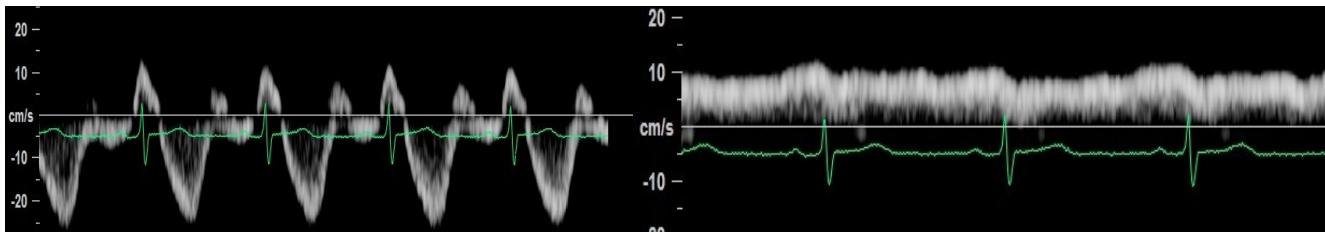


Рис. 3. Портокавальный кровоток пациент низкого риска с ИЛАГ.

При сравнении пациентов низкого риска, в группе ИЛАГ пациенты были моложе 31±8,2 лет vs 55,9±11,3 лет у пациентов с ССк. Анализ гендерного состава выявил различия между группами: доля женщин в группе ИЛАГ достигала 60%, в то время как группа ССтЗ-ЛГ была представлена только лицами женского пола. Несмотря на более молодой возраст, у исследуемых с ИЛАГ ряд показателей по данным эхокардиографии имели более высокие значения, у них больше размеры ПП и уровень систолического ДЛА (СДЛА), а показатель амплитуды систолического движения кольца ТК (TAPSE) несколько ниже среднего значения пациентов с СтЗСТ-ЛАГ, однако у 28,6% пациентов с СтЗСТ-ЛАГ выявлено наличие перикардиального выпота, который не отмечен в группе ИЛАГ, размеры НПВ у пациентов обеих групп 1,9±0,4 см, что соответствует норме, снижение коллатирования ни у одного пациента низкого риска не зафиксировано. При анализе результатов КПОС группа ИЛАГ также имела более высокий уровень срДЛА 63,0±22,2 мм рт.ст. vs 39,6±15,5 мм рт.ст. во второй группе, а также более низкий сердечный индекс 2,6±0,6 л/мин*м²,

vs 2,8±0,5 л/мин*м² у пациентов с СтЗСТ-ЛА Г. Скорее всего разница в возрасте сказывалась и на функциональном статусе пациентов, в группе ИЛАГ средняя дистанция ТШХ 510,8±60,4 метров, у пациентов с СтЗСТ-ЛАГ 422,3±70,7 метров (табл. 1).

Помимо ключевых критерии, оцениваемых у пациентов с ЛАГ, был проведен анализ допплерограмм кавального (КК) и портального кровотока (ПК). Выявлено, что для всех пациентов с ЛАГ характерен сдвиг А-волны КК на комплекс QRS, что связано с дилатацией ПП и триkuspidальной регургитацией (ТР). Таким образом, А-волна, которая в норме образовывалась за счет ретроградного тока крови во время систолы предсердий, приходится на систолу желудочков. Также согласно изменениям А-волны, удалось выделить три типа изменений венозной кривой КК: амплитуда А-волны<S-волны, что соответствует норме, A=S и A>S. Изменения ПК соответствовали известным критериям: от монофазной кривой до наличия небольшой пульсации или >50%.

У всех пациентов подгруппы низкого риска помимо характерного сдвига А-волны, других значимых из-

Таблица 2

Показатели пациентов подгрупп промежуточного риска

Показатель	ИЛАГ (n=11)	СтЗСТ-ЛАГ (n=5)	p*
Возраст (лет)	42,6±11,2	66,2±16,5	0,005
Женщины (%)	77,8%	100%	1,000
NT-proBNP (пкг/мл)	941,4±588,6	2140,9±3097,2	0,215
Билирубин общий (ммоль/л)	23,3±12,2	18,2±4,9	0,389
Площадь ПП (см ²)	23,6±4,9	21,4±2,7	0,359
TAPSE	1,6±0,3	1,5±0,2	0,620
СДЛА (мм рт.ст.)	94,9±25,8	70,2±15,1	0,069
Перикардиальный выпот (%)	0%	20%	0,312
Размер НПВ (см)	2,1±0,3	2,0±0,2	0,797
Коллабирование НПВ <50%	27,3%	20%	1,000
Давление в ПП (мм рт.ст.)	6,6±2,1	10±7,6	0,173
срДЛА (мм рт.ст.)	66,2±20,9	49,6±8,9	0,115
SvO ₂ (%)	63,3±7,2	57,8±7,8	0,192
СИ (л/мин*м ²)	1,9±0,4	1,8±0,4	0,384
Дистанция ТШХ (м)	358,4±84,9	325±158,5	0,611
Ширина QRS (мм)	96,7±12,5	96±9,6	0,910

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, СДЛА —sistолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, СтЗСТ-ЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — амплитуда sistолического движения кольца трикуспидального клапана.

Таблица 3

Портокавальный кровоток у пациентов промежуточного риска

Показатель	Категории	Группа ЛАГ		p
		ИЛАГ	Системная склеродермия	
Кавальный кровоток	A>S	3 (27,3%)	2 (40%)	1,000
	A=S	2 (18,2)	1 (20%)	
	A<S	6 (54,5%)	2 (40%)	
Портальный кровоток	<50%	10 (90,9%)	3 (60%)	0,214
	>50%	1 (9,1%)	2 (40%)	

Сокращения: ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

менений и пульсации ПК не выявлено, что коррелирует с нормальным уровнем ЦВД по косвенным критериям данных эхокардиографии и уровню давления в ПП по результатам КПОС (рис. 3).

При этом в подгруппе низкого риска зафиксировано такое явление, как демпфирование, когда венозная кривая ПВ становится монофазной. Данный феномен кривой выявлен у 4 пациенток (19%) в группе СтЗСТ-ЛАГ и у 1 пациентки (4,8%) среди ИЛАГ. У этой группы пациентов не было зарегистрировано ни случаев клинически диагностированных патологий печени, ни отклонений в стандартных печеночных пробах.

В подгруппе промежуточного риска пациенты с СтЗСТ-ЛАГ также были старше пациентов с ИЛАГ, средний возраст первых 66,2±16,5 лет, вторых 42,6±11,2 лет. Анализ гендерного распределения выявил преобладание женщин в обеих подгруппах.

Показатель прогрессирования сердечной недостаточности — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, у пациентов с ССк был более, чем в 2 раза выше, чем у пациентов с ИЛАГ, 2140,9±3097,2 пкг/мл и 941,4±588,6 пкг/мл, соответственно. Однако в группе ИЛАГ были выше средние площадь ПП и СДЛА, но плевральный выпот был выявлен только у одного пациента в группе СтЗСТ-ЛА Г. Средние размеры НПВ в обеих группах соответствовали норме, коллабирование было снижено в 27,3% случаев у ИЛАГ и 20% у пациентов СтЗСТ-ЛА Г. По результатам КПОС, у пациентов с ССк было выше давление в ПП 10±7,6 мм рт.ст. и 6,6±2,1 у ИЛАГ, но ниже уровень срДЛА и ниже сатурация венозной крови. Дистанция в ТШХ в каждой из групп соответствовала II функциональному классу (табл. 2).

При оценке допплерограмм портокавального кровотока наиболее вариабельные параметры были за-

Таблица 4

Показатели пациентов подгруппы высокого риска

Показатель	Пациенты с ИЛАГ (n=5)	Пациенты с СтЗСТ-ЛАГ (n=9)	p*
Возраст (годы)	47±3,9	59,2±11,1	0,037
Женщины (%)	100%	100%	–
NT-proBNP (пкг/мл)	3469,5±144,7	4960±2925,2	0,342
Общий билирубин (ммоль/л)	32,3±12,9	43,2±27	0,419
Площадь ПП (см ²)	26,1±3,9	27,4±4,6	0,594
TAPSE	1,2±0,3	1,7±0,3	0,593
СДЛА (мм рт.ст.)	102,2±24,8	93±15,6	0,405
Перикардиальный выпот (%)	60%	77,8%	0,58
Размер НПВ (см)	2,5±0,2	2,2±0,4	0,180
Коллаборирование НПВ <50%	40%	66,7%	0,580
Давление в ПП (мм рт.ст.)	13,3±7,9	11,8±3,7	0,710
срДЛА (мм рт.ст.)	69,3±12,2	61,3±10,5	0,305
SvO ₂ (%)	59,8±4,9	58,7±10	0,848
СИ (л/мин*м ²)	1,7±0,3	1,9±0,3	0,292
Дистанция ТШХ (м)	313,3±156,9	205,8±111	0,294
Ширина QRS (мм)	93,6 (11,9)	94,3 (13,5)	0,931

Примечание: * — различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Сокращения: ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, НПВ — нижняя полая вена, ПП — правое предсердие, СДЛА —sistолическое давление в легочной артерии, СИ — сердечный индекс, СтЗСТ-ЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TAPSE — амплитуда sistолического движения кольца трикуспидального клапана.

Таблица 5

Портокавальный кровоток у пациентов подгруппы высокого риска

Показатель	Категории	Группа ЛАГ		p
		ИЛАГ	СтЗСТ-ЛАГ	
Кавальный кровоток	A<S	0 (0%)	3 (33,3%)	0,221
	A=S		1 (11%)	
	A>S	5 (100%)	5 (55,6%)	
Портальный кровоток	<50%	0 (0%)	3 (33,3%)	1,000
	>50%	5 (100%)	6 (66,7%)	

Сокращения: ИЛАГ — идиопатическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, СтЗСТ-ЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с системной склеродермией.

регистрированы в подгруппе промежуточного риска. В группе ИЛАГ у 6 пациентов выявлен только сдвиг А-волны КК без пульсации ПК. У 3 пациенток А-волна равна S-волне с пульсацией ПК не более 50% и у 2 выявлено превышение размеров А-волны над волной S с пульсацией ПК >50% (табл. 3).

В группе СтЗСТ-ЛАГ у 2 пациентов не выявлено значимых изменений портокавального кровотока, у 1 пациентки A=S с небольшой пульсацией ПК и 2 пациентки, у которых высота А-волны превышала высоту S, а также отмечалась ПК >50% (табл. 3).

Пациенты с ИЛАГ в подгруппе высокого риска также моложе, чем в группе СтЗСТ-ЛАГ 47±3,9 лет и 59,2±11,1 лет, соответственно. Исследуемые в обеих подгруппах только женщины. Для пациентов с СтЗСТ-ЛАГ характерен более высокий уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида и обще-

го билирубина. В целом в подгруппе высокого риска выше уровень общего билирубина, что скорее всего связано с венозным застоем по большому кругу кровообращения при нормальном уровне печеночных трансаминаз. У пациентов с ИЛАГ в этой подгруппе выявлены более высокий уровень СДЛА 102,2±24,8 мм рт.ст. и низкий показатель TAPSE 1,2±0,3, 93±15,6 мм рт.ст. и 1,7±0,3, соответственно в группе СтЗСТ-ЛАГ. Однако у большей части пациентов с СтЗСТ-ЛАГ зафиксировано наличие перикардиального выпота 77,8% пациентов, по сравнению с 60% в группе ИЛАГ. Также в обеих группах отмечается расширение НПВ и снижение её коллаборации. Оно снижено у 40% пациентов с ИЛАГ и у 66,7% пациентов с СтЗСТ-ЛАГ. Данные отклонения соответствуют повышению уровня ЦВД. Что также подтверждает высокий уровень давления в ПП в обеих группах, у паци-

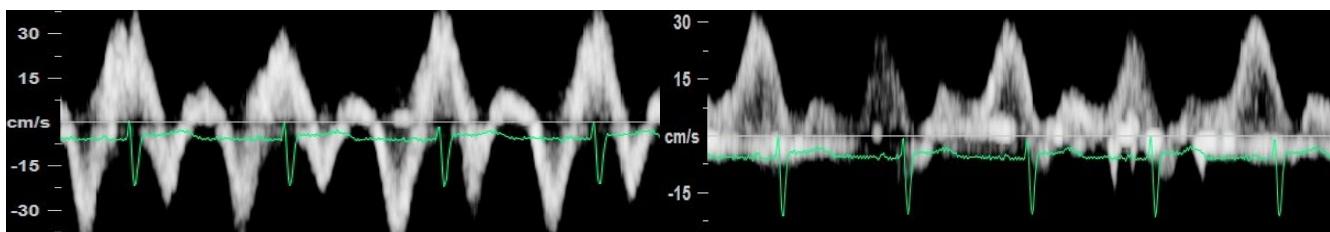


Рис. 4. Портокавальный кровоток пациента высокого риска с Ст3СТ-ЛАГ.

ентов с ИЛАГ $13,3 \pm 7,9$ мм рт.ст. и $11,8 \pm 3,7$ мм рт.ст. у пациентов с Ст3СТ-ЛАГ (табл. 4).

При оценке венозных кривых портокавального кровотока у всех пациентов высокого риска в группе ИЛАГ выявлена пульсация ПК 50-100%, А-волна КК больше волн S. Группа Ст3СТ-ЛАГ более неоднородна, только у 5 (55,6%) пациентов выявлена пульсация ПК и высота А-волны превышала высоту S-волны. У 3 пациентов отсутствовала пульсация ПК и был выявлен только сдвиг А-волны и у 1 пациентки выявлена пульсация ПК ~50% с одинаковыми размерами А и S-волн при оценке кавальной венозной кривой (табл. 5).

Также 17 пациентам с ИЛАГ и 13 пациентам с Ст3СТ-ЛАГ была выполнена двумерная сдвиговолновая эластография 2D SWE (рис. 4). Оценка результатов эластической жесткости печени (ЭЖП) проведена на основе экспертного мнения о том, что при венозном застое измерение отражает жесткость (ткани) печени, а не фиброз [8]. У пациентов с Ст3СТ-ЛАГ в подгруппах промежуточного и высокого риска выше уровень ЭЖП ($7,0 \pm 0,7$ кПа и $8,0 \pm 1,8$ кПа), чем у пациентов с ИЛАГ ($6,5 \pm 0,5$ кПа и $7,4 \pm 1$ кПа).

Обсуждение

Изменения гемодинамики, возникающие в правых камерах сердца при ЛГ, влекут за собой и изменения в портокавальной кровотоке. В систолу при увеличении давления в ПП происходит реверсивный ток крови в НПВ. На спектре волн ПВ это выглядит как ретроградная А-волна. Китайские исследователи Sun DD, et al. получили увеличение А-волны у пациентов с ЛГ, ассоциированной с врожденными пороками. Поскольку у пациентов с ЛГ обычно повышенено конечное диастолическое давление ПЖ, ПП должно сокращаться с большей силой, чтобы наполнить кровью ПЖ. Это приводит к увеличению давления в ПП и усилию ретроградного кровотока в полые вены. Кроме того, длительная перегрузка давлением приводит к гипертрофии ПЖ, расслабление которого может уменьшиться во время ранней диастолы, что ограничивает быстрое наполнение ПП. Затем ПП расширяется во время поздней диастолы за счет увеличения емкости. Компенсаторное сокращение волокон миокарда ПП усиливалось за счет эффекта

Франка-Старлинга, что увеличивало скорость венозного рефлюкса и делало волну А более высокой [9].

Что касается длительности А-волны и смещения её на комплекс QRS, ввиду сохранения высокого давления в полости ПП даже во время систолического закрытия ТК, кровь продолжает возвращаться в ПВ в течение более длительного времени, чем через ТК, что и приводит к увеличению длительности А-волны в ПВ [9, 10].

В давнем исследовании, проведенном японской командой, Sakoda S, et al., также подтверждено, что волна А была увеличена в случаях ЛГ, а скорость А-волны в ПВ коррелировала с СДЛА¹.

Считается, что изменение формы, высоты и направления S-волны связано с ТР. Во время систолы сокращаются не только стенки ПЖ, которые проталкивают кровь в его выходной тракт, но также происходит движение кольца ТК к верхушке сердца. Эти действия создают относительное отрицательное давление в ПП, вызывая антеградный отток крови из печени в сердце во время S-зубца. В нормальном сердце наибольшее количество антеградного кровотока наблюдается во время этой фазы. Легкая степень ТР не оказывает заметного влияния на допплеровский профиль ПВ, в то время как умеренная ТР может вызвать ослабление систолической формы волны. Во время систолы трикуспидальное кольцо также движется к верхушке сердца, как обычно. Однако из-за ТР кровь вытесняется ретроградно в предсердие, НПВ и печень (а также в выходной тракт ПЖ). Это дает уменьшенную или даже ретроградную S-волну [8, 11]. Установлено, что нормальная венозная кривая ПВ становится монофазной у пациентов с циррозом печени или внутрипеченочно-портальной гипертензией. Что описывается, как демпфирование венозной кривой [12]. Sun DD, et al. в своей работе сообщают о двух пациентах из группы ЛАГ, у которых при допплерографии ПВ наблюдалась монофазная допплеровская волна без фазы ретроградного потока. Среди них не было пациентов с циррозом, что было определено с помощью серологического анализа и ультразвукового исследования. Исследователи предположи-

¹ Sakoda S, Mitsunami K, Kinoshita M. Evaluation of hepatic venous flow patterns using a pulsed Doppler technique. J Cardiol. 1990;20(1):193-208. [Japanese].

ли, что монофазная волна отражала повышенную жесткость паренхимы печени вокруг ПВ и сниженную податливость ПВ [9].

Также обнаружена связь между задержкой конечного вдоха и притуплением венозных кривых ПВ. Это притупление может произойти из-за комбинации аспирационного эффекта, улучшающего наполнение ПЖ и, возможно, повышенного внутрибрюшного давления, если пациент непреднамеренно выполняет маневр Вальсальвы [13]. Однако мы предполагаем, что такие ситуации маловероятны, ввиду возможности проследить за актом дыхания пациента во время проведения исследования и при необходимости дать пациенту более четкие инструкции.

В норме кровь по воротной вене течёт с постоянной скоростью в направлении печени, поэтому ПК имеет монофазный или слабопульсирующий характер. При ТР повышенное давление из ПП передаётся ретроградно через печёночные вены в портальную систему, что приводит к характерным изменениям кровотока. Во время систолы желудочков регургитация вызывает снижение портального потока и возникает патологическая пульсация на венозной кривой ПК, а при превышении систолического реверсивного давления над антеградным развивается реверсивное направление потока (рис. 3). Установлено, что эти изменения могут косвенно свидетельствовать о повышении транспеченочного градиента давления, т.е. о застойной портальной гипертензии, обусловленной правожелудочковой недостаточностью, ЛГ и ТР [4].

Согласно полученным данным, венозные кривые портокавального кровотока демонстрировали наибольшую неоднородность у пациентов подгруппы СтЗСТ-ЛАГ, относящихся к категориям промежуточного и высокого риска, также у этих пациентов выявлен больший уровень ЭЖП, чем в группе ИЛАГ. Это явление может быть обусловлено патогенетическими особенностями ССк — редкого заболевания соединительной ткани, для которого характерно сочетание аутоиммунных механизмов с выраженным сосудистыми нарушениями, прогрессирующим фиброзом кожи и внутренних органов и значительной вариабельностью возможных исходов. Точное определение фенотипов ЛГ у пациентов с ССк по-прежнему представляет сложность в клинической практике. Вероятно, это связано с многообразием и возможным переплетением патогенетических механизмов ЛГ при ССк. В частности, развитие ЛГ может быть обусловлено васкулопатией легочных артерий, интерстициальным фиброзом легких, поражением сердца или изменениями, напоминающими венозную окклюзионную болезнь легких. Однако у отдельных пациентов бывает трудно выделить единственный ведущий меха-

низм, поскольку зачастую эти факторы сочетаются в различных пропорциях, формируя клиническую картину заболевания [14].

В клинической практике печень и ее микрососудистая структура не входят в число целей ССк. Тем не менее у пациентов с ССк может редко присутствовать аутоиммунное поражение печени, в основном состоящее из первичного билиарного холангита. В испанском реестре, состоящем из 1572 пациентов с ССк, было зарегистрировано 118 (7,5%) случаев гепато-билиарных расстройств: билиарный холангит был основной причиной более чем в половине случаев, в то время как аутоиммунный гепатит составлял 16% этой группы; и только у 7 пациентов были обнаружены гепато-билиарные аномалии, связанные с самой ССк. Интерес представляют антиэндотелиальные антитела, выявленные у некоторых пациентов с идиопатической портальной гипертензией, которые повреждают эндотелиальные клетки портальных сосудов и создают плотные отложения эластических волокон вокруг периферических разветвлений вен печени. Антиэндотелиальные антитела также были обнаружены у значительного процента пациентов с ССк, что напрямую коррелировало с повреждением сосудов и эндотелия, посредством антителозависимого клеточного апоптоза, который стимулировал микрососуды к высвобождению провоспалительных и профибротических цитокинов [15].

Заключение

Таким образом, сопоставление данных венозных кривых портокавального кровотока и критерии оценки риска у пациентов с ЛАГ, выявило корреляцию между пульсацией ПК, увеличением высоты А-волны КК и степенью риска. Выявленная взаимосвязь представляет значительный клинический интерес, поскольку может служить основанием совершенствования терапевтических подходов и улучшения показателей качества жизни пациентов. К тому же она демонстрируют перспективность использования характеристик портокавального кровотока для неинвазивной оценки повышения ЦВД и транспеченочного градиента у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью для прогнозирования висцеральной дисфункции.

Тем не менее у пациентов подгруппы СтЗСТ-ЛАГ были получены разнородные результаты, что подчеркивает важность проведения дополнительных исследований для создания детализированной классификации степеней венозного застоя с учетом специфики различных подгрупп ЛАГ.

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

Литература/References

- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараши О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Bahi M, Li C, Wang G, Korman BD. Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension: From Bedside to Bench and Back Again. Int J Mol Sci. 2024;25(9):4728. doi:10.3390/ijms25094728.
- Yudkina NN, Volkov AV. Features of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis: literature review. Eurasian Cardio J. 2015;(4):32-9. (In Russ.) Юдкина Н. Н., Волков А. В. Особенности легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной склеродермии: обзор литературы. Евразийский Кардиологический Журнал. 2015;(4):32-9. doi:10.38109/2225-1685-2015-4-32-39.
- McNaughton DA, Abu-Yousef M. Doppler US of the Liver Made Simple. RadioGraphics. 2011;31(1):161-88. doi:10.1148/rg.311105093.
- Beaubien-Soulimy W, Eljaiek R, Fortier A, et al. The Association Between Pulsatile Portal Flow and Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(4):1780-7. doi:10.1053/j.vca.201711030.
- Chazova IE, Martynuk TV, Shmalts AA, et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). Eurasian Cardio J. 2024;(1):6-85. (In Russ.) Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Шмальц А. А. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (2023). Евразийский Кардиологический Журнал. 2024;(1):6-85. doi:10.38109/2225-1685-2024-1-6-85.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 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.
- Dhillon JK, Fong MW, Fong TL. Use of liver stiffness measurements in acute decompensated heart failure: new applications of a non-invasive technique. ESC Heart Fail. 2022;9(5):2800-7. doi:10.1002/ehf2.14038.
- Sun DD, Hou CJ, Yuan LJ, et al. Hemodynamic changes of the middle hepatic vein in patients with pulmonary hypertension using echocardiography. PLoS One. 2015;10(3):e0121408. doi:10.1371/journal.pone.0121408.
- Fadel BM, Husain A, Alassoussi N, et al. Spectral Doppler of the hepatic veins in pulmonary hypertension. Echocardiography. 2015;32(1):170-3. doi:10.1111/echo.12710.
- Scheinfeld MH, Bilali A, Koenigsberg M. Understanding the spectral Doppler waveform of the hepatic veins in health and disease. Radiographics. 2009;29(7):2081-98. doi:10.1148/radiographics.297095715.
- Antil N, Sureka B, Mittal MK, et al. Hepatic Venous Waveform, Splenoportal and Damping Index in Liver Cirrhosis. J Clin Diagn Res. 2016;10(2):TC01-TC05. doi:10.7860/JCDR/2016/15706.7181.
- Koratala A, Romero-González G, Soliman-Aboumarie H, et al. Unlocking the Potential of VExUS in Assessing Venous Congestion. Cardiorenal Med. 2024;14(1):350-74. doi:10.1159/000539469
- Haque A, Kiely DG, Kovacs G, Thompson AAR, Condliffe R. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis. Eur Respir Rev. 2021;30(161):210053. doi:10.1183/16000617.0053-2021.
- Colaci M, Aprile ML, Sambataro D, et al. Systemic Sclerosis and Idiopathic Portal Hypertension. Life. 2022;12(11):1781. doi:10.3390/life12111781.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е. И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russia.



Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких: *status artium* (обзор литературы)

Валиева З.С.¹, Остраух А.В.¹, Мартынюк Т.В.^{1,2}

Концепция хронической тромбоэмболической болезни легких (ХТЭБЛ) появилась в последние годы для описания пациентов со стойкими тромботическими поражениями легочных сосудов при наличии клинических симптомов, но отсутствии легочной гипертензии (ЛГ) в состоянии покоя. В зарубежной литературе ХТЭБЛ является всеобъемлющим термином, объединяющим всех симптомных пациентов с наличием посттромбоэмболического поражения легочных артерий по данным МСКТ-ангиопульмографии и/или наличием дефектов перфузии при вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких при отсутствии вентиляционных дефектов независимо от наличия ЛГ в покое. Российские эксперты сохранили исторический термин хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) для пациентов с ЛГ в покое. В данном обзоре мы рассмотрим ключевые положения о диагностике и лечении больных ХТЭБЛ без ЛГ.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, эргоспирометрия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Валиева З.С. — д.м.н., в.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9041-3604, Остраух А.В.* — ординатор отдела легочной гипертензии и за-

болеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0009-0008-5359-4451, Мартынюк Т.В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0001-8319-3714.

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

БАП — баллонная легочная ангиопластика, ДЛА — давление в легочной артерии, КТ — компьютерная томография, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ЛЭЭ — легочная тромбандартэрэктомия, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭБЛ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЭОС — электрическая ось сердца.

Рукопись получена 01.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Валиева З. С., Остраух А. В., Мартынюк Т. В. Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких: *status artium* (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6455. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6455. EDN: VPWTDH



Chronic thromboembolic pulmonary disease: *status artium* (literature review)

Valieva Z. S.¹, Ostraukh A. V.¹, Martynyuk T. V.^{1,2}

The concept of chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) describes patients with persistent pulmonary thrombosis and symptoms but without pulmonary hypertension (PH) at rest. In the international literature, CTEPD is an all-encompassing term encompassing all symptomatic patients with post-thromboembolic pulmonary artery lesions as demonstrated by computed tomography pulmonary angiography and/or perfusion defects on pulmonary ventilation-perfusion scintigraphy without ventilation defects, regardless of PH at rest. Russian experts have retained the historical term chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) for patients with PH at rest. In this review, we will examine key aspects of the diagnosis and treatment of patients with CTEPD without PH.

Keywords: chronic thromboembolic pulmonary disease, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, pulmonary embolism, ergospirometry.

Relationships and Activities: none.

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Valieva Z. S. ORCID: 0000-0002-9041-3604, Ostraukh A. V.* ORCID: 0009-0008-5359-4451, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0001-8319-3714.

*Corresponding author:
ostraukhanastasiya@gmail.com

Received: 01.07.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Valieva Z. S., Ostraukh A. V., Martynyuk T. V. Chronic thromboembolic pulmonary disease: *status artium* (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6455. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6455. EDN: VPWTDH

Эпидемиология

Точные эпидемиологические данные о распространенности тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в Российской Федерации отсутствуют. Ежегодно в развитых странах Европы и Северной Америки регистрируется от 39 до 115 новых случаев ТЭЛА и 53-115 случаев тромбозов глубоких вен на 100 тыс. взрослого населения [1].

Распространенность остаточного тромбоза через 6 мес. после ТЭЛА составляет от 16% до 69%. Венти-

ляционно-перфузионная сцинтиграфия имеет более высокую чувствительность, чем компьютерная томографическая (КТ) ангиография, для выявления стойкого легочного тромбоза, и поэтому считается методом первой линии в диагностике [2].

Определенная совокупность факторов может способствовать сохранению тромбоза легочной артерии (ЛА). Так, в ряде исследований описаны независимые предикторы остаточного тромбоза после неспровоци-

рованной острой ТЭЛА после 6 мес. лечения антикоагулянтами [3-6], включая возраст старше 65 лет, курение и хронические респираторные заболевания [7, 8]. Повышенные уровни фактора VIII сосудистая обструкция (>25%) при остром эпизоде ТЭЛА также являются предикторами сохранения тромбоза [9, 10].

Несколько исследований показывают, что ряд пациентов сообщают об ухудшении или сохранении исходной одышки в течение периода от 6 мес. до 3 лет после острого эпизода ТЭЛА. По данным Klok F, et al., более трети пациентов сообщают об ухудшении одышки через 3,5 года после острой ТЭЛА, и до 76% из них сообщают о появлении или ухудшении одышки после эпизода ТЭЛА [11]. Sanchez O, et al. [9] обнаружили, что у 30% пациентов наблюдались постоянные дефекты перфузии после ТЭЛА, что было связано с прогрессированием одышки и уменьшением дистанции, пройденной во время теста с 6-минутной ходьбой, а также с увеличением давления в ЛА (ДЛА), оцененного по данным эхокардиографии.

Хроническая тромбоэмболическая болезнь легких (ХТЭБЛ) как звено континуума от ТЭЛА к хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ)?

Спектр последствий ТЭЛА варьируется от стойкого бессимптомного тромбоза ЛА до ХТЭЛГ (рис. 1).

ХТЭЛГ, наиболее серьезное осложнение ТЭЛА, характеризуется обструктивным ремоделированием ЛА вследствие ТЭЛА, сопровождающимся развитием легочной гипертензии (ЛГ). Совокупная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых 2 лет после эпизода симптомной ТЭЛА [3-5]. Хотя и ежегодная заболеваемость ХТЭЛГ неизвестна, некоторые данные по распространенности указывают на то, что это заболевание может возникать у 5 человек на миллион населения в год. При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует исключать другие возможные варианты обструкции ЛА, такие как саркома ЛА, эмболия опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы ЛА.

Однако определение ХТЭЛГ не включает подгруппу пациентов, у которых есть жалобы на одышку при нагрузке и/или функциональные ограничения, которых у них не было до ТЭЛА, и у которых есть остаточный тромбоз, но нормальное ДЛА в состоянии покоя [1]. У этих пациентов облитерация, вызванная постоянным тромбозом, считается причиной легочной сосудистой дисфункции, которая проявляется в первую очередь как непереносимость физических нагрузок [12]. Патофизиологический механизм этой дисфункции, ее клинические и терапевтические последствия, а также факторы риска, определяющие неспособность разрешения тромба, недостаточно изучены и в настоящее время изучаются. Рекомендации ESC/ERS 2022г де-

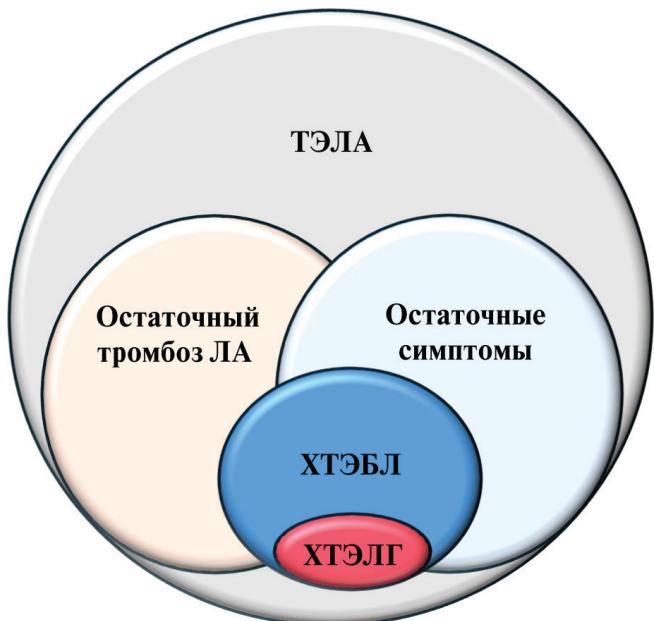


Рис. 1. Спектр осложнений, возникающих после ТЭЛА.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭБЛ — хроническая тромбоэмболическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

кларируют снижение порога для определения ЛГ до среднего давления в ЛА (срДЛА) >20 мм рт.ст. (с легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) >3 ед. Вуда) [13], а это означает, что у пациентов, ранее диагностированных с ХТЭБЛ, теперь может быть диагностирована ХТЭЛГ. В работе Held M, et al. определение ЛГ по уровню срДЛА >20 мм рт.ст. вместо ≥ 25 мм рт.ст. приводит к относительному увеличению частоты диагностики ХТЭЛГ на 23,5%. Также следует отметить, что большая часть литературы по проблеме ХТЭЛГ, включая алгоритмы лечения, основана на предыдущих гемодинамических определениях [14].

В любом случае, у пациентов с ХТЭБЛ наблюдаются симптомы и ограниченная толерантность к физической нагрузке, обусловленные дисфункцией легочных сосудов. Она проявляется во время физических нагрузок, поэтому диагностические тесты, проводимые в состоянии покоя, часто находятся в пределах нормы, поскольку им не хватает чувствительности для выявления легочной венозной эмболии. Однако изменения во время нагрузки у пациентов с ХТЭБЛ достаточно схожи с изменениями, которые наблюдаются у пациентов с ХТЭЛГ [15, 16].

Соответственно, ХТЭБЛ — это состояние, которое возникает в результате персистенции тромбов в легочном сосудистом русле, что приводит к легочной венозной эмболии, которая ограничивает растяжимость легочного сосудистого русла и приводит к неэффективности вентиляции во время физических нагрузок. Таким образом, основанием для диагноза ХТЭБЛ служит, с одной стороны, наличие остаточного тромбоза

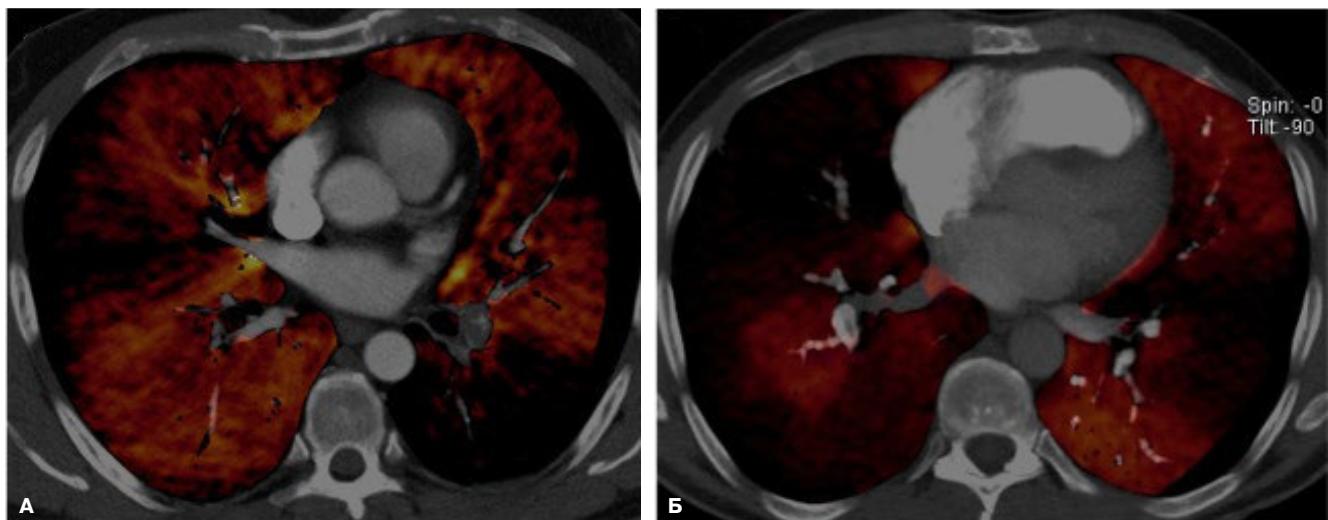


Рис. 2. Субтракционная КТ-ангиопульмография. Перфузионные карты.

Примечание: йодные карты показывают большую степень дефектов перфузии (черные области) при ХТЭЛГ (Б), чем при ХТЭБЛ (А).

в ЛА, и, с другой стороны, должна быть подтверждена дисфункция легочных сосудов в виде неэффективности вентиляции по данным эргоспирометрии [17]. Эргоспирометрия демонстрирует модель сердечно-сосудистого ограничения толерантности к физической нагрузке (снижение пикового потребления O_2 , ранний анаэробный порог, сниженный кислородный пульс), сопровождающуюся признаками неэффективности вентиляции из-за сосудистой облитерации (повышенный наклон VE/VCO_2 , повышенный эквивалент CO_2 и сниженный $PTCO_2$ на анаэробном пороге). При сравнении пациентов с ХТЭЛГ и ХТЭБЛ — у пациентов с ХТЭЛГ наблюдалось повышение срДЛА >20 мм рт.ст. в состоянии покоя, тогда как срДЛА в покое было нормальным у пациентов с ХТЭБЛ. Однако при физической нагрузке срДЛА увеличивалось не-пропорционально сердечному выбросу при ХТЭБЛ. Также наблюдалось небольшое увеличение ЛСС при физической нагрузке вместо снижения, как у здоровых лиц [12]. Это может быть результатом патологической реакции сосудов малого круга кровообращения при физической нагрузке. Из-за хронической тромбоэмбической обструкции не происходит достаточного рекрутирования и расширения легочных сосудов при физической нагрузке, что приводит к повышению ДЛА при увеличении сердечного выброса. Это может быть причиной симптомов при физической нагрузке у таких пациентов.

При частоте возникновения 5,75% в течение 2 лет после ТЭЛА ХТЭБЛ, по-видимому, встречается так же часто, как и ХТЭЛГ с частотой 5,25% [14, 15].

Данные мультиспиральной КТ могут помочь также в проведении дифференциальной диагностики пациентов с ХТЭБЛ и ХТЭЛГ. В работе Capone C, et al. [18] по данным мультиспиральной КТ у пациентов с ХТЭБЛ наблюдалась сосудистая обструкция,

аналогичная таковой у пациентов с ХТЭЛГ, но без КТ-признаков ЛГ, мозаичных участков повышенной плотности легких и с меньшим распространением дефектов перфузии на йодной карте. Не было получено данных о поражении дистального русла у пациентов с ХТЭБЛ, что может быть одной из причин отсутствия ЛГ в покое у этих пациентов (рис. 2).

Более простые методы диагностики также могут быть полезны в дифференциальной диагностике этих двух состояний [19]. Так, в работе Блиновой Е. В. и др. [20] оценивались изменения электрической оси сердца (ЭОС) на вдохе у больных с ХТЭЛГ и ХТЭБЛ. В группе без ЛГ (срДЛА <20 мм рт.ст.) на вдохе во всех случаях происходило отклонение ЭОС правее исходного положения. В группе с ХТЭЛГ в 33 (48%) случаях на вдохе ЭОС смещалась правее исходного положения, а в 36 (52%) случаях — левее. Разница значений ЭОС на свободном дыхании и на вдохе имела достоверные прямые корреляционные связи умеренной силы с ДЛА и ЛСС. Для ответа на вопрос, можно ли с использованием значений ЭОС на свободном дыхании и ее изменений на вдохе разделить подгруппы с наличием и отсутствием ЛГ был проведен ROC-анализ. Результаты анализа показали, что с чувствительностью 62-65% и специфичностью 100% возможно разделение этих подгрупп.

После изменения уровня срДЛА для выявления ЛГ, в литературе до сих пор нет четких критериев для диагностики ХТЭБЛ и его выявления после ТЭЛА. На рисунке 3 представлен адаптированный под современное определение ЛГ, алгоритм наблюдения за пациентами после перенесенной ТЭЛА, для выявления ХТЭБЛ, предложенный Ramírez P, et al. в 2020г [1].

У симптомных пациентов с остаточным тромбозом, предпочтительно выявленным с помощью вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии, следует

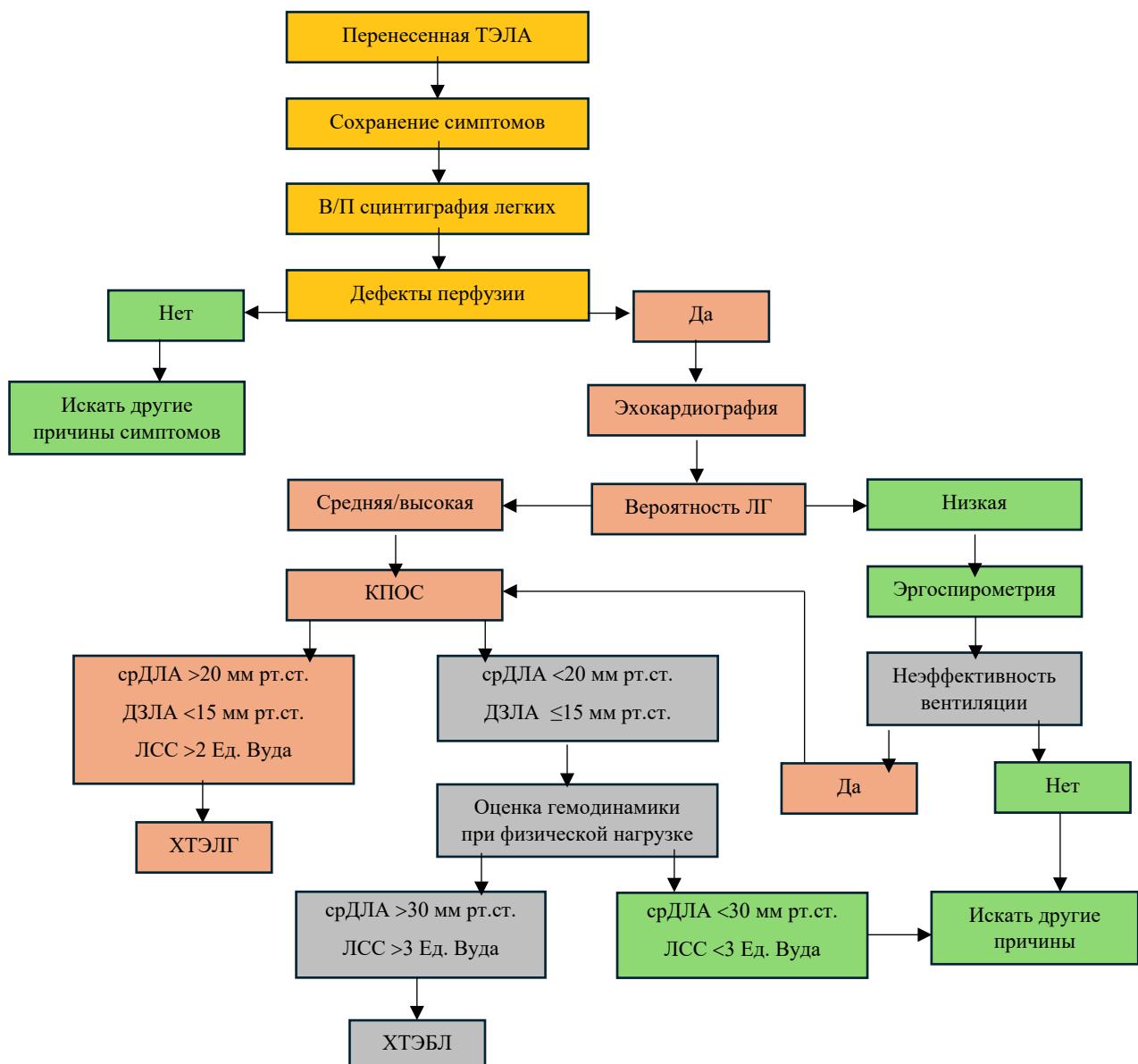


Рис. 3. Алгоритм диагностики ХТЭБЛ.

Сокращения: В/П сцинтиграфия легких — вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ХТЭБЛ — хроническая тромбоэмбологическая болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия.

выполнить эхокардиографию для получения информации о вероятности наличия ЛГ. Если вероятность высокая, следует выполнить катетеризацию правых отделов сердца; если низкая, необходимо провести эргоспирометрию. При выявлении картины ограниченной толерантности сердечно-сосудистой системы к физической нагрузке с критериями неэффективности вентиляции, целесообразно выполнить катетеризацию правых отделов сердца во время нагрузки. Диагноз ХТЭБЛ следует устанавливать в случаях с срДЛА <20 мм рт.ст. в покое или >30 мм рт.ст. наряду с ЛСС >3 ед. Вуда во время физической нагрузки.

Подходы к лечению ХТЭБЛ

Подходы к лечению пациентов с ХТЭБЛ в настоящее время четко не регламентированы. Исключение составляет антикоагулянтная терапия, которую пациенты с ХТЭБЛ должны принимать неопределенно долго, так же как и пациенты с ХТЭЛГ [4, 5, 13].

Остается неясным, являются ли пациенты с ХТЭБЛ отдельной нозологией или у них будет наблюдаться прогрессирование в сторону ХТЭЛГ, и может ли раннее оперативное/эндоваскулярное вмешательство предотвратить это прогрессирование. Однако недавнее исследование [21] проанализировало естественное течение

ХТЭБЛ у 113 пациентов, не обнаружив существенного прогрессирования заболевания в течение медианного периода наблюдения в 37 мес., что позволяет предположить, что быстрое прогрессирование может не быть типичной особенностью в этой группе больных.

Согласно действующим рекомендациям, операция легочной тромбэндартерэктомии (ЛЭЭ) является стандартом лечения пациентов с ХТЭЛГ. Однако у пациентов с ХТЭБЛ данные ограничены. Исследование 2014г, проведенное ЛЭЭ у пациентов с ХТЭБЛ и имплантированным кава-фильтром, продемонстрировало снижение срДЛА с 21 до 18 мм рт.ст., увеличение теста шестиминутной ходьбы с 372 до 421 м, снижение ЛСС со 164 до 128 дин/с² и улучшение функционального класса [22]. Послеоперационные осложнения возникли у 40% пациентов (тампонада сердца, субдуральная гематома и др.). Два пациента умерли после выписки, что привело к смертности 5%. Исследование 2018г с участием 23 пациентов показало схожие результаты и характеристики выживаемости [23].

Баллонная легочная ангиопластика (БАП) ЛА продемонстрировала благоприятные эффекты в улучшении функционального состояния и физической работоспособности у пациентов с ХТЭБЛ в работе Kiko T, et al. [24]. В отличие от предыдущих работ [25-27], здесь была низкая частота осложнений БАП ЛА у пациентов с ХТЭБЛ, что обнадеживает. Однако данное исследование не показало существенных различий в прогнозе пациентов с ХТЭБЛ, которым была проведена и не проведена БАП ЛА. Таким образом, основной целью проведения БАП ЛА для пациентов с ХТЭБЛ может быть облегчение симптомов, а не улучшение прогноза.

Назначение специфической терапии легочной артериальной гипертензии у пациентов с ХТЭБЛ не рекомендовано с учетом отсутствия вовлеченности в патологический процесс дистального легочного русла и отсутствия точки приложения специфической терапии.

Реабилитация может быть полезной для всех симптомных пациентов, перенесших ТЭЛА, в т.ч. и для

пациентов с ХТЭБЛ для повышения переносимости физических нагрузок. К сожалению, большинство исследований не различают пациентов с функциональными нарушениями после ТЭЛА, ХТЭБЛ и ХТЭЛГ, что затрудняет анализ результатов наблюдения. Исследование 27 пациентов (после ТЭЛА, но без ХТЭЛГ) продемонстрировало улучшение по опросникам оценки качества жизни и улучшение функционального состояния, уменьшения симптомов после 12-нед. программы реабилитации [28].

Заключение

Стойкие тромботические поражения после перенесенной ТЭЛА отмечаются у 16-69% больных, по данным литературы. Клинический спектр, связанный с этими поражениями, широк и варьирует от бессимптомного течения с полным функциональным восстановлением до ХТЭЛГ. Термин "ХТЭБЛ" пока не стал отдельной нозологической единицей, он предложен для описания подгруппы пациентов с стойкими тромботическими поражениями, у которых есть симптомы при нагрузке и легочная сосудистая дисфункция, но нет ЛГ в покое.

В плане терапии эксперты сходятся во мнении о необходимости пожизненного приема антикоагулянтной терапии. В отношении ЛЭЭ в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие оценить соотношение риска и пользы для данной группы пациентов, особенно учитывая, что сама операция является достаточно травматичной.

Проведение БАП ЛА должно решаться в индивидуальном порядке для улучшения переносимости физических нагрузок.

Требуются дополнительные исследования для уточнения диагностических критериев, оптимизации стратегий лечения и улучшения долгосрочных результатов.

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

Литература/References

1. Ramírez P, Otero R, Barberà JA. Enfermedad tromboembólica crónica pulmonar. Arch Bronconeumol. 2020;56:314-21. doi:10.1016/j.arbr.2020.03.007.
2. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. Eur Heart J. 2018;39(14):1144-61. doi:10.1093/eurheartj/ehw180.
3. Valieva ZS, Martynuk TV. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from pathogenesis to the choice of treatment tactics. Terapevticheskii arkhiv. 2022;94(7):791-6. (In Russ.) Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: от патогенеза к выбору тактики лечения. Терапевтический архив. 2022;94(7):791-6. doi:10.26442/00403660.2022.07.201741.
4. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараши О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
5. Chazova IE, Martynuk TV, Valieva ZS, et al. Eurasian association of cardiology (EAC) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). Eurasian heart journal. 2021;(1):6-43. (In Russ.) Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С. и др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразийский кардиологический журнал. 2021;(1):6-43. doi:10.38109/2225-1685-2021-1-6-43.
6. Raj L, Robin P, Le Mao R, et al. PADIS-PE Investigators. Predictors for Residual Pulmonary Vascular Obstruction after Unprovoked Pulmonary Embolism: Implications for Clinical Practice-The PADIS-PE Trial. Thromb Haemost. 2019;119(9):1489-97. doi:10.1055/s-0039-1692424.
7. Hvid-Jacobsen K, Fogh J, Nielsen SL, et al. Scintigraphic control of pulmonary embolism. Eur J Nucl Med. 1988;14(2):71-2. doi:10.1007/BF00253444.
8. Tetalman MR, Hoffer PB, Heck LL, et al. Perfusion lung scan in normal volunteers. Radiology. 1973;106(3):593-4. doi:10.1148/106.3.593.
9. Sanchez O, Hellely D, Couchon S, et al. Perfusion defects after pulmonary embolism: risk factors and clinical significance. J Thromb Haemost. 2010;8(6):1248-55. doi:10.1111/j.1538-7836.2010.03844.x.
10. Planquette B, Ferré A, Peron J, et al. Residual pulmonary vascular obstruction and recurrence after acute pulmonary embolism. A single center cohort study. Thromb Res. 2016;148:70-5. doi:10.1016/j.thromres.2016.10.030.

11. Klok FA, Tijmensen JE, Haeck ML, et al. Persistent dyspnea complaints at long-term follow-up after an episode of acute pulmonary embolism: results of a questionnaire. *Eur J Intern Med.* 2008;19(8):625-9. doi:10.1016/j.ejim.2008.02.006.
12. van Kan C, van der Plas MN, Reesink HJ, et al. Hemodynamic and ventilatory responses during exercise in chronic thromboembolic disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(3):763-71. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.05.058.
13. 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 Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-731. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
14. Held M, Pfeuffer-Jovic E, Wilkens H, et al. Frequency and characterization of CTEPH and CTEPD according to the mPAP threshold > 20 mm Hg: Retrospective analysis from data of a prospective PE aftercare program. *Respir Med.* 2023;210:107177. doi:10.1016/j.rmed.2023.107177.
15. McCabe C, Deboeck G, Harvey I, et al. Inefficient exercise gas exchange identifies pulmonary hypertension in chronic thromboembolic obstruction following pulmonary embolism. *Thromb Res.* 2013;132(6):659-65. doi:10.1016/j.thromres.2013.09.032.
16. Cheng CY, Zhang YX, Denas G, et al. Prevalence of antiphospholipid (aPL) antibodies among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med.* 2019;14(4):521-7. doi:10.1007/s11739-018-02021-z.
17. Kim NH, D'Armini AM, Delcroix M, et al. Chronic thromboembolic pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2024;64:2401294. doi:10.1183/13993003.01294-2024.
18. Capone C, Valentini A, Spinillo SL, et al. Radiological differences between chronic thromboembolic pulmonary disease (CTEPD) and chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *European Radiology.* 2021;31(8):6230-8. doi:10.1007/s00330-020-07556-4.
19. Valieva ZS, Martynyuk TV. Ergospirometry in patients with pulmonary hypertension: A teaching aid for students of additional professional education in the specialty of cardiology. National Medical Research Center of Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. Kazan: ООО "Бук", 2025. 44 p. (In Russ.). Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Эргоспирометрия у пациентов с легочной гипертензией: Учебное пособие для слушателей дополнительного профессионального образования по специальностям кардиология. Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Министерства здравоохранения Российской Федерации. Казань: ООО "Бук", 2025. 44 с. ISBN: 978-5-00254-113-3. EDN: VACBQT.
20. Blinova EV, Sakhnova TA, Danilov NM, et al. Changes in the electrical axis of the heart during inspiration in patients with suspected chronic thromboembolic pulmonary disease. *Systemic Hypertension.* 2025;22(1):19-25. (In Russ.). Блинова Е.В., Сахнова Т.А., Данилов Н.М. и др. Изменения электрической оси сердца на вдохе у больных с подозрением на хроническую тромбозмоблическую болезнь легких. Системные гипертензии. 2025;22(1):19-25. doi:10.38109/2075-082X-2025-1-19-25.
21. Reddy SA, Swietlik EM, Robertson L, et al. Natural history of chronic thromboembolic pulmonary disease with no or mild pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2023;42:1275-85. doi:10.1016/j.healun.2023.04.016.
22. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of Pulmonary Endarterectomy in Symptomatic Chronic Thromboembolic Disease. *Eur. Respir. J.* 2014;44:1635-45. doi:10.1183/09031936.00050114.
23. Olgun Yıldızeli Ş, Kepez A, Taş S, et al. Pulmonary Endarterectomy for Chronic Thromboembolic Disease. *Anatol. J. Cardiol.* 2018;19:273-8. doi:10.14744/AnatolJCardiol.2018.37929.
24. Kiko T, Asano R, Endo H, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary disease without pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 2024;14(3):e12409. doi:10.1002/pul2.12409.
25. Brenot P, Jaïs X, Taniguchi Y, et al. French experience of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hyper-tension. *Eur Respir J.* 2019;53(5):1802095. doi:10.1183/13993003.02095-2018.
26. Ogo T, Fukuda T, Tsuji A, et al. Efficacy and safety of balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension guided by cone-beam computed tomography and electrocardiogram-gated area detector computed tomography. *Eur J Radiol.* 2017;89:270-6. doi:10.1016/j.ejrad.2016.12.013.
27. Wiedenroth CB, Deissner H, Adameit MSD, et al. Complications of balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: impact on the outcome. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41(8):1086-94. doi:10.1016/j.healun.2022.05.002.
28. Boon GJAM, Janssen SMJ, Barco S, et al. Efficacy and Safety of a 12-Week Outpatient Pulmonary Rehabilitation Program in Post-PE Syndrome. *Thromb. Res.* 2021;206:66-75. doi:10.1016/j.thromres.2021.08.012.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е.И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russia.



Беременность и легочная артериальная гипертензия: вызовы реальной клинической практики (обзор литературы)

Карелкина Е. В., Моисеева О. М.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) связана с высоким уровнем материнской и неонатальной смертности. Обзор посвящен анализу существующих данных использования ЛАГ-специфической терапии в период беременности. Авторы предлагают оптимальный подход к ведению пациенток с ЛАГ до, во время и после беременности.

Ключевые слова: беременность, легочная артериальная гипертензия, материнская смертность, синдром Эйзенменгера, экстрагенитальная патология.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Карелкина Е. В.* — н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-3655-9709, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, г.н.с., руководитель научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

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

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ВПС — врожденные пороки сердца, ДЛА — давление в легочной артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ПЖ — правый желудочек, РФ — Российская Федерация, СДПЖ — sistолическое давление в правом желудочке, СН — сердечная недостаточность, ТЭО — тромбоэмбolicкие осложнения, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 15.08.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Карелкина Е. В., Моисеева О. М. Беременность и легочная артериальная гипертензия: вызовы реальной клинической практики (обзор литературы). *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6549. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6549. EDN: XOTAOE



Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: challenges of real-world clinical practice (literature review)

Karelkina E. V., Moiseeva O. M.

Pulmonary arterial hypertension (PAH) is associated with high rates of maternal and neonatal mortality. This review analyzes current data on PAH-specific therapy during pregnancy. The authors propose an optimal approach to managing patients with PAH before, during, and after pregnancy.

Karelkina E. V.* ORCID: 0000-0002-3655-9709, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: ekarelkina@mail.ru

Received: 15.08.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Karelkina E. V., Moiseeva O. M. Pregnancy and pulmonary arterial hypertension: challenges of real-world clinical practice (literature review). *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6549. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6549. EDN: XOTAOE

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое заболевание, исторически связанное с высоким уровнем как материнской смертности, достигающей 30–56%, так и неонатальной смертности до 13% [1, 2]. После появления специфической медикаментозной терапии ЛАГ ситуация улучшилась, однако уровень материнской летальности по-прежнему сохранялся высоким [3–5], в связи с чем в рекомендациях Российского общества кардиологов/Европейского общества кардиологов/Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ЛАГ пациенткам с ЛАГ рекомендуется избегать беременности [6]. При этом в последние несколько лет обращает на себя внимание тенденция к снижению материнской смертности этих пациенток до 2,5–5,6% [7–9], что, вероятно,

является результатом не только использования ЛАГ-специфической терапии в период беременности, но и более точного понимания патофизиологических гемодинамических изменений во время беременности у пациенток с ЛАГ, а также результатом совершенствования тактики ведения перинатального периода в рамках современного междисциплинарного подхода.

В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛАГ [4, 5]. В статье мы проанализировали существующие данные и предложили оптимальный, на наш взгляд, подход к ведению пациенток с ЛАГ до, во время и после беременности.

Пациентки со всеми вариантами ЛАГ, в т.ч. с синдромом Эйзенменгера, стратифицируются как IV класс

Ключевые моменты

- Пациенткам с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) беременность не рекомендована. При пролонгации беременности у пациенток с ЛАГ по желанию пациентки необходимо документировать отказ от прерывания беременности.
- ЛАГ-специфическая терапия во время беременности не прерывается, а продолжается/иницируется в модифицированном варианте. Во время беременности обязательна консультация в экспертном центре ЛАГ.
- При ведении беременности должен применяться мультидисциплинарный подход.
- Родоразрешение должно проводиться в специализированном родовспомогательном учреждении 3 уровня. После родоразрешения пациентка должна быть направлена к специалисту по ЛАГ по месту жительства для дальнейшего наблюдения.

Key messages

- Pregnancy is not recommended for patients with pulmonary arterial hypertension (PAH). If pregnancy is prolonged in patients with PAH, refusal of abortion must be documented at the patient's request.
- PAH-specific therapy is not interrupted during pregnancy, but is continued/initiated in a modified form. A consultation with an expert PAH center is mandatory during pregnancy.
- A multidisciplinary approach should be used during pregnancy management.
- Delivery should be performed in a specialized level 3 maternity hospital. After delivery, the patient should be referred to a local PAH specialist for further monitoring.

по модифицированной шкале Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), т.е. по классу наивысшего риска неблагоприятных исходов для матери и плода, с прогнозируемой частотой сердечных событий у матерей 40-100% [10]. Беременность у этих женщин сопровождается развитием сердечно-сосудистых осложнений, таких как нарушения ритма, сердечная недостаточность (СН), легочный гипертензивный криз, венозные тромбоэмболические осложнения (ТЭО), а также акушерскими и фетальными осложнениями, в т.ч. более высокой частотой возникновения выкидышей, внутриутробной гибели плода, задержки внутриутробного развития, преждевременных родов и малого веса плода для гестационного возраста. Поэтому причинам женщинам с ЛАГ традиционно рекомендуется избегать беременности.

В обзоре литературы за период с 1976 по 1996гг, проведенном Weiss BM, et al., уровень материнской смертности при синдроме Эйзенменгера составил 36%, при идиопатической ЛАГ — 30% [11]. В других регистрах до 1990-х годов уровень материнской летальности достигал 50% [12, 13]. В последние годы данные материнской летальности у пациенток с ЛАГ улучшились, и материнская смертность составила ~15-25%, возможно, благодаря ряду факторов: 1) улучшению понимания гемодинамических изменений во время беременности; 2) внедрению междисциплинарного подхода к ведению таких пациенток путем создания мультидисциплинарных бригад, включающих врачей кардиологов, акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, которые обеспечива-

вают квалифицированную помощь женщинам с ЛАГ, планирующим беременность; 3) активному применению медикаментозной ЛАГ-специфической терапии до беременности, во время беременности и после нее; 4) динамическому наблюдению пациенток с ЛАГ, особенно в послеродовом периоде, когда риск осложнений по-прежнему высок; 5) появлению пула пациенток, с ранней диагностированной ЛАГ и, соответственно, начавших лечение на ранних этапах заболевания [9, 14, 15]. Женщины с ЛАГ легкой степени, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС), имеют лучший прогноз в связи с очень низкой материнской смертностью (0,1%) по сравнению с женщинами с ВПС и ЛАГ средней/тяжелой степени, где материнская смертность может достигать 5,7% [16]. Li Q, et al. описали исходы 94 беременностей у женщин с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и сообщили об общей материнской смертности 6,4%, при этом у 35% женщин во время беременности отмечалось развитие симптомов СН, а 10,6% перенесли легочный гипертензивный криз [14]. Международный регистр беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ROPAC) показал, что уровень материнской смертности через 6 мес. наблюдения после родов значительно различался в трех группах: 0% при "легкой" ЛАГ с систолическим давлением в правом желудочке (СДПЖ) 30-50 мм рт.ст., 0% при "умеренной" ЛАГ (СДПЖ 50-70 мм рт.ст.) и 25% при "тяжелой" ЛАГ (СДПЖ >70 мм рт.ст.) [17]. Low TT, et al. в систематическом обзоре литературы за 2008-2018гг сообщали об общей материнской смертности 12% при ЛАГ во время беременности и более высокой смертности при идиопатической ЛАГ (20%) [15]. Что касается неонатальных потерь — по данным литературы, более благоприятный исход для плода отмечается у женщин с сатурацией кислорода >90%, частота

Таблица 1

Модифицированная классификация ВОЗ (мВОЗ) по оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений для матери и плода у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией

Класс риска мВОЗ	Частота сердечно-сосудистых материнских осложнений, %	Риск беременности в связи с медицинским состоянием
мВОЗ I	2,5-5%	Не выявлено повышения уровня материнской летальности по сравнению с популяционным. Отсутствие/слабое повышение риска развития ССО
мВОЗ II	5,7-10,5%	Небольшой риск материнской летальности или умеренное увеличение риска развития ССО
мВОЗ II-III*	10-19%	Промежуточно повышенный риск развития материнской летальности или умеренный или выраженный риск развития ССО
мВОЗ III	19-27%	Значительный риск материнской летальности или развития ССО. Требуется консультации специалистов. В случае беременности — наблюдение мультидисциплинарной командой в течение беременности, родов и послеродового периода
мВОЗ IV	40-100%	Чрезвычайно высокий риск развития материнской смертности или ССО. Беременность противопоказана. При наступлении беременности обсуждается ее прерывание. Если беременность пролонгируется — наблюдение как при классе III

Примечание: * — данный класс выделен в рекомендациях Европейского общества кардиологов "Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности" (2018) [10], в национальных рекомендациях МЗ РФ 2018г [20] данный класс отсутствует и пациенты распределяются между II и III классами.

Сокращение: ССО — сердечно-сосудистые осложнения.

потери плода при этом уровне сатурации достигает 10%. У женщин с уровнем сатурации <85% частота живорождений составляет ~12% [12].

В регистре ROPAC материнская смертность пациенток с ЛАГ составила 3,3% в течение одной недели после родов и еще 2,6% в течение 6 мес. после родов. Симптомы СН отмечались у 27% женщин с ЛАГ. При этом самый высокий уровень летальности наблюдался в группе идиопатической ЛАГ (43%; 3 из 7), в 14,3% произошли преждевременные роды, доля задержки роста плода составила до 33% [17]. При анализе результатов с учетом уровня СДПЖ показано, что исходы для матери и плода были хуже у пациенток с более высоким уровнем СДПЖ, а наиболее высокая материнская смертность регистрировалась в группе идиопатической ЛАГ. Оценивая эти результаты, необходимо также принимать во внимание тот факт, что несмотря на то, что исследование ROPAC было одним из крупнейших в популяции беременных женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями, число пациенток в некоторых подгруппах, включая идиопатическую ЛАГ (n=7) и ЛАГ по другим причинам (n=4), было относительно небольшим.

В другом исследовании, посвященном ЛАГ и беременности, Zwicke DL, et al. сообщили о 186 случаях беременности у 170 женщин с ЛАГ: идиопатическая ЛАГ — 45% (n=77), ассоциированная с корригированными ВПС — 25% (n=42), с заболеваниями соединительной ткани — 12% (n=21), семейная ЛАГ — 11% (n=20), ЛАГ, связанная с приемом лекарственных препаратов — 2,9% (n=5) и хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия — 3,5% (n=6) [18]. Примечательно, что в этой группе не было случаев летального исхода в течение 18 мес. после беремен-

ности, особенно с учетом того, что прерывание беременности рассматривалось только в качестве крайней меры. Эти результаты были достигнуты с помощью персонализированного подхода к каждому случаю, с ранней стратификацией риска и использованием современной медикаментозной ЛАГ-специфической терапии (в частности, внутривенного простаглиана). Из других особенностей следует отметить пристальное внимание к функции правого желудочка (ПЖ) и раннее вмешательство при появлении признаков его дисфункции. Для пациенток с прогрессирующей дисфункцией ПЖ проводилось родоразрешение до 36 нед. беременности или раньше. Родоразрешение рекомендовалось вести через естественные родовые пути, оперативное родоразрешение (кесарево сечение) — рассматривалось только по акушерским показаниям. В целом 81% матерей были родоразрешены естественным путем, 19% — оперативно, из них у 4 женщин — экстренное кесарево сечение [18].

В Российской Федерации (РФ) в трехлетнем наблюдательном исследовании, проведённом в российском специализированном перинатальном центре Зб уровня, согласно Irtyuga O, et al., материнская смертность наблюдалась исключительно у женщин с умеренной и тяжелой степенью заболевания (особенно в первой группе ВОЗ и с III-IV классом по NYHA) и достигала 25-56% при значительном повышении давления в легочной артерии (ДЛА), несмотря на применение ЛАГ-специфической терапии. Авторы подчеркивают, что беременность при выраженной легочной гипертензии по-прежнему сопряжена с крайне высоким риском летального исхода и требует ранней диагностики, специализированного ведения и индивидуализированного подхода к терапии [19].

Стратификация риска у беременных с ЛАГ

До сих пор в мире не разработаны специальные шкалы стратификации риска у беременных с ЛАГ, в связи с чем кардиологи продолжают использовать шкалы и калькуляторы, применяющиеся для оценки прогноза заболевания у небеременных пациентов с этим заболеванием [9]. В акушерской кардиологии при оценке риска развития сердечно-сосудистых осложнений во время беременности активно применяется модифицированная шкала ВОЗ [10] (табл. 1), которая относит беременных с ЛАГ к IV классу, имеющим самый высокий риск развития неблагоприятного исхода, с прогнозируемой частотой сердечных событий у матерей 40-100% [10]. Поэтому согласно этой шкале, беременность этим пациенткам противопоказана, причем не имеет значение какой функциональный класс ЛАГ был у пациентки исходно [9, 10]. В Национальных рекомендациях РФ по ведению беременности у женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями (2018г), критерием, являющимся противопоказанием к беременности, определен уровень расчетного систолического ДЛА ≥ 50 мм рт.ст. по данным эхокардиографии (ЭхоКГ). Пациентки, у которых расчетное систолическое ДЛА превышает этот предел, имеют медицинские показания к прерыванию беременности, учитывая высокий риск прогрессирования ЛАГ на ее фоне [20].

Данные международного регистра ROPAC показали, что в группе беременных с ЛАГ с самым низким СДПЖ были отмечены наилучшие результаты в отношении материнской смертности (см. выше). Katsuragi S, et al. [21] оценивали уровень ДЛА до или в начале беременности в качестве прогностического фактора исхода беременности у женщин с ЛАГ. Авторы выделили "легкую" и "тяжелую" формы ЛАГ на сроке гестации до 14 нед., причем "легкая" форма определялась ими как уровень систолического ДЛА ≤ 40 мм рт.ст. при катетеризации правых камер сердца, а "тяжелая" форма — уровень систолического ДЛА > 40 мм рт.ст. при инвазивной оценке или уровень расчетного систолического ДЛА > 50 мм рт.ст. по данным трансторакальной ЭхоКГ [21]. Таким образом, в соответствии с этим разделением в исследование включено 10 пациенток с "легкой" и 14 с "тяжелой" ЛАГ, у пациенток с "тяжелой" формой заболевания отмечалось более раннее родоразрешение, чаще рождались дети с малым весом для гестационного возраста, наблюдалось более выраженное ухудшение функционального класса хронической СН (12 из 14 vs 1 из 10) и был единственный случай материнской летальности. Несмотря на это, в систематическом обзоре, сравнивающем данные материнской летальности за период 1978-1996гг с данными за период 1997-2007гг, показано, что в период 1997-2007гг уровень материнской летальности был ниже (38% vs 25%). Общая материнская смертность снизилась во всех группах ЛАГ: с 30% до 17% при идиопатической ЛАГ, с 36% до

28% при ЛАГ, ассоциированной с ВПС [22]. В работе Zwicker DL, et al. высказано предположение, что материнские исходы могут быть гораздо лучше, чем сообщалось до настоящего времени, но в исследований не приводятся подробные сведения о тяжести ЛАГ, что затрудняет интеграцию данных в существующие шкалы оценки риска [18]. Таким образом, только с помощью более крупных исследований, включающих тщательно отобранных и хорошо охарактеризованных пациенток, станет ясно, какие прогностические факторы имеют значение во время беременности и, что, вероятно, более важно, какие вмешательства могут минимизировать риск неблагоприятного материнского исхода. До тех пор на основании рекомендаций Российского общества кардиологов/Европейского общества кардиологов/Европейского респираторного общества по диагностике и лечению ЛАГ видится целесообразным деление беременных или планирующих беременность пациенток с ЛАГ на группы низкого риска: смертность $< 5\%$ в течение 1 года; среднего риска: смертность 5-20% в течение 1 года; и высокого риска: смертность $> 20\%$ в течение 1 года. Выявление пациенток с наибольшим риском развития сердечно-сосудистых осложнений и материнской летальности позволит выработать персонифицированную тактику ведения пациенток, рассмотреть раннюю эскалацию ЛАГ-специфической терапии и более ранние сроки родоразрешения для улучшения материнских и перинатальных исходов [9].

Тактика ведения беременности у пациенток с ЛАГ: прегравидарное консультирование

Невозможно переоценить важность консультирования пациенток с ЛАГ кардиологом и ЛАГ-специалистом на этапе до зачатия. Женщины репродуктивного возраста с ЛАГ должны быть вовремя и четко проинформированы о рисках, связанных с беременностью, еще на этапе диагностики их заболевания, а также при последующем наблюдении [23]. На первой консультации в рамках обсуждении перспектив беременности у пациентки с ЛАГ необходимо оценить, насколько оптимально проводилось лечение ЛАГ, провести стратификацию риска согласно существующим шкалам, с обязательной оценкой функционального класса ВОЗ, теста с 6-минутной ходьбой, оценкой уровня N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP), что позволит классифицировать пациентку как низкого, среднего или высокого риска [6]. Женщины с плохо контролируемым заболеванием, о чем свидетельствует профиль среднего или высокого риска и признаки дисфункции ПЖ, подвержены наиболее высокому риску неблагоприятных исходов; в случае беременности именно у этой категории пациенток необходимо более настойчиво рассматривать возможность раннего прерывания беременности, а также обсуждать возможности альтернативного материнства (усынов-

Таблица 2

Безопасность препаратов для лечения ЛАГ при беременности и кормлении грудью

Медикаментозная терапия		Беременность	Лактация	Рекомендации
Блокаторы кальциевых каналов		Амлодипин		Продолжать лечение у пациентов с ЛАГ, уже получавших лечение ранее Препарат первого выбора при ЛАГ с положительной вазореактивностью
иФДЭ5	Силденафил Тадалафил			Продолжить лечение у пациентов с уже диагностированной ЛАГ Первый выбор для пациентов с впервые диагностированной ЛАГ
Препараты простатициклина		Илопрост (ингаляционный) Эпопростенол* (в/в)		— Продолжать лечение у пациентов с существующей ЛАГ — Ингаляционные аналоги простатициклина являются предпочтительной дополнительной терапией к иФДЭ5 при беременности — При декомпенсации ЛАГ использовать эпопростенол
АРЭ		Амбризентан Бозентан Мацентан		— Перейти на иФДЭ5 для монотерапии — Перейти на ингаляционные или пероральные аналоги простатициклина для случаев двойной терапии, если уже принимается иФДЭ5 — Возможная тератогенность
сРГЦ	Риоцигутат			— Переход на иФДЭ5 — Потенциальная тератогенность
Оксид азота				— При декомпенсации ЛАГ
Петлевые диуретики	Фуросемид			— Осторожно применять во время беременности, использование только у пациенток с клиническими признаками застойных явлений (может вызвать маловодие и увеличить риск электролитного дисбаланса у плода) — В высоких дозах может угнетать лактацию
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Спиронолактон			Спиронолактон вызывает феминизацию плода (антиандrogenное действие)

Примечание: * — не зарегистрирован и не доступен в РФ.

- Использовать с осторожностью (доступные данные ограничены)
- Считается безопасным
- Противопоказано

Сокращения: АРЭ — антагонисты эндотелиновых рецепторов, в/в — внутривенно, иФДЭ5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, сРГЦ — стимулятор растворимой гуанилатциклазы.

ление, суррогатную мать), к общению с пациенткой рекомендуется привлечение психологов. Пациенткам с хорошо контролируемым заболеванием, низким профилем риска и нормальной или почти нормальной гемодинамикой в покое, планирующим беременность, рекомендуется персонифицированный подход и совместное принятие решения. Согласно актуальной нормативно-правовой базе РФ, в настоящее время врач не может дать заключение об отсутствии медицинских противопоказаний к планированию беременности, и, соответственно, об отсутствии противопоказаний к проведению процедуры экстракорпорального оплодотворения¹. Если женщина настойчива в своем желании планировать беременность, необходимо обсудить с ней возможную модификацию ЛАГ-специфической терапии, включающую в себя замену

некоторых лекарственных средств, обладающих тератогенным действием, на препараты, безопасные для беременности, перечисленные в таблице 2, при этом необходимо оценить изменение клинического состояния пациентки на фоне замены терапии в динамике. В работе Zwicke DL, et al. рекомендуется применение внутривенного простатициклина (не зарегистрирован в РФ) у женщин с плохо контролируемым заболеванием, при применении которого сообщается об отсутствии летальных исходов [18]. Также необходима коррекция сопутствующей патологии, которая может повлиять на течение основного заболевания (например, коррекция анемии или железодефицитных состояний). Вопрос доверия пациента врачу важен для сохранения максимальной приверженности пациентки к наблюдению и лечению во время беременности и может повлиять на исход беременности. Пациенткам с подтвержденной или предполагаемой наследственной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с ВПС, следует рекомендовать консультацию генетика, для оценки перспектив передачи заболевания потомству [24].

¹ Приказ Минздрава России от 20 октября 2020г № 1130н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология" [Электронный ресурс]. Официальный интернет-портал правовой информации. 2020. Режим доступа: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/view/0001202011130037>.

Тактика ведения беременности у пациенток с ЛАГ

Современный подход не рекомендует беременность пациенткам с ЛАГ, однако в реальной клинической практике такие пациентки не редкость, к примеру по данным Bedard E, et al., идиопатическая ЛАГ впервые диагностируется во время беременности в 55% случаев, в то время как среди беременных с ВПС и ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями, процент ниже и составляет 20-24% [22]. Также всегда будут пациентки, имеющие установленный диагноз ЛАГ и осознанно принимающие решение о планировании/пролонгации желанной беременности.

Как только беременность диагностирована, необходимо выполнить полное обследование для оценки риска пролонгации беременности, и у беременной женщины всегда встает вопрос о его объеме. Для первичного выявления легочной гипертензии у беременных целесообразно использовать трансторакальную ЭхоКГ. Этот метод ценится за свою безопасность и надежность, а также за высокую точность в оценке легочного давления, что подтверждают клинические исследования последних лет [23]. Дополнительно возможно использование модифицированных ультразвуковых методик по показаниям, например, чреспищеводная ЭхоКГ. Наличие беременности может существенно усложнить реализацию стандартного алгоритма диагностики, однако многие авторы сходятся во мнении, что у беременных с *de novo* выявленной ЛГ необходимо следовать стандартному диагностическому алгоритму, включая выполнение катетеризации правых камер сердца с поведением вазореактивного теста (по показаниям) в условиях экспертного центра [6, 10, 20, 25, 26]. При наличии жизненных показаний беременность не является препятствием для использования лучевых методов обследования, если польза для матери превышает возможный риск для плода. Возможно выполнение мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки с внутривенным болясным контрастированием легочной артерии, например для исключения тромбоэмболии легочной артерии. Современные технологии позволяют выполнять исследование с низкой лучевой нагрузкой и защитой живота (0,01-0,66 мГр), при необходимости допускается выполнение перфузационной сцинтиграфии легких [6]. Радиологические исследования при дозах <50 мГр считаются безопасными [27]. Расчетные фетальные/материнские эффективные дозы при таких процедурах, как рентгенография грудной клетки (до 0,10 мГр), МСКТ без контраста (до 7 мГр) и ангиопульмография (1,5-7,0 мГр), не представляют существенного риска ни для плода, ни для матери [27].

Согласно модифицированной классификации ВОЗ, беременные с ЛАГ относятся к IV классу риска, при которой беременность противопоказана. Прерывание беременности следует рассматривать у всех пациенток

с ЛАГ, особенно если пациентка находится в группе среднего или высокого риска. Согласно существующей нормативно-правовой базе РФ, пациентке с ЛАГ должно быть предложено искусственное прерывание беременности либо досрочное родоразрешение (в зависимости от срока беременности)¹.

Прерывание беременности

При согласии пациентки прерывание беременности выполняется на сроке до 22 недели гестации в условиях многопрофильного стационара [20, 25], оптимальным сроком является 10±3 нед. беременности [10, 20, 25]. Если беременность прерывается на сроке >22 нед., то согласно нормативно-правовой базе это считается родами, а ребенку должно быть оказана медицинская помощь в полном объеме. При этом, если оценивать риск развития осложнений от прерывания беременности, то он будет сопоставим с риском досрочного родоразрешения на 32-34-й нед. гестации [6, 23]. Медикаментозные и хирургические методы прерывания беременности одинаково эффективны и сопоставимы по частоте развития серьезных осложнений. Хирургическое прерывание беременности в первом триместре является безопасным вариантом, но сопряжено с риском общей анестезии. Медикаментозное прерывание целесообразно рассматривать до 9-й нед. гестации с использованием низких доз синтетического простагландина мизопростола, структурно родственного простагландину Е1 [10, 20, 25, 28]. Этот препарат может снижать системное сосудистое сопротивление и артериальное давление и повышать частоту сердечных сокращений, что может оказать серьезное влияние на женщин с ЛАГ. Тем не менее есть публикация, где описано 6 плановых прерываний беременности без осложнений у женщин с ЛАГ в первом триместре [29]. Пациентка должна быть обсуждена мультидисциплинарной командой с последующей рекомендацией доступных методов контрацепции.

Пролонгация беременности

Женщины, решившие продолжить беременность несмотря на диагноз ЛАГ, должны находиться под наблюдением специалистов разных профилей, аналогично пациенткам третьего класса риска по шкале ВОЗ [6, 10, 20]. В РФ в случае наступления беременности необходимо информировать пациентку о высоком риске развития серьезных осложнений вплоть до летального исхода как для матери, так и для плода. В случае, если женщина принимает решение о пролонгации беременности, необходимо документально оформить информированный отказ от прерывания беременности.

До сих пор отсутствует общепринятый врачебный подход к терапии легочной гипертензии у беременных — этому препятствуют как этические ограничения, так и недостаточность крупных контролируемых исследований. Вследствие этого применяются

рекомендации, основанные на опыте специалистов и клинических наблюдениях, и им свойственен низкий уровень доказательности [6, 10, 20, 30]. В РФ пациентки с ЛАГ ведутся как беременные с экстрагенитальной патологией высокого риска, и, согласно актуальной версии приказа Минздрава России о порядке маршрутизации таких пациентов, направляются врачом акушером-гинекологом женской консультации в специализированные медицинские родовспомогательные учреждения 3 уровня, а также консультируются в экспертных центрах ЛАГ, в т.ч. посредством телемедицинских консультаций¹.

Ведение беременной с ЛАГ осуществляется мультидисциплинарной командой, в которую входят кардиологи, акушеры-гинекологи, анестезиологи-реаниматологи, специалисты по ЛАГ из экспертного центра и, при необходимости, врачи других профилей. При первом визите проводится комплексная оценка состояния: проверяется переносимость физической нагрузки (6-минутный тест ходьбы), уровень насыщения крови кислородом (по газам артериальной крови или с помощью пульсоксиметрии), выполняется трансторакальная ЭхоКГ для оценки функции ПЖ, а также определяется уровень NT-прогБНР в сыворотке крови — эти данные необходимы для оценки риска и выбора дальнейшей тактики, сроков и метода родоразрешения. В связи с повышенным риском гемодинамических осложнений в РФ во втором и третьем триместрах обязательны плановые госпитализации в профильные клиники, имеющие опыт ведения беременных с ЛАГ и соответствующие отделения кардиологии и гинекологии. После выписки из стационара беременная продолжает наблюдаться амбулаторно, а для родоразрешения госпитализируется в специализированный перинатальный центр III уровня [4, 5, 10, 11]. Плановый осмотр беременной кардиологом в динамике выполняется с частотой 1 раз в 2-4 нед., а в III триместре — еженедельно [1, 4, 5, 10, 11]. Рекомендовано проведение трансторакальной ЭхоКГ каждые 4 нед., контроль таких лабораторных показателей, как NT-прогБНР, альбумин, ферритин, клинический анализ крови [10, 11, 31]. При ухудшении клинического состояния — усилении одышки, признаках гипоксии, аритмии, симптомах правожелудочковой недостаточности, головокружении или обмороках — на любом сроке беременности необходима экстренная госпитализация в специализированный центр.

Медикаментозная терапия во время беременности

Лекарственная терапия легочной гипертензии должна быть адаптирована с учетом индивидуального профиля безопасности для матери и плода и согласована мультидисциплинарной командой [6, 25]. В таблице 2 приведены лекарственные препараты, использующиеся у беременных и лактирующих с ЛАГ. Пациенты могут продолжать прием ингибиторов

фосфодиэстеразы-5, блокаторов кальциевых каналов и илопрост, если они принимали их ранее, препараты класса антагонистов эндотелиновых рецепторов и риоцигуат следует отменить во время беременности [6, 25, 32, 33]. Селексипаг (пероральный селективный агонист IP-рецепторов из группы простаноидов) рекомендуется отменить при наступлении беременности ввиду ограниченности данных о его безопасности. Монотерапия силденафилом возможна у пациенток с сохранной функцией ПЖ и гемодинамикой малого круга кровообращения, близкой к нормальной, при условии тщательного мониторирования состояния, функции ПЖ и газового состава крови. В остальных случаях рекомендована комбинированная терапия силденафила с простаноидами. В РФ из группы простаноидов возможно применение только ингаляционного препарата илопрост, внутривенные простаноиды, к сожалению, не зарегистрированы в РФ. При родоразрешении и в послеродовом периоде у всех пациенток с ЛАГ высокого функционального класса используют оксид азота, реже илопрост [6]. При снижении парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) ниже 8 кПа (60 мм рт.ст.) показано проведение оксигенотерапии с целью коррекции гипоксемии. Во время беременности возможно применение петлевых диуретиков, препарат выбора — фуросемид, а использование спиронолактона возможно только при лактации. В качестве профилактики венозных ТЭО рекомендовано использование низкомолекулярных гепаринов [27].

Родоразрешение

В настоящее время в мире нет единого подхода в отношении способа и сроков родоразрешения беременных с ЛАГ. Родоразрешение должно планироваться в экспертных центрах с прямым доступом к отделениям интенсивной терапии, возможностью осуществления ЭКМО, наличием мультидисциплинарной бригады, в которую включен ЛАГ-специалист [10, 20]. В РФ такими учреждениями являются родовспомогательные учреждения 3 уровня. Сроки родов определяются индивидуально с учетом следующих факторов: срок гестации, оценка состояния матери и плода, любые осложнения ЛАГ у матери. Подробный план родоразрешения, определяющий оптимальный способ и сроки родоразрешения, разрабатывается мультидисциплинарной бригадой. По данным литературы во многих специализированных центрах пациентки родоразрешаются досрочно в плановом порядке на 34–36-й нед. гестации (чтобы избежать неожиданных родов), при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения определен как 32 нед. гестации, но в зависимости от клинической ситуации родоразрешение может быть проведено и на более ранних сроках, максимальный срок пролонгации беременности обсуждается как 38 нед. [11, 34]. В РФ при гемодинамической стабильности пациентки и отсут-

ствии отрицательной динамики есть опыт пролонгации беременности до минимально доношенного срока (37 нед.) с последующим плановым родоразрешением [33]. У гемодинамически стабильных пациенток низкого риска обсуждается предпочтение родов через естественные родовые пути, с эпидуральной анестезией или низкодозированной комбинированной спинально-эпидуральной анестезией и укорочением второго периода родов, что, как правило, ассоциировано с меньшей потерей крови, снижением риска инфекционных осложнений, меньшим риском развития ТЭО и менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением, которое в прошлом предпочитали из-за более быстрой и контролируемой продолжительности родов [11, 34-36]. Вопрос оптимального метода родоразрешения у пациенток с ЛАГ по-прежнему остаётся предметом научной дискуссии. Тем не менее в соответствии с мнением большинства экспертов, при наличии III функционального класса по классификации ВОЗ и выше, а также при синдроме Эйзенменгера, предпочтительным считается оперативное родоразрешение с применением регионарной анестезии, при этом рекомендуется по возможности избегать использования общей анестезии [10, 20, 37]. Показатели летальности у женщин с успешными родами через естественные родовые пути были сопоставимы с показателями у женщин с плановым кесаревым сечением (5% vs 9-10%) [35], при этом отмечается увеличение уровня летальности 33%, при возникновении во время родоразрешения показаний к экстренному кесареву сечению [5]. Регистр ROPAC сообщает о частоте кесарева сечения 71% с частотой преждевременных родов 49% у женщин с ЛАГ (n=45) [30]. Вагинальные роды сопровождаются повторяющимися маневрами Вальсальвы, которые вызывают повышение внутригрудного давления, приводящее к снижению венозного возврата, что может привести к снижению сердечного выброса у женщин с ЛАГ. Zwicke DL, et al. описали успешное обучение женщин тужиться с помощью мышц живота без использования техники Вальсальвы [18]. Вазовагальные реакции, вызванные родами, могут снижать венозный возврат и приводить к сердечно-легочной недостаточности, болевой синдром также может провоцировать развитие гемодинамической нестабильности за счет увеличения частоты сердечных сокращений и тонуса системных и легочных сосудов. Комплекс общих мероприятий в период родоразрешения включает адекватное купирование болевого синдрома и уровня тревожности, а также профилактику гиповолемии и гипоксемии.

Послеродовый период

У пациенток с ЛАГ самый высокий риск материнской летальности наблюдался в течение 0-4 дней после родов, а большинство случаев материнской летальности случилось в течение 2 нед. после родов [15, 37].

Это подчеркивает важность бдительного ведения таких пациенток в отделении интенсивной терапии в послеродовом периоде в течение более длительного, чем обычно, времени и даже рассмотрения возможности раннего усиления медикаментозной терапии после родов, использование диуретической терапии с постепенной отменой внутривенных инотропных препаратов и легочных вазодилататоров. Zwicke DL, et al. рекомендуют вести мониторинг гидробаланса и использование фуросемида в течение первых 72 ч для поддержания отрицательного гидробаланса, стремясь к потере 2 л к 24 ч, 4 л к 48 ч и 6-7 л к 72 ч [18]. После родоразрешения рекомендуется возобновление оптимальной медикаментозной терапии, которая прерывалась/модифицировалась на время беременности: ЛАГ-специфической терапии и терапии хронической СН [38]. Согласно акушерскому протоколу РФ у пациенток с ЛАГ рекомендована профилактика венозных ТЭО в течение 6 нед. послеродового периода при отсутствии показаний к назначению терапевтических доз антикоагулянтов [30, 39]. Такой же точки зрения придерживаются многие авторы работ, посвященных исследованию ЛАГ в сочетании с беременностью, варьируя сроки от 10 дней до 6 нед.² [11, 34]. Возможность сохранения лактации активно обсуждается в литературе, в настоящее время есть данные о безопасности грудного вскармливания при приеме ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа и блокаторов кальциевых каналов, антагонисты эндотелиновых рецепторов противопоказаны, а риоцигуат и аналоги простатиклина не изучены [40], однако в случаях наличия выраженных симптомов СН, а также необходимости возобновления приема антагонистов эндотелиновых рецепторов, все авторы единодушно рекомендуют подавление лактации [11, 25, 33, 34]. В нашей стране в послеродовом периоде пациенткам с ЛАГ часто рекомендуется отказ от лактации для предотвращения перегрузки сердечно-сосудистой системы и возможности возобновления специфической терапии в полном объеме. В РФ согласно действующим клиническим рекомендациям пациенткам с ЛАГ рекомендовано подавление лактации [25, 33]. После родов должен быть решен вопрос дальнейшей контрацепции [31]. На этом этапе должны выполняться диагностические процедуры, отложенные на этапе беременности (чрезвенозная катетеризация правых камер сердца, МСКТ органов грудной клетки с контрастом и т.д.), проводится стратификации класса риска и определение объема ЛАГ-специфической терапии [10, 20]. Пациентки нуждаются в динамическом стационарном наблюдении мультидисциплинарной командой, включающей ЛАГ-специалиста, от нескольких дней до нескольких недель в зависимости

² Al-Sabbak, Muhsin. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. Green top Guideline No. 37a. 2017.

от состояния и в первую очередь от наличия или отсутствия клинических проявлений дисфункции ПЖ. После выписки пациентка должна быть направлена в короткие сроки к ЛАГ-специалисту и кардиологу по месту жительства [34]. Необходимость более длительного наблюдения в стационаре, а затем на этапе амбулаторной помощи обусловлена высокими рисками летальности, сохраняющимися на этом уровне до 1 года после родоразрешения, а также вероятной потребностью в эскалации ЛАГ-специфической терапии [11, 15, 37].

Контрацепция

Женщинам с ЛАГ рекомендовано избегать эстрогенсодержащих контрацептивов в связи с риском ТЭО [6]. Систематический обзор и метаанализ, проведенные Low TT, et al., показали, что нет связи между ТЭО и препаратами, содержащими только прогестерон (относительный риск 0,90 (0,57-1,45)) или прогестиновыми внутриматочными устройствами (относительный риск 0,61 (0,24-1,53)) [40], в связи с чем наиболее безопасными и эффективными формами контрацепции являются внутриматочные контрацептивные средства (прогестерон-выделяющие или медные спирали) или прогестерон-выделяющие имплантаты. При выборе внутриматочных устройств, гормональные (выделяющиелевоноргестрел) внутриматочные системы предпочтительнее медных внутриматочных контрацептивных устройств из-за эффекта уменьшения длительности менструального кровотечения, а их имплантацию следует выполнять в экспертом центре из-за риска развития вазовагального синкопального состояния во время процедуры. Также необходимо учитывать, что прием бозентана, индуктора цитохрома P450, может снизить эффективность внутриматочных систем. Лапароскопическая стерилизация (постоянная контрацепция) под общей анестезией сопряжена с серьезным риском и не рекомендуется в качестве рутинной процедуры при ЛАГ [40], однако при оперативном родоразрешении следует рассмотреть

возможность хирургической стерилизации в виде перевязки маточных труб. Возможно обсуждение выполнения вазэктомии у мужчины-партнера. Барьерные методы, такие как презервативы и диафрагмы, являются негормональными вариантами и не влияют на сердечно-сосудистую систему, однако они имеют более высокий показатель неудач по сравнению с вышеуказанными методами контрацепции. В целом при выборе метода контрацепции следует отдавать приоритет безопасности и предпочтениям пациентки, минимизируя сердечно-сосудистые риски [41, 42].

Заключение

Благодаря улучшению доступа к диагностике, раннему обращению к врачам и ЛАГ специалистам, своевременному началу оптимальной ЛАГ-специфической терапии, а также оптимизации оказания акушерской помощи, уровень материнской летальности, связанный с ЛАГ при беременности, значительно снизился, оставаясь при этом по прежнему высоким, в связи с чем на современном этапе развития медицины пациенткам с ЛАГ рекомендуется избегать беременности. Для дальнейшего улучшения показателей заболеваемости и смертности в этой группе требуется поиск прогностически важных факторов риска, разработка системы стратификации риска у беременных женщин с ЛАГ, а также персонифицированный подход к ведению беременных с ЛАГ, включающим в себя прегравидарную подготовку, тщательное наблюдение во время беременности с привлечением опытной междисциплинарной команды, ЛАГ-специфическую терапию и родоразрешение в специализированном экспертом центре.

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

Литература/References

1. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1650-7. doi:10.1016/s0735-1097(98)00162-4.
2. Yentis SM, Steer PJ, Plaat F. Eisenmenger's syndrome in pregnancy: maternal and fetal mortality in the 1990s. *Br J Obstet Gynaecol.* 1998;105(8):921-2. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10240.x.
3. Jha N, Jha AK, Mishra SK, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and Meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;253:108-16. doi:10.1016/j.ejogrb.2020.08.028.
4. Ma L, Liu W, Huang Y. Perioperative management for parturients with pulmonary hypertension: experience with 30 consecutive cases. *Front Med.* 2012;6(3):307-10. doi:10.1007/s11684-012-0209-3.
5. Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, et al. Pulmonary hypertension in pregnancy: A report of 49 cases at four tertiary North American sites. *Obstet Gynecol.* 2017;129(3):511-20. doi:10.1097/AOG.0000000000001896.
6. 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 Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J.* 2022;43(38):3618-31. doi:10.1183/13993003.00879-2022.
7. Rudienė V, Kaplierienė L, Jančauskaitė D, et al. Pregnancy in congenital heart disease, complicated by pulmonary arterial Hypertension-A challenging issue for the pregnant woman, the foetus, and healthcare professionals. *Med (Kaunas).* 2022;58(4):476. doi:10.3390/medicina58040476.
8. Liu Y, Li Y, Zhang J, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease in Beijing, China: A retrospective study. *Pulm Circ.* 2022;12(2): e12079. doi:10.1002/pul2.12079.
9. Ladouceur M, Benoit L, Radojevic J, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Heart.* 2017;103(4):287-92. doi:10.1136/heartjnl-2016-310003.
10. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy: The Task Force for the management of cardiovascular diseases during pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2018;39(34):3165-241. doi:10.1093/eurheartj/ehy340.
11. Ong JYS, Yap JJY, Choolani M, et al. Cardiovascular-obstetric state-of-the-art review: pulmonary hypertension in pregnancy. *Singapore Med J.* 2025;66(3):130-40. doi:10.4103/singaporemed.SMJ-2024-198.
12. McGoon MD, Benza RL, Escrivano-Subias P, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25Suppl): D51-9. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.023.

13. Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest*. 2012;142(2):448-56. doi:10.1378/chest.11-1460.
14. Li Q, Dimopoulos K, Liu T, et al. Peripartum outcomes in a large population of women with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(10):1067-76. doi:10.1177/2047487318821246.
15. Low TT, Gurin N, Ducas R, et al. Pulmonary arterial hypertension in pregnancy-a systematic review of outcomes in the modern era. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211013671. doi:10.1177/20458940211013671.
16. Chin KM, Santiago-Munoz P. Pregnancy and congenital heart disease-associated pulmonary hypertension: are outcomes improving? *Circulation*. 2023;147(7):562-4. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063191.
17. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC) of the European society of cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(9):1119-28. doi:10.1002/ejhf.773.
18. Zwicker DL, Paulus S, Thohan V. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. Cardiac problems in pregnancy. fourth ed. 2019. ISBN: 978-1-119-40982-3.
19. Irtyuga O, Sefieva J, Karelkina E, et al. Pregnant patients with pulmonary hypertension — the case of a medical centre. *European Heart Journal*. 2019;40(Suppl 1):ehz748.0864. doi:10.1093/eurheartj/ehz748.0864.
20. Stryuk RI, Bunin YuA, Guryeva VM, et al. Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(3):91-134. (In Russ.) Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М. и др. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(3):91-134. doi:10.15829/1560-4071-2018-3-91-134.
21. Katsuragi S, Yamanaka K, Neki R, et al. Maternal outcome in pregnancy complicated with pulmonary arterial hypertension. *Circ J*. 2012;76(9):2249-54. doi:10.1253/circj.cj-12-0235.
22. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009;30(3):256-65. doi:10.1093/eurheartj/ehn597.
23. Wander G, van der Zande JA, Patel RR, et al. Pregnancy in women with congenital heart disease: a focus on management and preventing the risk of complications. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2023;21(8):587-99. doi:10.1080/14779072.2023.2237886.
24. Teng Y, Zong L, Ding J, et al. Management of pulmonary arterial hypertension: before, during and after pregnancy. *Int J Cardiol Cardiovasc Risk Prev*. 2024;21:200252. doi:10.1016/j.ijcrp.2024.200252.
25. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараши О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
26. Wylie BJ, Epps KC, Gaddipati S, et al. Correlation of transthoracic echocardiography and right heart catheterization in pregnancy. *J Perinat Med*. 2007;35:497-502. doi:10.1515/JPM.2007.133.
27. Gillespie CD, Yates A, Hughes M, et al. Validating the safety of low-dose CTPA in pregnancy: results from the OPTICA (Optimised CT Pulmonary Angiography in Pregnancy) Study. *Eur Radiol*. 2024;34(8):4864-73. doi:10.1007/s00330-024-10593-y.
28. Jain JK, Mishell DR Jr. A comparison of intravaginal misoprostol with prostaglandin E2 for termination of second-trimester pregnancy. *N Engl J Med*. 1994;331(5):290-3. doi:10.1056/NEJM19940804310502.
29. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012;40(4):881-5. doi:10.1183/09031936.00141211.
30. Roos-Hesselink J, Baris L, Johnson M, et al. Pregnancy outcomes in women with cardiovascular disease: evolving trends over 10 years in the ESC Registry of Pregnancy and Cardiac disease (ROPAC). *Eur Heart J*. 2019;40(47):3848-55.
31. McNeil A, Chen J, Meng ML. Pulmonary hypertension in pregnancy-the Anesthesiologist's perspective. *Int J Cardiol Congenital Heart Disease*. 2021;5(Suppl 1):100234. doi:10.1016/j.ijcchd.2021.100234.
32. Amann U, Nadine W, Kollhorst B, et al. Prescribing of endothelin receptor antagonists and riociguat in women of childbearing age in a large German claims database study. *Reprod Toxicol*. 2023;119:108415. doi:10.1016/j.reprotox.2023.108415.
33. Karelkina EV, Moiseeva OM. Pulmonary hypertension in pregnant women. *Respiratory Medicine*. A. G. Chuchalin, S. N. Avdeev, G. M. Agafonov et al. (eds.). Moscow: [Publisher], 2024. P. 76-91. (In Russ.) Кarelкина Е.В., Моисеева О.М. Легочная гипертензия у беременных. *Респираторная медицина*. А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, Г.М. Агафонов и др. (ред.). Москва: [Издательство], 2024. С. 76-91. doi:10.18093/978-5-60525091-3-2024-4-76-91, ISBN: 978-5-605-25091-3.
34. Wander G, Montanaro C, Dixit P, et al. Pregnancy and pulmonary artery hypertension: Management challenges. *Int J Cardiol Congenit Heart Dis*. 2025;19:100566. doi:10.1016/j.ijcchd.2025.100566.
35. Kiely D, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG*. 2010;117:565-74. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x.
36. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the pulmonary vascular research institute. *Pulm Circ*. 2015;5:435-65. doi:10.1086/682230.
37. Low TT, Granton J. Pregnant with pulmonary arterial hypertension-Can we handle the pressure? *Int J Cardiol*. 2021;328:180-1. doi:10.1016/j.ijcard.2020.11.036.
38. Park K, Bairey Merz CN, Bello NA, et al. Management of women with acquired cardiovascular disease from pre-conception through pregnancy and postpartum: JACC focus seminar 3/5. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:1799-812. doi:10.1016/j.jacc.2021.01.057.
39. Shmakov RG, Vavilova TV, Nikoleva MG, et al. Brief algorithms for diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolic complications during pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*. 2022. Suppl. S12. P. 4-12. (In Russ.) Шмаков Р.Г., Вавилова Т.В., Николаев М.Г. и др. Краткие алгоритмы диагностики, профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2022; S12:4-12.
40. Low TT, Silversides C. Pregnancy management in patients with pulmonary arterial hypertension. In: Sharma G, Scott NS, Davis MB, Economy KE, eds. *Contemporary Topics in Cardio-Obstetrics*. Humana Cham. 2023:395-405. ISBN: 978-3-031-34102-1.
41. Cleland K, Zhu H, Goldstuck N, et al. The efficacy of intrauterine devices for emergency contraception: A systematic review of 35 years of experience. *Hum Reprod*. 2012;27:1994-2000. doi:10.1093/humrep/des140.
42. Anjum H, Surani S. Pulmonary hypertension in pregnancy: A review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57:259 doi:10.3390/medicina57030259.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Akkurateva st., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.



Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца

Ляпина И.Н.¹, Богданов Л.А.¹, Двадцатов И.В.¹, Дрень Е.В.¹, Горбатовская Е.Е.¹, Маркова Ю.О.¹, Хугорная М.В.¹, Ляпин А.А.¹, Сотников А.В.¹, Стасев А.Н.¹, Кутухин А.Г.¹, Мартынюк Т.В.², Барбараши О.Л.¹

Цель. Выделить основные различия пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока (ППС) митрального клапана (МК), в зависимости от типа легочной гипертензии (ЛГ) до операции; идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом спустя год после хирургической коррекции порока МК.

Материал и методы. В рамках открытого одноцентрового проспективного исследования проведен анализ 40 пациентов с ППС МК неинфекционального генеза, подвергающихся коррекции порока, с верифицированной ЛГ согласно данным катетеризации правых камер (КПОС) сердца: 15 пациентов с изолированной посткапиллярной ЛГ и 25 пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной формой ЛГ. Интраоперационно 26 пациентам с ЛГ была проведена функциональная биопсия ткани правого лёгкого с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов. Спустя год после операции выполнялась КПОС для оценки динамики ЛГ. В качестве показателя вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ после операции использовались значения рангов значимости предикторов.

Результаты. Для пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ было характерно более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения, артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%). По данным КПОС спустя год после операции (n=21) у 28,5% наблюдался регресс ЛГ, у 42,85% сохранялась изолированная посткапиллярная ЛГ, а у 28,5% комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие фибрillationи предсердий — 73 у.е., наличие сахарного диабета 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в periоперационную динамику ЛГ.

Заключение. Пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ характеризует более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения правого желудочка-легочной артерии, повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с артериализацией венул и более частым наличием пандемического тромбоза артериол. Впервые выявлены факторы, в т.ч. потенциально модифицируемые, оказывающие наиболее значимый вклад в характер динамики ЛГ спустя год после операции.

Ключевые слова: изолированная посткапиллярная легочная гипертензия, комбинированная пост-/прекапиллярная легочная гипертензия, приобретенные пороки сердца, морфология паренхимы легких, морфология и морфометрия сосудов легких.

Отношения и деятельность. Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке Гранта Российской научного фонда № 24-75-10031 "Эпикардиальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца".

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, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Богданов Л.А. — к.б.н., н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0003-4124-2316, Двадцатов И.В. — к.м.н., н.с. лаборатории патологии миокарда и трансплантологии, врач — сердечно-сосудистый хирург отделения кардиохирургии № 1, ORCID: 0000-0003-2243-1621, Дрень Е.В. — очный аспирант по специальности кардиология, м.н.с. лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца отдела хирургии сердца и сосудов, м.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5469-7638, Горбатовская Е.Е. — к.м.н., м.н.с. лаборатории исследований гомеостаза отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-0500-2449, Маркова Ю.О. — м.н.с. лаборатории молекулярной, трансляционной и цифровой медицины, отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0009-0007-6734-3787, Хугорная М.В. — к.б.н., н.с. лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0002-9714-4080, Ляпин А.А. — к.м.н., врач — сердечно-сосудистый хирург отделения рентгенхирургических методов диагностики и лечения, н.с. лаборатории органопротекции у детей с врожденными пороками сердца, ORCID: 0000-0002-1661-1135, Сотников А.В. — зав. отделением кардиохирургии № 1, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1828-5652, Стасев А.Н. — к.м.н., и.о. зав. лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Кутухин А.Г. — д.м.н., зав. отделом экспериментальной медицины, ORCID: 0000-0001-8679-4857, Мартынюк Т.В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097, Барбараши О.Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

ДИ — доверительный интервал, КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, ОШ — отношение шансов, ПЖ — правый желудочек, ППС — приобретенный порок сердца, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, СРДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрillation предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография, ТАПСЕ — систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, НТ-проБНР — Н-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 21.07.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Ляпина И.Н., Богданов Л.А., Двадцатов И.В., Дрень Е.В., Горбатовская Е.Е., Маркова Ю.О., Хугорная М.В., Ляпин А.А., Сотников А.В., Стасев А.Н., Кутухин А.Г., Мартынюк Т.В., Барбараши О.Л. Клиническое течение легочной гипертензии в зависимости от гемодинамического типа и гистологической картины микрососудистого русла легких у пациентов после коррекции митральных пороков сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6489. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6489. EDN: JVJYKF

Clinical characteristics of pulmonary hypertension depending on the lung microvascular hemodynamic type and histology in patients after mitral valve disease treatment

Lyapina I.N.¹, Bogdanov L.A.¹, Dvadtsatov I.V.¹, Dren E.V.¹, Gorbatovskaya E.E.¹, Markova Yu.O.¹, Khutornaya M.V.¹, Lyapin A.A.¹, Sotnikov A.V.¹, Stasev A.N.¹, Kutikhin A.G.¹, Martynyuk T.V.², Barbarash O.L.¹

Aim. To identify the main differences in patients undergoing surgical treatment of acquired mitral valve (MV) disease depending on the preoperative type of pulmonary hypertension (PH), as well as to identify factors associated with PH persistence and its type one year after surgical treatment of MV disease.

Material and methods. This open-label, single-center prospective study included 40 patients with valvular heart disease (VHD) undergoing MV surgery. These patients had verified PH according to the right heart catheterization (RHC) as follows: 15 patients with isolated post-capillary PH and 25 patients with a combined post-/precapillary PH. Intraoperatively, 26 patients with PH underwent a right lung tissue biopsy with subsequent histological examination. One year after surgery, RHC was performed to assess PH dynamics. The significance ranks of the predictors were used to assess the contribution of factors to PH dynamics after surgery.

Results. Patients with VHD and combined post/precapillary PH were characterized by more impaired right ventricle-pulmonary artery coupling, increased levels of myocardial strain markers, severe changes in pulmonary circulation hemodynamics, arteriolization of venules, and a higher frequency of pandemic arterial thrombosis (53,3%) compared to patients with isolated postcapillary PH (9%). According to RHC data one year after surgery (n=21), PH regression was observed in 28,5%, while isolated postcapillary PH persisted in 42,85%, and combined post/precapillary PH — in 28,5%. The factors, that made the most significant contribution to PH regression one year after surgery included mitral valve stenosis (100 units), atrial fibrillation (73 units), type 2 diabetes (72 units), combined intervention on the mitral valve and aortic valve (61 units), obesity class (56 units), male sex (48 units). The character of morphological lung changes did not significantly contribute to perioperative dynamics of PH.

Conclusion. Patients with VHD and combined post/precapillary PH are characterized by more impaired right ventricle-pulmonary artery coupling, elevated levels of myocardial strain markers, severe changes in pulmonary circulation hemodynamics with arteriolization of venules and a higher prevalence of pandemic arterial thrombosis. For the first time, potentially modifiable factors have been identified as making the greatest impact on the PH dynamics one year after surgery.

Keywords: isolated post-capillary pulmonary hypertension, combined post-/pre-capillary pulmonary hypertension, acquired heart defects, lung parenchyma morphology, pulmonary vascular morphology and morphometry.

Relationships and Activities. The study was conducted at the Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases with the support of the Russian Science Foundation Grant № 24-75-10031 "Epicardial and visceral obesity as a factor influencing the remodeling of the myocardium and pulmonary vessels after surgical correction of acquired valvular heart diseases".

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Bogdanov L. A. ORCID: 0000-0003-4124-2316, Dvadtsatov I. V. ORCID: 0000-0003-2243-1621, Dren E. V. ORCID: 0000-0002-5469-7638, Gorbatovskaya E. E. ORCID: 0000-0002-0500-2449, Markova Yu. O. ORCID: 0009-0007-6734-3787, Khutornaya M. V. ORCID: 0000-0002-9714-4080, Lyapin A. A. ORCID: 0000-0002-1661-1135, Sotnikov A. V. ORCID: 0000-0002-1828-5652, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Kutikhin A. G. ORCID: 0000-0001-8679-4857, Martynuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 21.07.2025 | Revision Received: 05.11.2025 | Accepted: 20.11.2025

For citation: Lyapina I.N., Bogdanov L.A., Dvadtsatov I.V., Dren E.V., Gorbatovskaya E.E., Markova Yu.O., Khutornaya M.V., Lyapin A.A., Sotnikov A.V., Stasev A.N., Kutikhin A.G., Martynuk T.V., Barbarash O.L. Clinical characteristics of pulmonary hypertension depending on the lung microvascular hemodynamic type and histology in patients after mitral valve disease treatment. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6489. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6489. EDN: JVJYKF

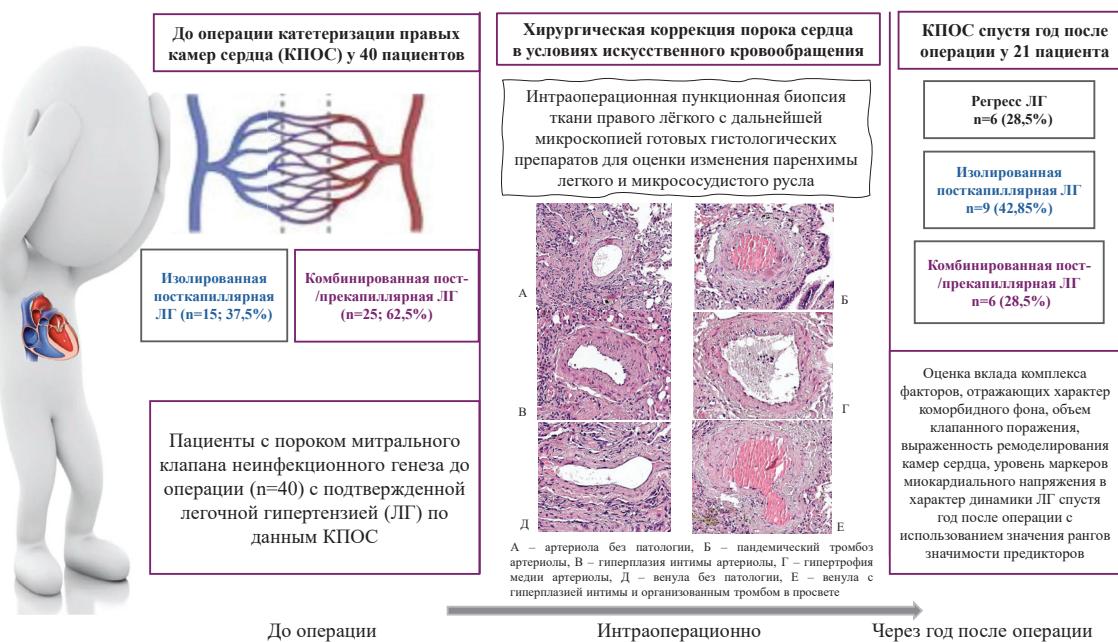


Рис. 1. Графический абстракт статьи.

Сокращения: КПОС — катетеризация правых отделов сердца, ЛГ — легочная гипертензия.

Ключевые моменты

- После хирургической коррекции порока митрального клапана (МК) у 40% пациентов не происходит регресса легочной гипертензии (ЛГ) и нормализации легочного сосудистого сопротивления.
- Представляется важным провести анализ основных различий кардиохирургических пациентов с пороками сердца (ППС) в зависимости от типа дооперационной ЛГ и идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом после коррекции порока.
- При морфометрии легочных артериол для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК характерна артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%).
- Впервые выявлены факторы, оказывающие наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции. Наиболее значимый фактор, оказывающий вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции — количество корrigированных клапанов.

Среди причин легочной гипертензии (ЛГ) на фоне патологии левых камер сердца (группа 2) значительную долю составляют пациенты с митральными пороками. ЛГ с уровнем расчетного систолического давления (рСДЛА) >50 мм рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) наблюдается более, чем у 38% пациентов с митральным стенозом и более, чем у 23% больных с митральной недостаточностью [1, 2]. Предоперационная ЛГ является фактором риска как раннего, так и долгосрочного неблагоприятного исхода у пациентов с приобретенными пороками сердца (ППС). У пациентов с пороком митрального клапана (МК) по типу стеноза присутствие ЛГ с рСДЛА $=58,1$ мм рт.ст. отражается в 5,5% риске интраоперационной смерти. Значение рСДЛА, превышающее системное давление, ассоциируется с 5-кратным увеличением риска интраоперационного летального исхода [3].

Согласно гемодинамической классификации ЛГ на фоне патологии левых камер сердца выделяют два принципиально разных типа: изолированная посткапиллярная и комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ. Данные типы ЛГ характеризуются различиями как в гемодинамике, где определяющим выступает уровень легочного сосудистого сопротивления

Key messages

- After mitral valve (MV) defect surgery, 40% of patients experience no regression of pulmonary hypertension (PH) and no normalization of pulmonary vascular resistance.
- It is important to analyze the main differences in cardiac surgery patients with MV defects depending on preoperative PH, as well as to identify factors associated with PH persistence and its type after surgery.
- Pulmonary arteriolar morphometry in patients with combined post-/precapillary pulmonary hypertension and mitral valve defect reveals venule arterilization and a higher incidence of pandemic arteriolar thrombosis (53,3%) compared to patients with isolated post-capillary pulmonary hypertension (9%).
- Factors that significantly contribute to pulmonary hypertension regression one year after surgery have been identified for the first time. The most significant factor contributing to the persistence of combined post-/precapillary pulmonary hypertension one year after surgery is the number of valves subjected to surgery.

(ЛСС), так и в характере ремоделирования сердца, как следствие отличается тяжесть симптомов, качество жизни и прогноз пациентов с ЛГ.

Критериями для верификации изолированной посткапиллярной ЛГ согласно данным катетеризации правых камер сердца (КПОС) являются: уровень среднего давления в легочной артерии (срДЛА) >20 мм рт.ст., значение давления заклинивания легочной артерии (ЛА) >15 мм рт.ст. и не повышенный уровень ЛСС (≤ 2 ед. Вуда). В свою очередь, отличительной чертой комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ является повышение уровня ЛСС >2 ед. Вуда при вышеуказанных уровнях срДЛА и давления заклинивания ЛА [4].

Именно при комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давление в левом предсердии у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца вызывает более выраженное необратимое ремоделирование легочного микрососудистого русла и повышение ЛСС, что обычно не наблюдается при изолированной посткапиллярной форме ЛГ. Пациенты с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ, по-видимому, находятся в середине спектра прекапиллярной и изолированной посткапиллярной ЛГ с точки зрения их клинической характеристики и выраженности ремоделирования правых камер сердца [2, 5].

Современные исследования показывают, что рецесса ЛГ и нормализации ЛСС не происходит примерно у 40% симптоматических пациентов с тяжелым митральным стенозом, несмотря на успешные вмешательства на клапане и сохранную функцию левого желудочка (ЛЖ) [6-9].

Представляется актуальным выделить основные различия пациентов, подвергающихся хирургической коррекции приобретенного порока МК, в зависимости от типа ЛГ до операции, на основании изучения характера ремоделирования правых камер сердца и уровня маркеров миокардиального напряжения, параметров гемодинамики малого круга кровообращения, а также особенностей морфологической картины легочной ткани и сосудов легких; идентифицировать факторы, ассоциирующиеся с сохранением ЛГ и ее типом спустя год после хирургической коррекции порока МК, что и явилось целью нашего исследования.

Материал и методы

Исследование является открытым одноцентровым проспективным с включением 64 пациентов с пороком МК неинфекционного генеза в возрасте с 35 до 75 лет (медиана возраста 61,0 [50,0; 67,0], 53,1% мужского пола) и высокой вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. На момент включения в исследование все пациенты имели показания к кардиохирургической коррекции порока, которой были подвержены в дальнейшем в период с 2024г января по март 2025г. До хирургической коррекции порока всеми пациентами собственноручно были подписаны информированные согласия на возможность использования их истории заболевания, данных проведенных обследований, выполнение интраоперационной биопсии легкого. Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке гранта Российского научного фонда № 24-75-10031. Исследование проведено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ (заседание локального этического комитета № 7 от 16.09.2024)

Критерии включения в исследование являлись:

- планируемое кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения в виде изолированной коррекции порока МК или в сочетании с коррекцией порока аортального клапана/триkuspidального клапана (ТК) у пациентов с ППС, ассоциированным с ревматической болезнью сердца или соединительно-тканной дисплазией или дегенеративным поражением,
- возраст от 35 до 75 лет,
- согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения были следующими:

- ППС вследствие инфекционного эндокардита,
- наличие ишемической болезни сердца, требующей реваскуляризации миокарда,
- наличие сниженной фракции выброса ЛЖ,
- тяжелые сопутствующие заболевания, существенно затрудняющие проведение комплексного обследования (онкология, острое нарушение мозгового кровообращения с грубым неврологическим дефицитом, психические заболевания и пр.),
- острые состояния в течение предшествующих 6 мес. (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, тромбоэмболия ЛА),
- тяжелые послеоперационные осложнения (полиорганская недостаточность),
- наличие тяжелой патологии легких (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких; паренхиматозное заболевание легких).

Из 64 пациентов у 32,8% имело место поражение МК по типу стеноза, у 42,2% присутствовала недостаточность МК, а у 25% было сочетание стеноза и недостаточности. Комбинированный порок сердца имел место у 64,1% пациентов и был представлен в 14,1% случаях недостаточностью или стенозом аортального клапана, а в 50% случаев сопутствующей недостаточностью ТК. Из включенных пациентов у 56,3% имел место ревматический генез, у 25% синдром соединительно-тканной дисплазии, у 10,9% дегенеративный генез порока и у 7,8% частичный отрыв хорд МК.

В качестве наиболее распространенной сопутствующей кардиологической патологии первое место занимала артериальная гипертензия, диагностируемая у 76,5% пациентов, в то время как у 60,9% имела место избыточная масса тела или ожирение. Наличие фибрилляции предсердий (ФП) до операции характеризовало 59,4% пациентов преимущественно за счет персистирующей формы (57,9%). У 35,9% имело место курение в анамнезе.

Критериями, определяющими высокую вероятность ЛГ согласно данным ЭхоКГ, являлись скорость триkuspidальной регургитации 2,9 м/с и выше (уровень рСДЛА ≥ 38 мм рт.ст.), и наличие дополнительных признаков ЛГ. Помимо стандартного протокола ЭхоКГ пациентам также выполнялся расширенный протокол с оценкой функции правого желудочка (ПЖ) и сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА (отношение систолической экскурсии кольца ТК (TAPSE) к рСДЛА).

У 45 пациентов из 64 пациентов, имеющих высокую вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ до операции, для подтверждения ЛГ выполнялась КПОС. У 5 пациентов проведение КПОС не подтвердило наличие ЛГ, ранее подозреваемой по ЭхоКГ. Из 40 пациентов изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с ППС МК (37,5%), комбинированная пост-/прекапиллярная — у 25 пациентов

(62,5%) до операции. Помимо оценки манометрических показателей в течение КПОС пациентам выполнялся вазореактивный тест с ингаляцией 20 мкг/2 мл (1 ампула) илопроста в течение 5 мин, с последующей повторной оценкой динамики срДЛА, сердечно-го выброса (СВ) и ЛСС.

КПОС проводилась повторно спустя год после операции с целью идентификации регресса ЛГ или сохранения ЛГ с верификацией ее типа.

Выполнялся забор крови натощак с помощью вакуумных пробирок с активатором свертывания крови. Кровь центрифугировали, сыворотка крови хранилась в морозильной камере при температуре -70 °С. Были определены концентрации биомаркеров миокардиального напряжения: N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проБНР) (референсные значения: 0-125 пг/мл) и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2 (референсные значения: 0-35 нг/мл) в сыворотке крови с помощью метода твердофазового иммуноферментного анализа, используя коммерческие наборы. С помощью тест-систем определяли количественно уровень в сыворотке крови: NT-проБНР (Biomedical, Slovakia) и presage ST2 assay (Critical Diagnostics, USA).

Интраоперационно 26 пациентам с ЛГ (подтвержденной по данным КПОС) была проведена пункционная биопсия ткани правого лёгкого из переднего (S3) или медиального сегмента (SV) с дальнейшей микроскопией готовых гистологических препаратов для оценки изменения паренхимы легкого и микрососудистого русла, состояния бронхов; проведением морфометрического исследования сосудов с оценкой: площади сосудистой стенки, просвета сосуда, площади сосудистых оболочек (интимы, медии, адвентиции).

Химическую фиксацию тканей осуществляли в двух сменах 10% нейтрального забуференного формалина (ЭргоПродакшн) в течение 24 ч при комнатной температуре с заменой через первые 2 ч. Далее ткани промывали проточной водопроводной водой в течение 2 ч и подвергали дегидратации в этаноле возрастающей концентрации (50, 60, 70, 80 и 95%, по 1 ч на каждую смену этанола). На следующем этапе дегидратированные биоптаты пропитывали в трех сменах расплавленного парафина "Гистомикс Экстра" (по 1 ч в каждой при 60 °С, температура плавления парафина 54-56 °С, ЭргоПродакшн) и далее заливали в парафин "Мистер Вакс Экстра" (температура плавления парафина 56-58 °С, ЭргоПродакшн). Полученные парафиновые блоки охлаждали при 4 °С. Гистологическую резку выполняли на ротационном микротоме Microm HM 325 (Thermo Scientific). На каждое стекло помещали 3 гистологических среза толщиной 3 мкм.

Прогрессивное окрашивание гематоксилином и эозином выполняли с использованием гематоксилина Гариса (ЭргоПродакшн) и водно-спиртового эозина (ЭргоПродакшн), согласно стандартному про-

токолу производителя: депарафинизация в ксилоле (3 смены по 5 мин, ЭКОС-1), отмывка в бидистиллированной воде, инкубация в гематоксилине Гариса 10 мин, подсинение в водопроводной воде, инкубация в эозине 2 мин, обезвоживание в 95% этаноле (3 смены по 5 мин), просветление срезов в ксилоле (3 мин). После чего срезы заключали в монтирующую среду на основе заменителя ксилола (DiaPath) под покровное стекло (ЭргоПродакшн).

С готовых микропрепаратах получали цифровые копии путем сканирования на слайд сканере Leica Aperio AT2 (Leica Biosystems, Германия) с использованием стандартных настроек. Полученные слайды анализировали с помощью программного обеспечения SlideViewer.

Измерения площади гиперплазии интимы, площади и толщины сосудистых оболочек, наибольшей толщины интимы в месте гиперплазии, периметра и просвета сосудов выполняли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health).

Статистическая обработка данных. Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик – ООО "Статтех", Россия). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (Q1-Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Оценка различий количественных показателей для двух независимых групп проводилась с помощью критерия Манна-Уитни; качественных показателей – с применением критерия Хи-квадрат Пирсона. Для оценки связи между количественными и качественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Kendall-Tau. Прогностическая связь развития неблагоприятных исходов с факторами риска оценена посредством бинарной логистической регрессии. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В качестве показателя вклада комплекса факторов в характер динамики ЛГ по данным КПОС спустя год после операции использовались значения рангов значимости предикторов (при использовании деревьев классификации было выбрано дискриминантное одномерное ветвление и оценивалась значимость предикторов в процессе классификации). Для каждой из анализируемых независимых переменных устанавливался ранг ее значимости по 100-балльной шкале (0 соответствовал низкой значимости, а 100 – высокой).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Результаты

Представлены основные различия пациентов с ППС МК в зависимости от типа ЛГ. Для пациентов с ППС

Таблица 1

Основные различия между изолированной посткапиллярной ЛГ и комбинированной пост-/прекапиллярной у пациентов с ППС МК до операции

Параметры	Изолированная посткапиллярная ЛГ (n=15)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (n=25)	p
Пол мужской, n (%)	6 (40,0%)	12 (48,0%)	0,69
Возраст на момент операции, годы	64,5 (59,0; 69,5)	63,0 (43,0; 68,0)	0,708
Стеноз МК, n (%)	9 (60,0%)	12 (48,0%)	0,416
Стеноз+недостаточность МК, n (%)	5 (33,33%)	5 (20,0%)	0,312
Количество корригированных клапанов, n	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (1,0; 2,0)	0,026
Сопутствующие состояния			
Фибрилляция/трепетание предсердий, n (%)	7 (46,66%)	13 (52,0%)	0,992
Индекс массы тела, кг/м ²	26,6 (23,8; 32,2)	28,4 (22,4; 31,2)	0,888
Ожирение, n (%)	5 (33,3%)	8 (32,0%)	0,554
Сахарный диабет 2 типа, n (%)	3 (20,0%)	3 (12,0%)	0,374
Хроническая болезнь почек 3а-5 стадия, n (%)	6 (40,0%)	14 (56,0%)	0,420
Анамнез курения, n (%)	6 (40,0%)	7 (28,0%)	0,828
Различия в данных ремоделирования правых камер сердца и уровне рСДЛА			
TAPSE/рСДЛА, см/мм рт.ст.	0,031 (0,028; 0,040)	0,022 (0,016; 0,029)	0,047
рСДЛА до операции по ЭхоКГ	53,0 (45,5; 62,5)	71,0 (55,0; 85,0)	0,023
Уровень рСДЛА 38-50 мм рт.ст. по ЭхоКГ до операции	11 (73,3%)	6 (24,0%)	0,025
Уровень рСДЛА >50 мм рт.ст. по ЭхоКГ до операции	4 (26,6%)	20 (80%)	0,04
Данные катетеризации правых камер сердца до операции			
срДЛА, мм рт.ст.	31,5 (26,0; 35,5)	38,5 (31,0; 44,0)	0,047
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,29 (2,1; 2,6)	2,1 (1,6; 2,3)	0,06
Сердечный выброс, л/мин	4,4 (3,3; 4,9)	3,7 (3,1; 4,3)	0,49
ЛСС, ед. Вуда	1,7 (1,7; 2)	4,5 (3,6; 6,1)	0,00007
Реакция острой фармакологической пробы*	100%	0	0,04
Маркеры миокардиального напряжения			
sST-2, нг/мл	20,1 (18,1; 24,0)	26,8 (21,6; 41,1)	0,048
NT-proBNP, пг/мл	26,5 (15,7; 33,0)	52,7 (29,9; 102,9)	0,032

Примечание: * — реакция острой фармакологической пробы с ингаляцией оксида азота в виде снижения только ДЛА, но повышения ЛСС и снижения сердечного выброса.

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЭхоКГ — эхокардиография, ТАРСЕ —sistолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана, сST-2 — стимулирующий фактор роста, экспрессируемый геном 2, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

и дооперационной комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ было характерно более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения, более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом именно для данной группы пациентов в виде снижения срДЛА и СВ с повышением ЛСС до коррекции порока. Данная когорта больных также характеризовалась проведением вмешательства на большем количестве клапанов (табл. 1).

При анализе морфологической картины паренхимы легких и сосудистого русла в зависимости от типа ЛГ у 26 пациентов с ППС МК, отмечено значимо более частое наличие пандемического тромбоза артериол, характеризующее именно пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ (рис. 2, табл. 2).

При проведении микроскопии артериол и венул у пациентов с ППС МК и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ отмечено большее значение площади венулы и ее просвета, также как интимы венулы, площади сочетания интимы, медии и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (табл. 3).

Выявлено, что поражение МК по типу стеноза характеризуется более частым присутствием тромбированных капилляров, отношение шансов (ОШ) 8,75 (95% доверительный интервал (ДИ): 1,1-69,5, p=0,029), а также очаговым интерстициальным фиброзом, ОШ 10,66 (95% ДИ: 0,89-126,78, p=0,046) (рис. 3). Наличие митрального стеноза имеет умеренную корреляцию с периваскулярным фиброзом (коэффициент ранговой корреляции Kendall-Tau =0,41; p=0,005).

Таблица 2

Сравнение морфологической картины паренхимы легких, сосудистого русла в зависимости от наличия изолированной посткапиллярной или комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ

Показатели	Изолированная посткапиллярная ЛГ, Me (%) (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ (%) (n=15)	p*
Плевра утолщена, n (%)	9 (82,0%)	13 (86,6%)	0,860
Плевра фиброзирована, n (%)	10 (90,9%)	8 (53,3%)	0,203
Капилляры полнокровны, n (%)	4 (36,4%)	3 (20,0%)	0,818
Капилляры все тромбированы, n (%)	5 (45,4%)	8 (53,3%)	0,729
Капилляры частично тромбированы, n (%)	2 (18,2%)	0	0,906
Артериолы преимущественно тромбированы, единичные полнокровны, n (%)	2 (18,2%)	0	0,622
Артериолы полнокровны, n (%)	2 (18,2%)	5 (33,3%)	0,435
Пандемический тромбоз артериол, n (%)	1 (9,1%)	8 (53,3%)	0,045
Частичный тромбоз артериол, n (%)	3 (27,3%)	3 (20,0%)	0,622
Интерстиций без признаков фиброза, n (%)	0	5 (33,3%)	0,126
Очаговый интерстициальный фиброз, n (%)	5 (45,4%)	8 (53,3%)	0,944
Диффузный интерстициальный фиброз, n (%)	5 (45,4%)	0	0,124
Периваскулярный фиброз, n (%)	3 (27,3%)	3 (20,0%)	0,660

Примечание: * — Хи-квадрат с поправкой Йетса.

Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

Таблица 3

Сравнение данных микроскопии артериол и венул в зависимости от наличия изолированной посткапиллярной или комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ у пациентов с ППС МК

Параметры*	Изолированная посткапиллярная ЛГ, Me (25; 75%) (n=11)	Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ, Me (25; 75%) (n=15)	p (Манна-Уитни)
Артериола S сосудистой стенки, мкм ²	19353,09 (12574,77; 32032,46)	31410,97 (18722,46; 40645,85)	0,386
Артериола S интимы, мкм ²	1845,79 (1457,29; 3734,28)	2125,57 (1066,63; 4822,86)	0,901
Наибольшая толщина в месте гиперплазии артериолы, мкм	15,23 (5,32; 28,91)	21,49 (4,07; 43,87)	0,832
Артериола S адвентиции, мкм ²	8084,04 (5893,60; 16110,49)	10459,47 (7918,50; 15851,28)	0,772
Артериола S медиа, мкм ²	7312,76 (5691,73; 13167,51)	13440,86 (9624,69; 17954,67)	0,342
Артериола S сосуда + просвет, мкм ²	28941,34 (19148,11; 34523,00)	39623,11 (22952,85; 54646,39)	0,536
Артериола S медиа + интима + просвет, мкм ²	17534,55 (13625,88; 23093,59)	25172,74 (14921,72; 34409,78)	0,433
Венула S сосудистой стенки, мкм ²	23962,32 (21004,83; 41938,74)	42175,47 (41938,74; 79860,54)	0,130
Венула S интимы, мкм ²	2769,73 (2416,96; 6302,28)	6529,20 (6302,28; 8404,88)	0,037
Наибольшая толщина в месте гиперплазии интимы венулы, мкм	4,65 (0,00; 23,93)	28,18 (0,00; 47,66)	0,595
Венула S адвентиции, мкм ²	8196,00 (6310,26; 20492,30)	11017,14 (7837,72; 37973,48)	0,591
Венула S медиа, мкм ²	12400,55 (5039,25; 27798,74)	27798,74 (21810,44; 28671,71)	0,157
Венула S сосуда + просвет, мкм ²	33027,25 (28512,90; 91537,78)	91537,78 (77577,91; 104708,5)	0,037
Венула S медиа + интима + просвет, мкм ²	22705,91 (13133,77; 64736,25)	77040,34 (60405,84; 83700,05)	0,044
Венула отношение адвентиции к сосуду, %	55,63 (45,72; 72,23)	36,34 (24,54; 49,15)	0,042

Примечание: * — толщина эндотелиоцита составила 5 мкм, S — площадь.

Сокращение: ЛГ — легочная гипертензия.

Через год после операции у 21 пациента из группы дооперационной ЛГ была выполнена КПОС в динамике. Несмотря на успешную хирургическую коррекцию порока МК, через 1 год после вмешательства регресс ЛГ наблюдался только у 6 человек (28,5%), с сохранением спустя год после вмешательства у 6 пациентов комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ

(28,5%) и у 9 пациентов изолированной посткапиллярной ЛГ (42,85%).

В качестве показателя вклада комплекса факторов, отражающих характер коморбидного фона, тип и объем клапанного поражения, выраженность ремоделирования камер сердца, уровень маркеров миокардиального напряжения в характер динамики ЛГ спустя

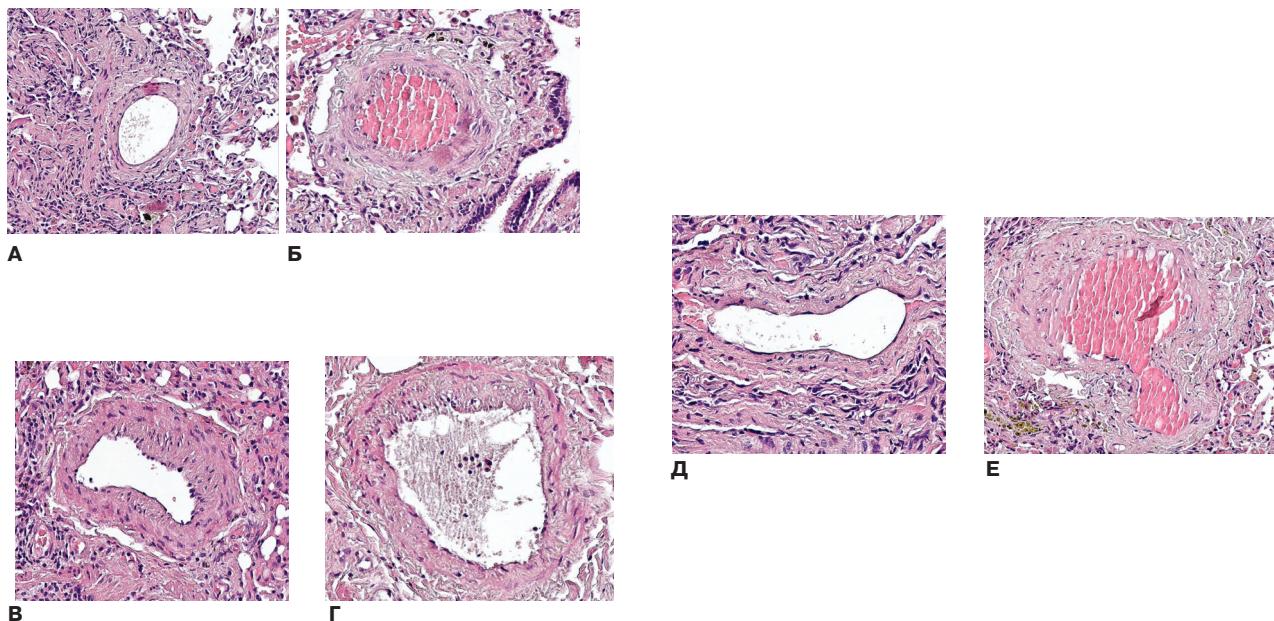


Рис. 2. Состояние артериол и венул по данным проведенного морфологического исследования сосудов легких у пациентов с ППС МК.
Примечание: **А** — артериола без патологии, **Б** — пандемический тромбоз артериолы, **В** — гиперплазия интимы артериолы, **Г** — гипертрофия меди артериолы, **Д** — венула без патологии, **Е** — венула с гиперплазией интимы и организованным тромбом в просвете.

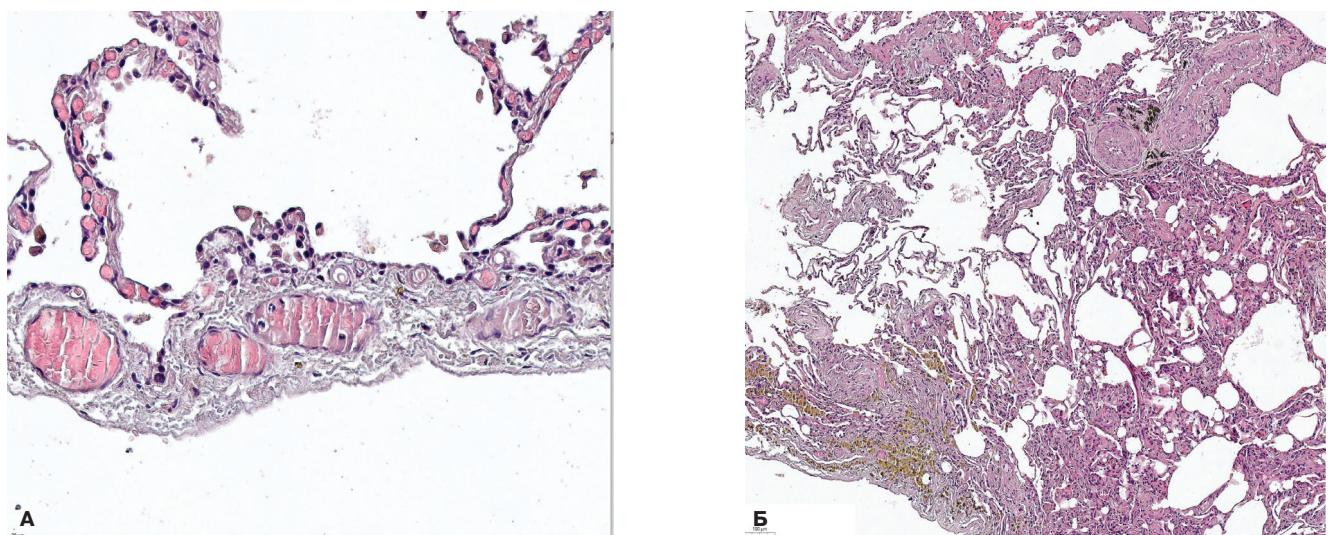


Рис. 3. **А** — тромбированный капилляр, **Б** — интерстициальный фиброз.

год после операции использовались значения рангов значимости предикторов. Ранг значимости переменной по 100-балльной шкале: 0 соответствовал низкой значимости, а 100 — высокой.

Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в регресс ЛГ по данным КПОС спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие ФП/трепетания предсердий (ТП) — 73 у.е., наличие сахарного диабета (СД) 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. (табл. 4).

Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие СД 2 типа — 90 у.е. (табл. 5).

Наиболее значимым фактором, оказывающим вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции, является количество корректированных клапанов — 100 у.е. (табл. 6).

Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в особенности периоперационной динамики ЛГ спустя год после операции.

Таблица 4

Вклад различных факторов в факт регресса ЛГ спустя год после операции

	Ранги значимости
Мужской пол	48
Сахарный диабет 2 типа	72
Стеноз МК	100
Сочетанное вмешательство на аортальном и МК	61
Курение	19
Перенесенная коронавирусная инфекция	27
Степень ожирения	56
ФП/ТП	73
Хроническая болезнь почек За-5 стадия	16
рСДЛА >38 мм рт.ст. до операции	38
Возраст на момент коррекции порока	23
рСДЛА мм рт.ст. до операции	25

Сокращения: МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 5

Вклад различных факторов в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ

	Ранги значимости
Пол мужской	23
Сахарный диабет 2 тип	90
Стеноз МК	100
Сочетанное вмешательство на аортальном и МК	31
Курение	23
Перенесенная коронавирусная инфекция	16
Степень ожирения	6
Наличие ФП/ТП	8
Наличие хронической болезни почек За-5 стадия	31
рСДЛА >38 мм рт.ст. до операции	16
Объем пораженных клапанов	11
Индекс массы тела, кг/м ²	25
Количество корrigированных клапанов	8

Сокращения: МК — митральный клапан, рСДЛА — расчетное давление в легочной артерии, ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий.

Таблица 6

Вклад различных факторов в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ

	Ранги значимости
Возраст на момент коррекции порока	23
Фракционное изменение площади ПЖ, до %	17
Индекс массы тела, кг/м ²	4
Количество корrigированных клапанов	100
TAPSE/рСДЛА см/мм рт.ст.	21
Время пережатия аорты, мин	8
Искусственное кровообращение, мин	19
рСДЛА мм рт.ст. до операции	25

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ТАРСЕ/рСДЛА — сердечно-сосудистое сопряжение (отношение систолической экскурсии кольца триkuspidального клапана к расчетному систолическому давлению в легочной артерии).

Обсуждение

Помимо выраженности ЛГ при пороке МК, характера поражения клапанного аппарата, коморбидного статуса, еще очень важную роль в определении тяжести состояния пациента с ППС МК играет присутствие прекапиллярного компонента ЛГ до коррекции порока дополнительно к посткапиллярному.

В нашем исследовании из 40 пациентов, у которых до коррекции порока МК проведенная инвазивная оценка параметров гемодинамики малого круга подтвердила наличие ЛГ, изолированная посткапиллярная форма ЛГ диагностирована у 15 больных с ППС МК (37,5%), тогда как у большинства до операции имела место комбинированная пост-/прекапиллярная (n=25 (62,5%)).

Выполнение хирургической коррекции клапанной патологии сердца эффективно снимает посткапиллярный компонент ЛГ. Однако у ряда пациентов может сохраняться повышенное сопротивление малого круга (прекапиллярный компонент) в послеоперационном периоде, неблагоприятно влияя на гемодинамические параметры, вплоть до развития дисфункции ПЖ [10]. Присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ после операции имеет решающее значение, поскольку это может влиять на прогноз и принципы лечения пациентов [6].

Тяжесть нарушений гемодинамики малого круга и дезадаптивное ремоделирование правых камер сердца повышают periоперационные риски осложнений, в связи с чем решение о пользе/риске хирургического вмешательства у таких пациентов с ППС и ЛГ должно быть тщательно взвешено и обсуждено мультидисциплинарной командой [10]. Вазореактивность легочного артериального сосудистого русла и "обратимость" ЛГ, оцененная с помощью острой фармакологической пробы во время КПОС (с использованием оксид азота/кислорода), играет важную роль в определении дальнейшей тактики. Отсутствие положительной динамики срДЛА и ЛСС, снижение СВ отражает "необратимость" ЛГ и может быть ассоциировано с неблагоприятным исходом кардиохирургического вмешательства.

В нашем исследовании для пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ до операции характерно вмешательство на большем количестве клапанов, более выраженное повышение рСДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное дооперационное нарушение сердечно-

сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения. Также пациенты с данным типом ЛГ характеризовались более тяжелыми изменениями гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом в виде снижения срДЛА и СВ, но с повышением ЛСС до коррекции порока.

При проведении микроскопии артериол и венул в нашем исследовании отмечено большее значение площади венулы и ее просвета, также как интимы венулы, площади сочетания интимы, меди и просвета венулы, как и отношения адвентиции венулы к площади венулы именно у пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ. Более того, для пациентов с комбинированной ЛГ было характерно более часто наличие пандемического тромбоза артериол.

Действительно, при гистологическом исследовании сосудов малого круга кровообращения у пациентов с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца имеет место утолщение альвеолярно-капиллярных мембран и их фиброзные изменения, гипертрофия и фиброз интимы венул. При присоединении прекапиллярного компонента у больных ЛГ 2 группы обнаруживаются утолщение интимы и гипертрофия меди ЛА, а также микротромбозы [11]. Ранее в работе Fayyaz AU, et al. на примере пациентов с сердечной недостаточностью (СН) было продемонстрировано, что тяжесть ЛГ и выраженность ухудшения диффузионной способности легких коррелирует с утолщением интимы и венул [12].

Впервые в работе Чазовой И. Е. были продемонстрированы основные характеристики ремоделирования легочного сосудистого русла при посмертной биопсии у 6 пациентов с ЛГ и митральным стенозом [13]. У данных пациентов отмечено утолщение интимы ЛА за счет концентрического фиброза, определяющегося лишь в 3,3% артерий и затрагивавшего сосуды диаметром 25-50 мкм. Однако накопленные данные по морфологической характеристике легочной ткани и легочного сосудистого русла ограничиваются небольшой выборкой пациентов и посмертной биопсией легких [13]. Более того, до сих пор не разработана классификация морфологических изменений сосудов легких при посткапиллярной ЛГ.

В нашем исследовании у пациентов с ППС МК интраоперационная биопсия ткани легкого с последующей морфологической оценкой паренхимы легких и сосудов в совокупности с неинвазивными и инвазивными параметрами выступила в роли дополнительного параметра, позволяющего отразить характер ремоделирования легочного сосудистого русла и тяжесть изменений для пациентов с ЛГ различного гемодинамического типа.

В нашем исследовании также проводилось изучение факторов, влияющих на достижение регресса ЛГ спустя год после эффективной коррекции порока, или на сохранение ЛГ различного типа.

Выявленный вклад типа поражения МК по типу стеноза в характер периоперационной динамики ЛГ и в принципе регресс ЛГ спустя год после операции можно объяснить более выраженным поражением сосудов легочного артериального русла, представленным в виде более частого присутствия тромбированных капилляров, связи стеноза МК с периваскулярным фиброзом и наличием интерстициального фиброза легких.

В то время как объем вмешательства на клапанах сердца выступил единственным фактором, оказывавшим значимый вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ. Это, вероятно, можно объяснить более выраженным ремоделированием сердца и нарушением внутрисердечной гемодинамики, с большей длительностью течения порока и СН.

Помимо самого порока сердца, также и сопутствующая кардиологическая и коморбидная патология может оказывать вклад в периоперационное течение ЛГ.

Действительно, дополнительный вклад в нарушение внутрисердечной гемодинамики и гемодинамики малого круга кровообращения и, как следствие, в более тяжелое состояние пациентов с ППС МК оказывает ФП/ТП. До 80% с митральными пороками имеют ФП/ТП в раннем послеоперационном периоде коррекции порока, что ассоциируется с восьмикратным увеличением шансов сохранения ФП/ТП и в отдаленном послеоперационном периоде [14], а как следствие сохранении еще одного компонента, способствующего персистенции ЛГ.

Значимый вклад в наличие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца при сохранной фракции выброса ЛЖ вносит характер нарушений метаболического фона, способствующего формированию хронически текущего воспалительного процесса. Предполагается, что воспалительное состояние активирует нейрогормональные медиаторы, адаптивный иммунитет и липидный ферментативный метаболизм, продуцируемый полиненасыщенными жирными кислотами, что приводит к ремоделированию легочных вен, легочной вазоконстрикции и диастолической дисфункции ПЖ у пациентов с СН и сохранной фракцией выброса ЛЖ [15].

В нашем исследовании одним из факторов коморбидного статуса пациентов, оказывающих значимый вклад в недостаточную динамику уровня рСДЛА в течение года после операции, является СД 2 типа.

СД 2 типа идентифицирован как независимый предиктор развития ЛГ, даже после поправки на другие факторы (например, ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая СН, гипертония, курение) [16]. Результаты метаанализа, выполненного авторами Padte S, et al.,

указывают на повышенный уровень смертности среди больных ЛГ с СД по сравнению с лицами без СД (ОШ 1,40; 95% ДИ: 1,15-1,70), $p=0,0006$ [15].

Наличие СД 2 типа может влиять и на развитие ЛГ, поскольку может приводить к дисфункции и ремоделированию ПЖ [17]. Нарушение толерантности к глюкозе и инсулинерезистентность вовлечены в развитие и прогрессирование заболевания, влияя на ухудшение эндотелиальной функции в т.ч. и сосудов малого круга кровообращения, активируя продукция вазоконстрикторных агентов (таких как эндотелин 1) и снижения продукции агентов, ответственных за вазодилатацию (оксид азота) [16]. Другим важным фактором, который следует учитывать, является высокая распространённость скрытой диастолической дисфункции ЛЖ и ишемической микрососудистой патологии у пациентов с диабетом. Несмотря на интенсивные исследования по этому вопросу, точные клеточные и молекулярные эффекты СД 2 типа на легочное сосудистое русло до сих пор до конца не изучены.

В нашем исследовании наличие СД 2 типа явилось одним из факторов, оказывающих значимый вклад в факт регресса ЛГ спустя год после операции по данным КПОС (72 у.е.) и значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции (90 у.е.) в совокупности с другими факторами.

Еще одним фактором, продемонстрировавшим свой умеренный вклад (56 у.е.) в характер динамики ЛГ спустя год после операции, является ожирение.

Такое состояние, как ожирение, все чаще встречается у пациентов с ППС различной этиологии до коррекции порока [18-20]. Ожирение может нарушать гомеостаз в малом круге кровообращения и усугублять уже исходно имеющееся ремоделирование легочного сосудистого русла за счет повышения уровня циркулирующих воспалительных маркеров, периваскулярной инфильтрации иммунных клеток, токсического действия пищевых насыщенных жирных кислот на эндотелий легочного сосудистого русла, вызывая прогрессирующую эндотелиальную дисфункцию, вазоспазм, гиперкоагуляционное состояние [21]. Увеличение массы тела также может усиливать системное сосудистое воспаление, что, в свою очередь, может способствовать анигиопролиферации легочного сосудистого русла и, таким образом, приводить к повышению давления в ЛА. Избыточная масса тела или ожирение ассоциируется с увеличением шансов наличия ЛГ в 1,34 раза (95% ДИ: 1,29-1,4; $p<0,001$ на каждые 5 единиц увеличения индекса массы тела) [22].

Проведенный в нашем исследовании комплексный анализ фенотипа пациентов с пороком МК в зависимости от типа ЛГ, а также поиск факторов, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ, спустя год после операции позволил идентифицировать модифицируемые состояния, коррекция или ком-

пенсация которых еще на этапе до операции, вероятно, способствует улучшению течения заболевания и характера нарушений гемодинамики малого круга кровообращения после эффективной хирургии порока сердца.

Заключение

В нашем исследовании пациентов с ППС и комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ характеризуется более выраженное повышение срДЛА по данным ЭхоКГ до вмешательства, более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения ПЖ-ЛА и повышение уровня маркеров миокардиального напряжения (NT-проБНР и стимулирующего фактора роста, экспрессируемого геном 2), более тяжелые изменения гемодинамики малого круга кровообращения с характерным ответом на вазореактивный тест илопростом именно для данной группы пациентов в виде снижения срДЛА и СВ с повышением ЛСС до коррекции порока, а также вмешательство на большем количестве клапанов.

При морфометрии легочных артериол для пациентов с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ППС МК характерна артериализация венул и более частое наличие пандемического тромбоза артериол (53,3%) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (9%).

Впервые выявлены факторы, оказывающие наиболее значимый вклад в регресс ЛГ спустя год после операции: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие ФП/ТП — 73 у.е., наличие СД 2 типа — 72 у.е., сочетанное вмешательство на МК и аортальном клапане — 61 у.е., степень ожирения — 56 у.е., мужской пол — 48 у.е. Факторами, оказывающими наиболее значимый вклад в сохранение изолированной посткапиллярной ЛГ спустя год после операции, являются: поражение МК по типу стеноза — 100 у.е., наличие СД 2 типа — 90 у.е. Наиболее значимым фактором, оказывающим вклад в сохранение комбинированной пост-/прекапиллярной формы ЛГ спустя год после операции, является: количество корригированных клапанов — 100 у.е. Характер морфологических изменений легких не оказал значимый вклад в особенности периодической динамики ЛГ спустя год после операции.

Данное исследование позволило нам более детально изучить не только характер структурно-функционального нарушений камер сердца и гемодинамики малого круга кровообращения у пациентов с ППС МК и ЛГ, но и комплексно оценить фенотип пациента с комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и изолированной посткапиллярной ЛГ на фоне митрального порока сердца до его коррекции, а также определить вклад факторов, в т.ч. потенциально модифицируемых, влияющих на неблагоприятную динамику ЛГ спустя год после коррекции порока сердца.

Отношения и деятельность. Исследование проведено на базе Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний при поддержке Гранта Российского научного

фонда № 24-75-10031 "Эпикардиальное и висцеральное ожирение как фактор, влияющий на ремоделирование миокарда и сосудов легких после хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца".

Литература/References

1. 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.
2. Lyapina IN, Teplova YuE, Martynuk TV. Phenotype of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: features of pathophysiology and differential diagnosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(4):118-29. (In Russ.) Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынук Т. В. Фенотип пациентов с легочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(4):118-29. doi:10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129.
3. Coutinho GF, Antunes MJ. Surgery for mitral stenosis in patients with pulmonary hypertension: How far can we go? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;152(2):302-3. doi:10.1016/j.jtcvs.2016.05.041.
4. Avdeev SN, Barabash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбаш О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
5. Assad TR, Hennes 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.
6. Maron BA, Bortman G, De Marco T, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease. *Eur Respir J.* 2024;64(4):2401344. doi:10.1183/13993003.01344-2024.
7. Collins N, Sugito S, Davies A, et al. Prevalence and survival associated with pulmonary hypertension after mitral valve replacement: national echocardiography database of Australia study. *Palm Circ.* 2022;12: e12140. doi:10.1002/pul2.12140.
8. Bermejo J, González-Mansilla A, Mombie T, et al. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(2):019949. doi:10.1161/JAHA.120.019949.
9. Patel B, D'Souza S, Sahni T, et al. Pulmonary hypertension secondary to valvular heart disease: a state-of-the-art review. *Heart Fail Rev.* 2024;29(1):277-86. doi:10.1007/s10741-023-10372-9.
10. Madeira M, Ranchordás S, Oliveira P, et al. Pulmonary Hypertension in Valvular Heart Disease Surgery: Risk and Prognosis. *Rev Port Cir Cardiotorac Vasc.* 2017;24(3-4):117.
11. Aleevskaya AM, Vyborov ON, Gramovich VV, Martynuk TV. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and pre-capillary pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive.* 2020;92(9):54-62. (In Russ.) Алеевская А. М., Выборов О. Н., Грамович В. В., Мартынук Т. В. Проблемные аспекты легочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца: фокус на
12. Fayaz AU, Edwards WD, Maleszewski JJ, et al. Global Pulmonary Vascular Remodeling in Pulmonary Hypertension Associated With Heart Failure and Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;137(17):1796-810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
13. Chazov IE, Martynuk TV. Pulmonary hypertension. *Practice.* 2015. p 81. (In Russ.) Чазов И. Е., Мартынук Т. В. Легочная гипертензия. Практика, 2015. с. 81. ISBN: 978-5-89816-138-5.
14. van der Heijden CAJ, Verheule S, Olsthoorn JR, et al. Postoperative atrial fibrillation and atrial epicardial fat: Is there a link? *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2022;39:100976. doi:10.1016/j.ijcha.2022.100976.
15. Aradhyu V, Vyas R, Dube P, et al. Novel insights into the pathobiology of pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024;326(6):H1498-H1514. doi:10.1152/ajpheart.00068.2024.
16. Padte S, Mehta P, Bansal V, et al. Impact of diabetes mellitus on mortality in pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. *World J Crit Care Med.* 2024;13(4):99564. doi:10.5492/wjccm.v13.i4.99564.
17. Morrison AM, Huang S, Annis JS, et al. Cardiometabolic Risk Factors Associated With Right Ventricular Function and Compensation in Patients Referred for Echocardiography. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(12):e028936. doi:10.1161/JAHA.122.028936.
18. Bonnet V, Boisselier C, Saplaour V, et al. The role of age and comorbidities in postoperative outcome of mitral valve repair: A propensity-matched study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(25):e3938. doi:10.1097/MD.0000000000003938.
19. Burns DJP, Rapetto F, Angelini GD, et al. Body mass index and early outcomes following mitral valve surgery for degenerative disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(5):1765-73. doi:10.1016/j.jtcvs.2019.10.193.
20. Lyapina IN, Dren EV, Kuzmina OK, et al. Ten-year dynamics of the phenotype of patients undergoing surgical correction of valvular heart diseases: results of a single-center registry. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2024;66(3):302-10. (In Russ.) Ляпина И. Н., Дрень Е. В., Кузьмина О. К. и др. Десятилетняя динамика фенотипа пациентов, подвергшихся хирургической коррекции приобретенных пороков клапанов сердца: результаты одноцентрового регистра. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2024;66(3):302-10. doi:10.2402/0236-2791-2024-66-3-302-310.
21. Vrigkou E, Vassilatou E, Dima E, et al. The Role of Thyroid Disorders, Obesity, Diabetes Mellitus and Estrogen Exposure as Potential Modifiers for Pulmonary Hypertension. *J Clin Med.* 2022;11(4):921. doi:10.3390/jcm11040921.
22. Frank RC, Min J, Abdelghany M, et al. Obesity Is Associated With Pulmonary Hypertension and Modifies Outcomes. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(5):e014195. doi:10.1161/JAHA.119.014195.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бульвар академика Л. С. Барбаша, д. 6, Кемерово, 650002, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е. И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash blvd., 6, Kemerovo, 650002, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia.



Эпидемиология, факторы риска развития и принципы диагностики хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии: данные регистра

Симакова М. А., Осадчий А. М., Алексеева Д. В., Марукян Н. В., Гончарова Н. С., Маликов К. Н., Грабик М. А., Злобина И. С., Березина А. В., Гордеев М. Л., Моисеева О. М.

Цель. Провести анализ эпидемиологии, факторов риска и исходных клинических данных пациентов, включенных в регистр пациентов с хронической тромбоэмбологической легочной гипертензией (ХТЭЛГ).

Материал и методы. В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 286 пациентов (женщины 51% (n=148)) с впервые установленным диагнозом ХТЭЛГ и пролеченных в ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" в период с 01.01.2014 по 31.12.2023. Диагноз ХТЭЛГ верифицировали согласно критериям Европейского общества кардиологов от 2015г и клиническим рекомендациям Минздрава России. С целью оценки эффективности работы мультидисциплинарной "команды ХТЭЛГ" больные были разделены на две подгруппы в зависимости от времени верификации диагноза ХТЭЛГ: группа 1 (n=147) включала пациентов, обследованных и пролеченных в период с 01.01.2014 по 31.12.2018; группа 2 (n=139) — в период с 01.01.2019 по 31.12.2023.

Результаты. Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза был 56 [43; 66] лет, большинство имели продвинутую стадию заболевания (III функциональный класс (ФК), n=176, 62%), а время от дебюта симптомов до постановки диагноза составило 2,6 [1,4; 4,6] года. 40,7% пациентов были жителями Санкт-Петербурга, распространенность заболевания в Санкт-Петербурге на конец 2023г составила 21,1 случая на 1 млн. человек. Отмечен рост заболеваемости ХТЭЛГ в Санкт-Петербурге с 1,56 до 2,86 случая на 1 млн. населения. Верифицированный эпизод тромбоэмболии легочной артерии в анамнезе зафиксирован в 71% (n=204) пациентов, в половине случаев он носил массивный характер. Анализ факторов риска ХТЭЛГ продемонстрировал высокую распространенность антрафосфолипидного синдрома (11%) и спленэктомии (5%), а также выявил такие вероятные факторы риска, как крупная артериовенозная мальформация и крупная миома матки. При сравнении клинико-лабораторных характеристик двух групп в зависимости от периода включения, пациенты группы 1 отличались наличием более выраженного ремоделирования и дисфункции правых камер сердца по данным эхокардиографии (площадь правого предсердия, соотношение правого желудочка к левому желудочку, диаметр легочной артерии, ударный объем левого желудочка), и в группе 2 более высокими значениями N-концевого промозгового натрий-уретического пептида (1512,0 [511,5; 2702,0] vs 816,5 [197,0; 2235,5], p=0,004). При этом отличий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения и срокам верификации диагноза получено не было. При этом в группе 2 чаще выявлялись пациенты ХТЭЛГ ФК I (9% vs 1%, p=0,041). Отличий по числу пациентов с эмпирически назначенной специфической терапией легочной артериальной гипертензии не установлено.

Заключение. Продемонстрирована низкая заболеваемость ХТЭЛГ, а также длительные сроки постановки диагноза, ассоциированные с более выраженными изменениями гемодинамики малого круга кровообращения при сравнении с зарубежными регистрами. Обозначена позитивная тенденция в виде увеличения среди вновь выявленных больных пациентов с более низким ФК и менее выраженным ремоделированием правых камер сердца, что, вероятно, является следствием совершенствования системы маршрутизации пациентов с синдромом легочной гипертензии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, тромбоэмболия легочной артерии, регистр, хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия, факторы риска, распространенность, заболеваемость.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Симакова М. А.* — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-9478-1941, Осадчий А. М. — к.м.н., врач-кардиохирург, ORCID: 0000-0002-2406-942X, Алексеева Д. В. — ассистент кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации, ORCID: 0000-0001-9528-9377, Марукян Н. В. — врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, ORCID: 0000-0003-0736-6278, Гончарова Н. С. — к.м.н., с.н.с. научно-исследовательского отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0001-6954-7096, Маликов К. Н. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории интервенционной хирургии, врач ультразвуковой и функциональной диагностики, ORCID: 0000-0003-4896-1516, Грабик М. А. — ординатор кафедры кардиологии факультета послевузовского и дополнительного образования Института медицинского образования, ORCID: 0009-0000-0766-756X, Злобина И. С. — м.н.с. научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0003-1161-4430, Березина А. В. — д.м.н., г.н.с. научно-исследовательской лаборатории кардиопульмонального тестирования, ORCID: 0000-0002-5770-3845, Гордеев М. Л. — профессор, д.м.н., г.н.с. НИО кардиоторакальной хирургии, ORCID: 0000-0001-5362-3226, Моисеева О. М. — д.м.н., профессор, директор Института сердца и сосудов, руководитель, г.н.с. отдела некоронарогенных заболеваний сердца, ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
maria.simakova@gmail.com

АФС — антрафосфолипидный синдром, ДИ — доверительный интервал, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ОР — отношение рисков, РФ — Российская Федерация, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ФК — функциональный класс, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмбологическая легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-проБНР — N-концевой промозговой натрий-уретический пептид.

Рукопись получена 04.09.2025

Рецензия получена 08.10.2025

Принята к публикации 21.10.2025



Для цитирования: Симакова М. А., Осадчий А. М., Алексеева Д. В., Марукян Н. В., Гончарова Н. С., Маликов К. Н., Грабик М. А., Злобина И. С., Березина А. В., Гордеев М. Л., Моисеева О. М. Эпидемиология, факторы риска развития и принципы диагностики хронической тромбоэмбологической легочной гипертензии: данные регистра. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6571. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6571. EDN: OXQCOV

Epidemiology, risk factors and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the registry

Simakova M. A., Osadchiy A. M., Alekseeva D. V., Marukyan N. V., Goncharova N. S., Malikov K. N., Grabik M. A., Zlobina I. S., Berezina A. V., Gordeev M. L., Moiseeva O. M.

Aim. To analyze the epidemiology, risk factors and baseline clinical data of patients included in the registry of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH).

Material and methods. This prospective, observational, single-center study included 286 patients (women, 51% (n=148) with a newly diagnosed CTEPH and treated at the Almazov National Medical Research Center named from January 1, 2014 to December 31, 2023. The diagnosis of CTEPH was verified according to the 2015 European Society of Cardiology criteria and clinical guidelines of the Russian Ministry of Health. To evaluate the effectiveness of the multidisciplinary "CTEPH team" patients were divided into two subgroups based on the time of CTEPH diagnosis verification as follows: group 1 (n=147) included patients examined and treated from January 1, 2014 to December 31, 2018; group 2 (n=139) — from January 1, 2019 to December 31, 2023.

Results. The mean age of patients at diagnosis was 56 [43; 66] years. The majority had an advanced stage of the disease (class III, n=176, 62%), and the time from symptom onset to diagnosis was 2,6 [1,4; 4,6] years. In addition, 40,7% of patients were St. Petersburg residents, while the disease prevalence in St. Petersburg at the end of 2023 was 21,1 cases per million people. An increase in the incidence of CTEPH in St. Petersburg was noted from 1,56 to 2,86 cases per 1 million population. A verified pulmonary embolism in history was recorded in 71% (n=204) of patients. In half of the cases, there was massive pulmonary embolism. Analysis of risk factors for CTEPH demonstrated a high prevalence of antiphospholipid syndrome (11%) and splenectomy (5%), and also identified such probable risk factors as large arteriovenous malformation and large uterine fibroids. When comparing the clinical and laboratory characteristics of the two groups depending on the inclusion period, patients in group 1 were distinguished by more pronounced remodeling and right heart dysfunction according to echocardiography (right atrial area, right ventricle to left ventricle ratio, pulmonary artery diameter, left ventricular stroke volume), in group 2 by higher N-terminal pro-brain natriuretic peptide (1512,0 [511,5; 2702,0] vs 816,5 [197,0; 2235,5], p=0,004). However, no differences were found in pulmonary circulation hemodynamics or diagnosis verification time. In group 2, patients with CTEPH class I were more often detected (9% vs 1%, p=0,041). No diffe-

rences were found in the number of patients with empirically prescribed specific therapy for pulmonary arterial hypertension.

Conclusion. A low incidence of CTEPH was demonstrated, as well as longer diagnosis times associated with more pronounced pulmonary hemodynamics changes when compared with international registries. A positive trend was noted, with an increase in newly diagnosed patients with lower functional class and less pronounced right heart remodeling, likely due to improved patient routing for pulmonary hypertension.

Keywords: pulmonary hypertension, pulmonary embolism, registry, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, risk factors, prevalence, incidence.

Relationships and Activities: none.

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

Simakova M. A.* ORCID: 0000-0001-9478-1941, Osadchiy A. M. ORCID: 0000-0002-2406-942X, Alekseeva D. V. ORCID: 0000-0001-9528-9377, Marukyan N. V. ORCID: 0000-0003-0736-6278, Goncharova N. S. ORCID: 0000-0001-6954-7096, Malikov K. N. ORCID: 0000-0003-4896-1516, Grabik M. A. ORCID: 0009-0000-0766-756X, Zlobina I. S. ORCID: 0000-0003-1161-4430, Berezina A. V. ORCID: 0000-0002-5770-3845, Gordeev M. L. ORCID: 0000-0001-5362-3226, Moiseeva O. M. ORCID: 0000-0002-7817-3847.

*Corresponding author: maria.simakova@gmail.com

Received: 04.09.2025 **Revision Received:** 08.10.2025 **Accepted:** 21.10.2025

For citation: Simakova M. A., Osadchiy A. M., Alekseeva D. V., Marukyan N. V., Goncharova N. S., Malikov K. N., Grabik M. A., Zlobina I. S., Berezina A. V., Gordeev M. L., Moiseeva O. M. Epidemiology, risk factors and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: data from the registry. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6571. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6571. EDN: OXQCOV

Хроническая тромбоэмбическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) представляет собой редкий вариант прекапиллярной легочной гипертензии (ЛГ), характеризующейся стойкой посттромбоэмбической обструкцией ветвей легочных артерий (ЛА) в сочетании с вторичными изменениями микроциркуляторного русла, что приводит к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и в итоге к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1, 2]. ХТЭЛГ является одним из немногих вариантов ЛГ с потенциально возможной нормализацией гемодинамики малого круга кровообращения на фоне хирургического или эндоваскулярного лечения и полным обратным ремоделированием правых камер сердца, а также восстановлением исходного функционального статуса пациентов. Именно поэтому актуальной задачей остается раннее выявление ХТЭЛГ, которая имеет неспецифические клинические проявления, дебютирующие только на фоне продвинутых стадий заболевания.

Эпидемиологические данные о ХТЭЛГ остаются ограниченными, что во многом связано с недостаточной выявляемостью заболевания. По данным регистров США, Европы и Канады, общая заболеваемость ХТЭЛГ варьирует от 0,9 до 39,0 случаев на 1 млн. взрослого населения в зависимости от периода наблюдения, снижаясь до 3,1-6,0 на 1 млн. общей популяции населения в национальных регистрационных исследованиях [3-5]. Распространенность ХТЭЛГ также значительно варьирует от 5 до 30 случаев на 1 млн. населения, что, вероятно, зависит от организации маршрутизации и наблюдения за пациентами с тромбоэмболией ЛА (ТЭЛА) и ХТЭЛГ, а также связано с особенностями (этническая принадлежность), численностью анализируемой выборки и способом расчета. Так, в Китае распространность ХТЭЛГ составляет ~85 случаев на 1 млн. госпитализированных пациентов и снижается до 6,74 случаев на 1 млн. взрослого населения [6]. Распространенность ХТЭЛГ в Испании и Швеции схожа и составляет ~22,5 слу-

Ключевые моменты

- Продемонстрированы низкие показатели распространённости хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) в регионе, существенно отличающиеся от прогнозируемых, что подчеркивает необходимость оптимизации наблюдения больных после тромбоэмболии легочной артерии.
- Наиболее распространёнными протромботическими факторами риска у пациентов с ХТЭЛГ являются антифосфолипидный синдром и спленэктомия.
- Налаживание взаимодействия региональных центров легочной гипертензии с экспертыным центром и формирование мультидисциплинарной команды ХТЭЛГ в последнем реализуются в диагностике заболевания на более ранних стадиях.

Key messages

- Low prevalence rates of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) in the region were demonstrated, significantly different from predicted rates, highlighting the need to optimize patient follow-up after pulmonary embolism.
- The most common prothrombotic risk factors in patients with CTEPH are antiphospholipid syndrome and splenectomy.
- Establishing collaboration between regional pulmonary hypertension centers and the expert center and a multidisciplinary CTEPH team will facilitate the disease diagnosis at earlier stages.

чаев на 1 млн. населения, характеризуя в целом регистры ХТЭЛГ экономически развитых Европейских стран [7], снижаясь до 16,5 случаев на 1 млн. населения в Латвии [8]. В Российской Федерации (РФ) данные о распространённости ХТЭЛГ отсутствуют и ограничены результатами регистра, включающего отдельные центры/отдельные регионы нашей страны, на основании которых нельзя полноценно судить о распространённости ХТЭЛГ в России [9]. При этом последний международный регистр пациентов с ХТЭЛГ, включивший 1009 пациентов и характеризующий клиническую практику США, Европы (включая Россию) и Японии, приводит ту же усредненную цифру по распространённости — от 3 до 30 случаев на 1 млн. человек [10].

Возможное решение проблемы ранней диагностики ХТЭЛГ лежит в организации системы наблюдения за пациентами после эпизода острой ТЭЛА. Частота развития ХТЭЛГ после верифицированного тромбоза ЛА значительно варьирует в различных исследованиях от 0,57% до 9,1%. Так, по данным крупного проспективного наблюдательного исследования FOCUS, включившего 1098 пациентов, перенесших ТЭЛА, частота формирования посттромбоэмболического синдрома достигала 16%, при этом ХТЭЛГ подтверждена только в 2,3% случаев [11]. По данным японского многоцентрового наблюдательного исследования COMMAND VTE Registry-2, включившего 2787 пациентов с острой ТЭЛА, кумулятивная частота трансформации в ХТЭЛГ за период трехлетнего наблюдения также составила 2,3% [12]. По результатам работы Klok FA, et al., проанализировавших данные 772 пациентов, перенесших ТЭЛА, с длитель-

ностью наблюдения 1,5 года, процент развития ХТЭЛГ составил 2,8%, при этом среди пациентов с ТЭЛА низкого риска тридцатидневной летальности частота трансформации в ХТЭЛГ составила всего 0,38% (95% доверительный интервал (ДИ): 0-1,5%), а у пациентов с ТЭЛА высокого риска — 10% (95% ДИ: 6,5-15%) [13]. Эти существенные отличия подчеркивают важность правильной стратификации риска пациентов с ТЭЛА и четкого определения группы риска, для которой скрининг может быть оправдан. К факторам риска развития ХТЭЛГ на сегодняшний день относятся: протромботические состояния (прежде всего антифосфолипидный синдром (АФС)) и повышение уровня фактора свертывания VIII и активности фактора Виллебранта, наследственные тромбофилии; такие состояния, как спленэктомия, хронические воспалительные заболевания, вентрикулоатриальные шунты, активный инфекционный процесс и активное онкологическое заболевание; рецидивирующее течение ТЭЛА, массивность тромботического поражения ЛА, а также отсроченная диагностика и идиопатический характер тромбоза ЛА [2, 14, 15]. При этом важно отметить, что до 25-40% пациентов с ХТЭЛГ не имеют документированного анамнеза острой ТЭЛА, что указывает на возможность бессимптомного/малосимптомного течения первичного тромбоэмболического эпизода или развития заболевания по альтернативным механизмам.

Помимо эпидемиологических данных и факторов риска развития заболевания проведение наблюдательных и регистровых исследований помогает выявить изменения в стратегии оказания медицинской помощи, оценить реальную возможность внедрения современных методов обследования и лечения пациентов с ХТЭЛГ, а также проанализировать их эффективность и безопасность. Целью настоящей работы был анализ эпидемиологии, факторов риска и исходных клинических данных пациентов, включенных в регистр пациентов с ХТЭЛГ.

Материал и методы

В проспективное наблюдательное одноцентровое исследование включено 286 пациентов (женщины 51% (n=148)) с впервые установленным диагнозом ХТЭЛГ и пролеченных в ФГБУ "НМИЦ им. В.А. Алмазова" в период с 01.01.2014 по 01.01.2024¹. Для оценки гемодинамических показателей малого круга кровообращения выполнялась катетеризация правых камер сердца с использованием термодиллюционного баллонного катетера 7F Свана-Ганца (B. Braun Melsungen AG, Германия) с определением и расчетом показателей среднего давления в ЛА (срДЛА), давления заклинивания капилляров легких, сердечного индекса, ЛСС. Диагноз ХТЭЛГ верифицировали согласно критериям Европейского общества кардиологов от 2015г и клиническим рекомендациям Минздрава России "Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия" от 2020г (срДЛА >25 мм рт.ст., давление заклинивания ЛА <15 мм рт.ст., ЛСС >3 ед. Вуда) [16, 17]. Морффункциональная оценка сердца выполнялась с помощью эхокардиографического исследования (ЭхоКГ) на аппарате VIVID 7 Dimension (General Electric, США) в соответствии с текущими на тот период времени рекомендациями Американского общества эхокардиографии [18]. Для оценки толерантности к физической нагрузке выполнялся тест с 6-минутной ходьбой согласно рекомендациям Американского торакального общества [19]. Комплексное исследование функции внешнего дыхания с определением стандартных и динамических показателей вентиляции и статических объемов легких выполняли на аппарате VIASYS Healthcare Hoechberg (Германия). Кардиопульмональное нагрузочное тестирование проводили на велоэргометре с одновременной оценкой газообмена методом breath-by-breath (анализ каждого дыхательного цикла в режиме реального времени) с помощью системы Oxycon Pro.

Всем включенным в исследование выполняли клинический анализ крови (Sysmex XNL-350, Sysmex, Япония), оценивали уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-проВНР) в качестве лабораторного маркера сердечной недостаточности электрохемилюминесцентным методом с помощью стандартного набора Elecsys (Roche Diagnostic GmbH, Германия) на анализаторе Cobas (Cobas 2000, Roche Diagnostics, США). Все исследования были выполнены до назначения ЛАГ-специфической терапии и проведения хирургического/эндоваскулярного лечения. С учетом необходимости приема антикоагулянтов пациентами с ХТЭЛГ обследование на АФС включало оценку уровня критериальных антител к кардио-

липину (IgM, IgG) и антител к b2-гликопротеину-I-типа в рамках первого скрининга и далее с интервалом 12 нед., в случае приема прямых оральных антикоагулянтов полный второй скрининг (включающий оценку волчаночного антикоагулянта), в случае применения варфарина — только определение уровня критериальных антител к кардиолипину (IgM, IgG) и антител к b2-гликопротеину-I-типа. Для постановки диагноза АФС были использованы Сиднеевские критерии АФС [20]. Полиморфные варианты генов факторов свертывания и фибринолитической системы крови (*FV* Leiden: 1691 G>A (Arg506Gln), *FII* (протромбин): 20210 G>A, *FI* (фибриноген): -455 G>A, *FVII*: G>A (Arg353Gln), *FXIII*: G>T (Arg353Gln), *SERPINE1* (*PAI-1*): -675 5G>4G) изучались методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с помощью набора "Кардиогенетика тромбофилия" (ДНК-технологии, Россия).

С целью оценки эффективности работы мультидисциплинарной "команды ХТЭЛГ", созданной на базе центра ЛГ в ФГБУ "НМИЦ им В.А. Алмазова", включенные в исследование больные были разделены на две подгруппы в зависимости от времени верификации диагноза ХТЭЛГ: группа 1 (n=147) включала пациентов, обследованных и пролеченных в период с 01.01.2014 по 31.12.2018; группа 2 (n=139) — в период с 01.01.2019 по 31.12.2023. Следует отметить, что в течение первого анализируемого периода (с 01.01.2014 по 31.12.2018; группа 1) в мультидисциплинарную "команду ХТЭЛГ" входили два кардиолога-специалиста по легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), один врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению и один кардиохирург, имеющий опыт выполнения операций на аорте и трансплантации сердца. Ко второму анализируемому периоду (с 01.01.2019 по 31.12.2023; группа 2) команда расширилась за счет присоединения опытного врача лучевой диагностики, второго опытного кардиохирурга и второго врача по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению, а также трех специалистов функциональной диагностики, выполняющих расширенный протокол ЭхоКГ и кардиопульмонального нагрузочного тестирования. Развитие мультидисциплинарной "команды ХТЭЛГ", помимо увеличения личного опыта в работе с данными пациентами сопровождалось расширением интервенционных возможностей и, в частности, внедрением с 2016г метода баллонной ангиопластики ЛА с постепенным увеличение числа выполненных процедур.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (выписка № 12-20 от 21 декабря 2020г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

¹ Регистр пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Симакова М.А., Марукян Н.В., Рыжков А.В., Карпова Д.В., Моисеева О.М. Свидетельство о регистрации базы данных RU 2018620437 от 14.03.2018. Заявка № 2018620083 от 16.01.2018. [Электронный ресурс]. URL: https://elibrary.ru/project_cteph.

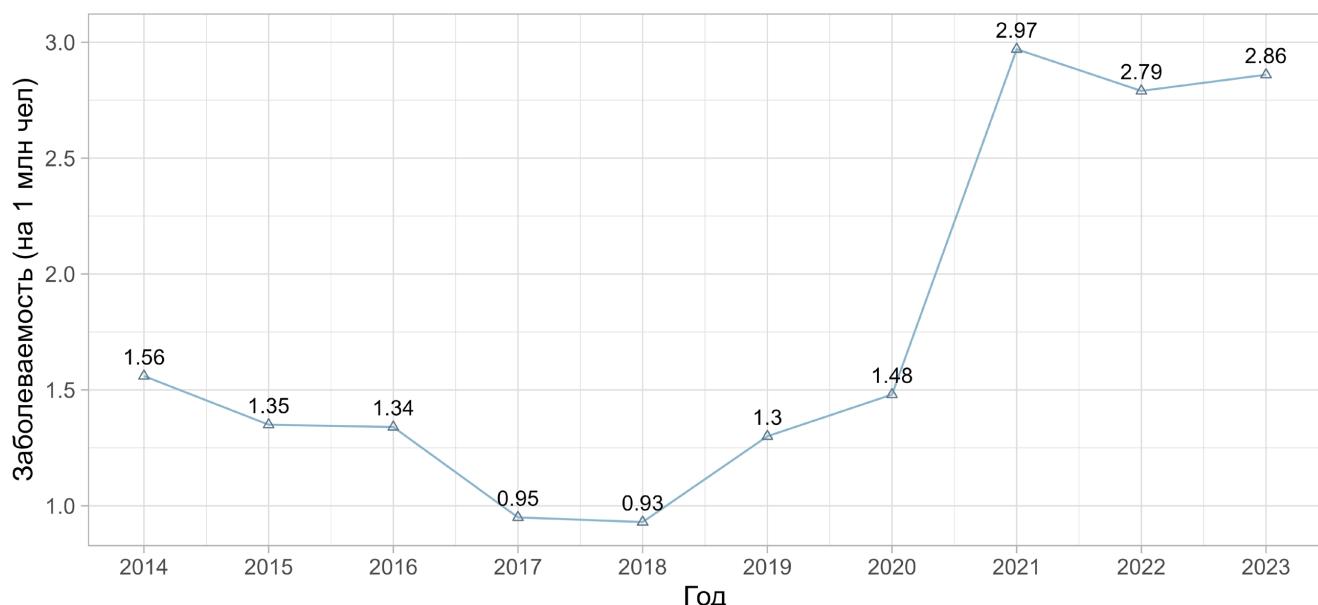


Рис. 1. Динамика заболеваемости ХТЭЛГ на 1 млн. населения в г. Санкт-Петербург по годам в период с 01.01.2014 по 31.12.2023.

Статистическая обработка данных проводилась в SPSS Statistic. Для проверки нормальности распределения применялся тест Шапиро-Уилка. Количественные данные с ненормальным распределением представлены в виде медианы, 25-й и 75-й процентилей (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух независимых групп применялся тест Манна-Уитни. Анализ качественных данных проводился с использованием критерия Фишера. Для оценки взаимосвязи между количественными переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Средний возраст в обследованной группе ($n=286$) на момент включения составил 56 [43; 66] лет, индекс массы тела 27,3 [24,4; 31,1] кг/м², при этом ожирение (значение индекса массы тела >30 кг/м²) встречалось только у 19% ($n=55$) пациентов. Среди сопутствующей патологии лидирующие позиции занимала артериальная гипертензия (36%, $n=103$) и патология желудочно-кишечного тракта (26%, $n=74$). Большинство пациентов имели продвинутую стадию заболевания на момент диагностики ХТЭЛГ (III функционального класса (ФК), $n=176$, 62%) и следующие жалобы: одышку при физической нагрузке (92%) и/или одышку в покое (21%), отёки (41%), дискомфорт в груди (29%), утомляемость (31%), головокружение (28%), кашель (22,1%, кровохарканье — 3,1%), пресинкопальные состояния (10,7%), потери сознания — 8,7%. Среднее время от дебюта симптомов до постановки диагноза составило 2,6 [1,4; 4,6] года.

Следует отметить, что большинство больных — 59,3% ($n=170$) были направлены для дообследования

из региональных лечебных учреждений, при этом существенную роль в маршрутизации оказала система телемедицинского консультирования, которая начала функционировать в "НМИЦ им В.А. Алмазова" с 2019г. 40,7% пациентов были жителями Санкт-Петербурга, что, с одной стороны, упрощало динамическое наблюдение за больными, а с другой, давало возможность рассчитать ряд эпидемиологических показателей. За период с 01.01.2014 по 01.01.2024 включительно в Санкт-Петербурге диагностировано 118 случаев ХТЭЛГ (рис. 1). Распространенность заболевания в Санкт-Петербурге на конец 2023г составляла 21,1 случая на 1 млн. человек, исходя из общей численности населения на 01.01.2024г — 5597763 человека по данным Федеральной службы государственной статистики². Отмечен рост заболеваемости ХТЭЛГ в Санкт-Петербурге за анализируемый период времени (рис. 1).

Факторы риска развития ХТЭЛГ

Характеристика эпизода острого тромбоза ЛА

На основании ретроспективного анализа медицинской документации и опроса пациентов показано, что тромбоз глубоких вен, ассоциированный с эпизодом острой ТЭЛА, встречался в 59% ($n=169$) случаев, верифицированная по данным компьютерной ангиопульмографии ТЭЛА — в 71% ($n=204$), при этом массивный тромбоз ЛА (вовлечение главных и долевых ветвей ЛА в тромботическое поражение) был отме-

² Численность населения Санкт-Петербурга по состоянию на 1 января 2023 года: статистический бюллетень / Петростат. — [Электронный ресурс]. — URL: <https://78.rosstat.gov.ru/storage/mediabank/%D0%A7%D0%B8%D1%81%D0%BB.%D0%A1%D0%9F%D0%B1%20%D0%BD%D0%B0%2001.01.2023.pdf>.

Таблица 1

Частоты встречаемости полиморфизмов генов факторов свертывания крови и фибринолитической системы

Ген и мутация	Гомозиготное носительство, n, %	Гетерозиготное носительство, n, %	Отсутствие полиморфизма, n, %
<i>FV</i> Leiden: 1691 G>A (Arg506Gln), n=199	0	14 (7%)	185 (93%)
<i>FII</i> (протромбин): 20210 G>A, n=199	1 (1%)	16 (8%)	182 (91%)
<i>FI</i> (фибриноген): -455 G>A, n=102	1 (1%)	41 (40%)	60 (59%)
<i>FVII</i> : G>A (Arg353Gln), n=101	1 (1%)	19 (19%)	81 (80%)
<i>FXIII</i> : G>T (Arg353Gln), n=101	9 (9%)	30 (30%)	62 (61%)
<i>SERPINE1</i> (PAI-1): -675 5G>4G, n=108	28 (26%)	51 (47%)	29 (27%)

чен у 50% (n=101), а признаки перегрузки давлением правых камер по данным ЭхоКГ встречались у 31% (n=63). Такие традиционные транзиторные факторы риска острого эпизода ТЭЛА, как хирургическая операция (абдоминальная хирургия и ортопедические операции), встречались в 2,8% (n=8), прием оральных контрацептивов у 3,5% (n=10), онкологическое заболевание — 2% (n=5). В связи с тем, что большинство пациентов не были обследованы в полном объеме для уточнения причины исходного эпизода венозного тромбоза, ретроспективно оценить истинную частоту традиционных факторов риска развития тромбоза ЛА не представлялось возможным, поэтому в ряде случаев эпизод ТЭЛА расценивался как идиопатический (неспровоцированный). Оценка такого признанного фактора риска трансформации в ХТЭЛГ, как рецидивирующий характер течения ТЭЛА, также была затруднена в связи с отсутствием архива данных компьютерной ангиопульмографии и высокой вероятностью того, что в ряде случаев врачами на местах в качестве рецидива ТЭЛА воспринималась декомпенсация явлений правожелудочковой сердечной недостаточности у больного с предсуществующей ХТЭЛГ.

Протромботические состояния как фактор риска трансформации в ХТЭЛГ

На наличие АФС было обследовано 91% пациентов (n=260) с ХТЭЛГ, у 5% (n=15) больных в анамнезе было указание на положительный тест на волчаночный антикоагулянт, что при отсутствии информации об условиях забора крови (наличие приема антикоагулянтов на момент выполнение анализа) делало эти результаты не интерпретируемыми и требовало полноценного обследования для исключения АФС с интервалом 12 нед., что было выполнено в ходе наблюдения. У 6% (n=17) обследованных имелось в анамнезе указание на отрицательные антитела к кардиолипинам (IgG, IgM) и b2-гликопротеину I типа, в случае этих больных полный скрининг выполнялся однократно в рамках стационарного этапа обследования на фоне пропуска одного подкожного введения низкомолекулярного гепарина. В результате дообследования у 11% (n=31) пациентов был подтвержден диагноз АФС, при этом в 7 случаях он но-

сил вторичный характер на фоне верифицированной системной красной волчанки.

Генетическое тестирование выполнено у 70% (n=200) пациентов с ХТЭЛГ. Выявлен один случай гомозиготного носительства мутации гена протромбина *FII* (20210 G>A), а также один случай сочетания гетерозиготного носительства мутации гена *FV* (1691 G>A) и *FII* (20210 G>A), которые можно отнести к наследственным тромбофилиям высокого тромботического риска (табл. 1). Всем пациентам на этапе верификации диагноза ХТЭЛГ и оценки операбельности выполнялась оценка активности антитромбина-3, дефицитных состояний не было выявлено, среднее значение активности антитромбина-3 составило 92% [83,3; 100,0]. Дефицит протеинов C и S рутинно не оценивался с учетом необходимости применения антикоагулянтной терапии. Наличие не нулевой группы крови отмечено у 82% (n=235) и было ассоциировано с повышением концентрации фактора Виллебранта в плазме крови (201 [67; 243] vs 87 [51; 189]%, p=0,003).

Сplenэктомия

В анамнезе спленэктомия выполнена у 5% (n=14) пациентов: в 6 случаях селезенка удалялась по причине острой травмы, в остальных — в рамках лечения наследственного сфероцитоза. При этом в двух случаях при дообследовании в рамках верификации диагноза ХТЭЛГ наследственный сфероцитоз был исключен и диагностирована талассемия.

Лимфопролиферативные заболевания

В нашем исследовании зарегистрировано 5 пациентов (1,7%) с миелопролиферативными заболеваниями: 1 пациент с эссенциальным тромбоцитозом, 4 пациента с истинной полицитемией (JAK2+).

Миома матки и сосудистые мальформации

Согласно нашим наблюдениям отдельной группой риска развития острой ТЭЛА с последующей трансформацией в ХТЭЛГ могут рассматриваться пациентки с гигантскими миомами матки (размер миомы >16 нед.), составившие в нашем исследовании 2,4% (n=7). Аномальные маточные кровотечения приводили у этих женщин к тяжелой железодефицитной анемии и гемической гипоксии — самостоятельным факторам риска венозного тромбоза, которые в со-

вокупности со сдавлением крупной миомой сосудов малого таза реализовывались в исходный эпизод острого тромбоза ЛА. При этом объём и длительность антикоагулянтной терапии снижались на фоне рецидивов маточных кровотечений, что, несомненно, ограничивало реканализацию острых тромбоэмболов и приводило к их хронизации. В дальнейшем формирование синдрома ЛГ и клиники правожелудочковой недостаточности становилось причиной отказа в выполнении гистерэктомии этим пациенткам, замыкая тем самым причинно-следственные взаимосвязи этих трех нозологий.

Особой группой в нашем исследовании были пациенты с сосудистыми аномалиями — крупными артерио-венозными мальформациями согласно классификации сосудистых аномалий³: 2 пациента с синдромом Клиппеля-Треноне-Вебера с локализацией мальформации на верхней конечности и мягких тканях спины с деформацией позвоночника и костей верхнего пояса конечностей; 1 пациент с синдромом Паркс-Вебера-Рубашова и формированием выраженных варикозных изменений вен нижних конечностей с явлениями флеботромбоза, тромбоза подвздошных вен и глубоких вен нижних конечностей с развитием выраженного посттромбофлебитического синдрома. Во всех случаях наличие крупных артерио-венозных мальформаций осложнилось рецидивирующими течением тромбоза ЛА с постепенной трансформацией в ХТЭЛГ и дополнительной хронической объемной перегрузкой правого желудочка за счет артерио-венозного шунтирования крови [21, 22].

Аутовоспалительные и аутоиммунные заболевания

Доказанным фактором риска развития ХТЭЛГ за счет системного воспаления и вероятной транзиторной бактериемии являются воспалительные заболевания кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), диагностированные у 5% (n=14) пациентов нашей группы. Обсуждается связь формирования ХТЭЛГ у пациентов, имеющих клинически значимую ревматологическую патологию. В нашей когорте эти пациенты представлены семью пациентами с системной красной волчанкой и вторичным АФС, четырьмя больными с ревматоидным артритом и двумя случаями верифицированного диагноза системной склеродермии. Аутоиммунный тиреоидит с явлениями гипотиреоза, требующего заместительной терапии, констатирован у 5% (n=13) пациентов. Временная связь начала неспецифической клиники ХТЭЛГ с перенесением новой коронавирусной инфекции (<3 мес. между верифицированным эпизодом коронавирусной инфекции и синдромом одышки) отмечена в 4% (n=11) случаев.

³ Международное общество по изучению сосудистых аномалий (ISSVA). ISSVA Classification of Vascular Anomalies [Электронный ресурс]/International Society for the Study of Vascular Anomalies. 2025. Режим доступа: <https://www.issva.org/classification>.

Внутрисердечные имплантированные устройства

У 4 пациентов (1%) был установлен постоянный электрокардиостимулятор на момент постановки диагноза ХТЭЛГ.

Медикаментозная терапия на момент постановки диагноза ХТЭЛГ

На момент верификации диагноза и оценки операбельности пациентов с ХТЭЛГ большинство в качестве антикоагулянтной терапии получали варфарин — 61% (n=174), 39% (n=112) — прямые оральные антикоагулянты (препараты с анти-Ха активностью), дезагреганты в рамках комбинированной антитромботической терапии ишемической болезни сердца получали 7% больных. Петлевые диуретики и антагонисты альдостерона получали 74% пациентов. ЛАГ-специфическая терапия была назначена эмпирически по месту жительства в 16% случаев (n=45), при этом только у 14 пациентов на основании выполненной в регионе катетеризации камер сердца.

Клиническая характеристика пациентов, включенных в регистр, в зависимости от временного периода

При сравнении клинико-лабораторных характеристик двух групп больных, отражающих рутинную клиническую практику ведения пациентов ХТЭЛГ в разные временные периоды внутри одного учреждения, следует отметить, что не выявлено различий по возрастно-половому составу, спектру сопутствующей патологии и факторов риска (табл. 2). Пациенты группы 1 (период с 01.01.2014 по 31.12.2018) отличались наличием достоверно более выраженного ремоделирования и дисфункции правых камер сердца по данным ЭхоКГ, и в группе 2 более высокими значениями NT-пргоБНР (1512,0 [511,5; 2702,0] vs 816,5 [197,0; 2235,5], p=0,004) (период с 01.01.2019 по 31.12.2023). При этом отличий по показателям гемодинамики малого круга кровообращения получено не было. Не отличались также и сроки верификации диагноза, однако в группе 2 достоверно чаще выявлялись пациенты ХТЭЛГ ФК I (по Всемирной организации здравоохранения) (табл. 2). Важно отметить, что у пациентов 2 группы назначение варфарина регистрировалось достоверно реже по сравнению с группой 1 (71 vs 50%, p=0,003). Отличий по числу пациентов с эмпирически назначенной ЛАГ-специфической терапией не установлено.

Обсуждение

Расчет таких показателей, как заболеваемость и распространенность, крайне важен для долгосрочного планирования работы системы здравоохранения, и он должен максимально быть приближен к реальности. В случае ХТЭЛГ хорошим примером может служить система, внедренная в Великобритании и Швеции, когда все пациенты с верифицированным диагнозом

Таблица 2

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов
в зависимости от периода постановки диагноза

Показатель	Группа 1 (n=147) (01.01.2014-31.12.2018) Ме [Q1; Q3] [#]	Группа 2 (n=139) (01.01.2019-31.12.2023) Ме [Q1; Q3] [#]	P
Возраст на момент включения, годы	60,0 [47,0; 71,0]	59,0 [45,0; 70,0]	0,554
Время до постановки диагноза, годы	2,7 [1,1; 4,9]	2,6 [1,5; 4,5]	0,813
Женский пол, %	50% (n=73)	53% (n=73)	0,638
ФК I/II/III/IV, %	1/21/68/10	9/19/55/9	0,111 p ₁₋₂ =0,041* p ₁₋₃ =0,171 p ₁₋₄ =0,061 p ₂₋₃ =0,876
Дистанция в ТШХ, м	300,0 [200,0; 407,0]	320,0 [216,0; 390,0]	0,066
Наличие синкопальных состояний, %	33 [26; 41]	22 [16; 30]	0,063
Наличие отеков, %	75 (51%)	70 (50%)	0,906
NT-proBNP, пг/мл	1512,0 [511,5; 2702,0]	816,5 [197,0; 2235,5]	0,004*
Данные эхокардиографического исследования			
Размер ЛП в продольной оси, мм	40,0 [36,3; 44,0]	41,0 [36,0; 44,0]	0,896
иОЛП, мл/м ²	30,0 [24,0; 35,0]	31,0 [25,0; 36,0]	0,420
ИММЛЖ, г/м ²	85,0 [69,3; 100,8]	78,0 [66,0; 95,5]	0,235
КДР ЛЖ, мм	43,0 [38,0; 47,0]	44,00 [40,0; 48,0]	0,411
ФВ ЛЖ, %	62,0 [58,0; 66,0]	63,0 [58,0; 67,0]	0,181
УО ЛЖ, мл	46,0 [36,0; 58,0]	53,0 [45,5; 63,3]	0,002*
Степени диастолической дисфункции ЛЖ 0/I/II/III, %	32/62/3/3	29/64/5/2	0,871
Диаметр ЛА, мм	31,0 [28,0; 34,0]	29,0 [26,0; 33,0]	0,005*
Площадь ПП, см ²	28,0 [23,0; 33,5]	26,0 [21,0; 32,0]	0,019*
ПЖ базальный размер, мм	50,5 [45,0; 57,0]	50,0 [44,0; 55,5]	0,162
ПЖ/ЛЖ	1,26 [1,10; 1,44]	1,14 [0,94; 1,37]	0,003*
TAPSE, мм	15,5 [13,0; 18,0]	16,0 [13,0; 20,0]	0,131
TAV'S, см/сек	10,0 [8,0; 11,0]	10,0 [9,0; 11,0]	0,166
FAC, %	28,5 [24,0; 33,0]	30,0 [22,3; 34,0]	0,761
РСДЛА, мм рт.ст.	90,5 [77,3; 105,0]	85,0 [70,0; 100,0]	0,017*
Свободная стенка ПЖ, мм	6,0 [5,0; 7,0]	5,0 [5,0; 6,0]	<0,001*
Диаметр НПВ, мм	22,0 [20,0; 25,5]	22,0 [19,0; 25,0]	0,383
Данные катетеризации правых камер сердца			
срДЛА, мм рт.ст.	54,0 [45,0; 61,2]	52,0 [40,5; 61,0]	0,248
ДЗЛК, мм рт.ст.	14,0 [10,0; 15,5]	13,0 [11,5; 14,0]	0,851
ЦВД, мм рт.ст.	13,0 [10,0; 17,0]	13,0 [9,0; 18,0]	0,798
СИ, л/мин*м ²	2,01 [1,74; 2,50]	2,03 [1,69; 2,42]	0,467
ЛСС, дин*с*см ⁻⁵	886,0 [594,8; 1160,0]	880,5 [500,0; 1143,0]	0,702
SatO ₂ , %	92,0 [89,0; 95,0]	92,2 [89,2; 95,0]	0,983
SvO ₂ , %	60,0 [55,0; 65,2]	60,0 [53,0; 66,0]	0,872
Данные спирографии			
ОФВ ₁ , %Д	96,0 [85,0; 106,3]	91,0 [81,5; 105,0]	0,203
ЖЕЛ, %Д	101,0 [90,0; 112,0]	97,0 [87,0; 115,8]	0,252
ОФВ ₁ /ЖЕЛ	78,0 [73,0; 84,3]	78,0 [71,0; 85,0]	0,752
Данные кардио-респираторного нагрузочного тестирования			
VO ₂ peak, %Д (норма >85%)	56,0 [43,8; 68,0]	51,5 [38,0; 64,0]	0,116
VO ₂ на АП, %Д (норма >85%)	45,0 [36,0; 60,0]	44,5 [30,0; 58,0]	0,177
VO ₂ /HR, %Д (норма >85%)	60,0 [49,0; 75,0]	64,5 [48,0; 74,0]	0,962
VE/VCO ₂ (норма <34)	55,0 [48,0; 62,0]	57,0 [47,1; 67,1]	0,523

Примечание: * — статистически значимый уровень $p<0,05$, # — данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, Сокращения: АП — аппарат, ДЗЛК — давление заклинивания в легочных капиллярах, ЖЕЛ — жизненная емкость легких, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, иОЛП — индекс объема левого предсердия, КДР — конечный диастолический размер, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, НПВ — нижняя полая вена, ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1 секунду, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ПЖ/ЛЖ — отношение базальных размеров правого и левого желудочков, РСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, СВ — сердечный выброс, СИ — сердечный индекс, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТШХ — тест с шестиминутной ходьбой, ЦВД — центральное венозное давление, УО — ударный объем, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, FAC — процент изменения площади правого желудочка в одном сердечном цикле, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, SatO₂ — сатурация артериальной крови, SpO₂peak — сатурация кислорода на пике ФН, SvO₂ — насыщение кислородом смешанной венозной крови, ТАПСЕ — амплитуда движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, TAV'S — скорость движения латеральной части фиброзного кольца трикуспидального клапана, VE/VCO₂ — вентиляторный эквивалент по CO₂, VO₂peak — пиковое потребление кислорода, выраженное в процентах от должной, VO₂/HR peak — кислородный пульс.

ЛАГ и ХТЭЛГ направляются в несколько экспертных центров, которые ежегодно подвергаются аудиту и предоставляют данные больных для обобщающего анализа центральным органом управления здравоохранением. Вероятно, поэтому данные этих стран по распространенности ХТЭЛГ находятся в одном диапазоне и достаточно велики: 25,8 на 1 млн. населения для Швеции⁴ и 38,4 на 1 млн. населения для Великобритании⁵. При отсутствии централизованного сбора таких данных результаты локальных регистров менее репрезентативны и показатели распространенности могут быть заниженными. Также крайне важны критерии включения пациента в регистр. В случае с ХТЭЛГ — это прежде всего верификация на основании выполнения катетеризации правых камер сердца, которая рутинно выполняется в европейских и американских центрах ЛГ и менее доступна странах Ближнего Востока, Африки и Восточной Азии. Так, согласно данным Öngen HG, et al., проанализировавших 212 пациентов с ХТЭЛГ, включенных в период с 2016 по 2017гг в странах региона EMEA (Europe, the Middle East and Africa), в 11% случаев не была выполнена инвазивная оценка гемодинамики малого круга кровообращения. Следует отметить, что 42% пациентов, включенных в этот регистр, были больными из РФ, представленными 8 исследовательскими центрами. Всем им была выполнена оценка гемодинамики малого круга кровообращения, что косвенно свидетельствует о положительном сдвиге в развитии программы помощи пациентам с ЛГ в России [23]. В 2021г были опубликованы данные Российского регистра пациентов с ЛГ, включившего данные 404 пациентов с ХТЭЛГ из 15 центров ЛГ за период с 2012 по 2020гг, при этом 32,2% пациентов (n=130) были жителями Москвы [9]. Исходя из средней численности населения в Москве (12,3 млн. человек) и в РФ (144,6 млн. человек) в обозначенный период времени получаем следующие цифры распространенности ХТЭЛГ: 10,5 случаев на 1 млн. населения для Москвы и 2,3 случая на 1 млн. населения для РФ. Распространенность заболевания в России в соответствии с представленными данными, несомненно, занижена, т.к. в обозначенном регистре представлены не все экспертные центры страны в силу того, что он является прежде всего научной инициативой коллектива авторов, а не административной нормой учета данной редкой патологии. При этом данные по распространенности пациентов с ХТЭЛГ в Москве (10,5 случаев на 1 млн. человек за 8 лет) вполне сопоставимы с полученной нами цифрой для Санкт-Петербурга (21,5 на 1 млн. человек за 10 лет), а имеющиеся различия можно объяснить боль-

шим временным периодом включения в нашем исследовании. Зафиксированный нами прирост ежегодной заболеваемости ХТЭЛГ в Санкт-Петербурге с 1,56 случаев до 2,86 случаев на 1 млн. населения (рис. 1), на наш взгляд, является позитивным результатом создания и внедрения отечественных клинических рекомендаций по данной теме, повышения информированности врачей, а также увеличения опыта и мощности нашего экспериментного центра ЛГ. Полученный нами уровень заболеваемости сопоставим с данными испанского регистра REHAP (Spanish Registry of Pulmonary Arterial Hypertension), включившего за период 2007-2008гг 167 пациентов ХТЭЛГ и показавшего заболеваемость 3,2 случая на 1 млн. населения [24], однако значимо ниже более современных данных немецкого, французского и британского регистров, фиксирующих значение ежегодной заболеваемости около 5-6 случаев на 1 млн. населения [4, 25]. Для дополнительного подтверждения представлений о недостаточной выявляемости ХТЭЛГ целесообразно рассчитать потенциальное число пациентов с ХТЭЛГ за 10 лет, исходя из численности населения Санкт-Петербурга, которая в среднем за период 2014-2024гг составляла 5362678 человек (согласно данным Росстата). Используя данные по распространенности ТЭЛА (40-70 случаев на 100 тыс. населения в год) и взяв для расчетов нижнее значение, а также предположив, исходя из результатов эпидемиологических исследований, что в среднем 81,2% пациентов переживают эпизод тромбоза ЛА [25], получаем 17363 пациентов с ТЭЛА за десятилетний период в Санкт-Петербурге. Взяв за частоту трансформации в ХТЭЛГ значение 2,3%, полученное в последних наблюдательных исследованиях [11, 26], получаем минимальное число вновь выявленных больных за 10 лет — 399 пациентов, что в 3,4 раза выше полученного нами значения (n=118). Помимо эпидемиологических данных в случае ХТЭЛГ крайне важным показателем является среднее время от начала симптомов до верификации диагноза. В этом аспекте наши данные (2,6 года) согласуются с результатами референтных центров г. Москвы (2,4 года) и китайских коллег (2 года), но значительно превышают сроки, продемонстрированные в многоцентровом европейском регистре — 1,18 года (n=679 за период с 02.2007 по 01.2009; 26 европейских центров и 1 центр в Канаде), американском регистре — 0,83 года (n=803 за период с 04.2015 по 03.2018) и международном регистре ХТЭЛГ — 1,25 года (n=1009 за период с 02.2015 по 02.2016; 34 центра в США, Европе и Японии). Эти результаты открывают дополнительное направление для развития отечественных центров ЛГ, прежде всего связанное с организацией системы наблюдения за пациентами, перенесшими ТЭЛА.

Сопоставляя клинико-анамнестические данные на момент постановки диагноза пациентов нашего регистра с наиболее крупными зарубежными исследованиями, были отмечены ряд схожих характеристик,

⁴ SPAHR: Svenska PAH & CTEPH registret [Электронный ресурс]. Orphanet. Режим доступа: <https://www.orpha.net/en/research-trials/registry/226932?name=&mode=&country=>.

⁵ National Pulmonary Hypertension Audit [Электронный ресурс] / NHS Digital. 2025. Режим доступа: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/clinical-audits-and-registries/national-pulmonary-hypertension-audit>.

а именно аналогичный гендерный состав: 51,5% женщин в нашем исследовании, 49,9% в регистре [27, 28] и 52% в международном регистре пациентов с ХТЭЛГ, опубликованном в 2024г [10]. При этом пациенты нашего регистра были несколько моложе: средний возраст составлял 60 лет против 63 лет в выше приведенных регистрах. Состояние большинства больных регистра НМИЦ им. В.А. Алмазова (62%) на момент постановки диагноза соответствовало III ФК (по Всемирной организации здравоохранения), что было сопоставимо с данными (68,6%) европейского регистра ХТЭЛГ [27] и 61% в международном регистре [10]. В российском регистре был отмечен более молодой возраст пациентов (57 лет) и меньшая доля пациентов с III ФК (56%) [9]. Сравнивая исходные показатели, характеризующие тяжесть пациентов на момент постановки диагноза, следует отметить, что наши пациенты имели более выраженные нарушения гемодинамики малого круга кровообращения при сравнении с международным регистром: срДЛА 53 [40; 61] vs 44 [35; 52] мм рт.ст., сердечный индекс 2,0 [1,6; 2,5] vs 2,2 [1,8; 2,7] л/мин×м², ЛСС 871 (483-1116) дин×с×см⁻⁵ vs 643 (453-912) дин×с×см⁻⁵ [10]. При этом наши результаты согласуются с данными московских коллег и исследователями из ФГБУ "НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина" Минздрава России, продемонстрировавших следующие исходные показатели гемодинамики малого круга: срДЛА 51 мм рт.ст. и 49 мм рт.ст. и ЛСС 2008 дин×с×см⁻⁵ и 871 дин×с×см⁻⁵, соответственно [9, 29]. Важными тенденциями, продемонстрированными в нашем исследовании, является увеличение числа больных с ХТЭЛГ I ФК на момент постановки диагноза с 1% в течение первых 5 лет работы центра (группа 1) до 9% в более поздний период (группа 2). Кроме этого, пациенты второй группы (временной интервал 2019-2023гг) имели менее выраженные изменения правых камер сердца по эхокардиографическим данным в сочетании с меньшими значениями NT-proBNP. На наш взгляд, эта динамика косвенно подтверждает важность формирования системы маршрутизации пациентов с ЛАГ/ХТЭЛГ в РФ, появление региональных центров ЛГ и формирование экспертных центров ХТЭЛГ с всеми современными возможностями диагностики и лечения этих пациентов.

Дополнительной возможностью улучшения диагностики и лечения пациентов с ХТЭЛГ является уточнение группы риска трансформации в ХТЭЛГ, прежде всего на основании выделения факторов риска. В нашем регистре у большинства больных (71%) в анамнезе был верифицированный эпизод ТЭЛА, в половине случаев с вовлечением главных и долевых ветвей, а у 30% пациентов имелась перегрузка правых камер сердца, расцениваемая как указание на повышение расчетного систолического давления в ЛА и/или расширение правых камер сердца по дан-

ным ЭхоКГ выписного эпизода за период ТЭЛА. Эти результаты согласуются с результатами зарубежных и отечественных наблюдательных исследований: частота исходного эпизода ТЭЛА составляла 78,1% в европейском регистре и 72,4% в российском регистре пациентов с ХТЭЛГ. При этом важно подчеркнуть, что ретроспективный сбор данных об исходном эпизоде ТЭЛА в рамках регистра делает не точным частоту и значимость факторов риска и требует отдельных наблюдательных исследований у пациентов с перенесенным тромбозом ЛА. В ходе одной из таких работ Klok FA, et al. проанализировали данные 772 пациентов, перенесших ТЭЛА с частотой развития ХТЭЛГ 2,8%. Были выделены 6 факторов, ассоциированных с развитием ХТЭЛГ, 3 из которых непосредственно характеризовали перенесенную ТЭЛА: отсроченная диагностика >2 нед. (отношение рисков (ОР) 7,9 (95% ДИ: 3,3-19)), идиопатический характер тромбоза (ОР 20 (95% ДИ: 2,7->100)), дисфункция правого желудочка по данным компьютерной томографии или ЭхоКГ (ОР 4,1 (95% ДИ: 1,4-12)). Эти же факторы риска развития ХТЭЛГ наравне с системной гипоксемией (ОР 2,5 (95% ДИ: 3,3-19)) и нормальным значением Д-димера (ОР 0,96 (95% ДИ: 0,91-0,99)) были получены в крупном проспективном исследовании японских коллег COMMAND VTE Registry-2, включившего 2787 пациентов с ТЭЛА с частотой формирования ХТЭЛГ — 2,3% [12]. Быстрая реперфузия легких (системный тромболизис или эмболэктомия) при ТЭЛА являлась одной из "протективных" в отношении развития ХТЭЛГ. Уточнение/подтверждение влияния этого фактора представляется крайне важным в свете сегодняшнего развития транскатетерных методов лечения ТЭЛА. Подобный подход планируется и в текущем исследовании НИ-PIETO по изучению эффективности ультразвукового тромболизиса у пациентов с ТЭЛА промежуточно-высокого риска [30].

При анализе традиционных факторов, ассоциированных с развитием ХТЭЛГ, в особую группу следует выделить протромботические состояния крови и прежде всего АФС, зафиксированный в нашем исследовании у 11% пациентов, и число обследованных на это состояние (n=260), при этом в 7 случаях АФС носил вторичный характер на фоне подтвержденного диагноза системной красной волчанки. Эти результаты согласуются с данными европейского регистра — 10,1%, при меньшем охвате пациентов обследованием (только 63% включенных в регистр пациентов), несколько ниже распространенности, продемонстрированной московскими коллегами — 15,3% [9] и значимо выше данных немецкого регистра пациентов с ХТЭЛГ, где АФС выявлен у 4,3% больных [31]. Расхождения, вероятно, связаны с отличиями локальных протоколов обследования пациентов с ХТЭЛГ и необходимостью приема антикоагулянтных препаратов, затрудняющей полноценное обсле-

дование. На наследственные тромбофилии в нашем исследовании были обследованы 70% (n=200) пациентов, при этом мутации, ассоциированные с высоким тромботическим риском, выявлены в 1% случаев (гомозиготное носительство *FII* (протромбин): 20210 G>A), гетерозиготное носительство мутаций *FV* Leiden: 1691 G>A (Arg506Gln) у 7% пациентов, а гетерозиготное носительство мутаций *FII* (протромбин): 20210 G>A встречалось у 8% пациентов. Эти данные сложно сопоставлять с результатами других регистров, т.к. под термином тромбофилия исследователями могут подразумеваться различные состояния. Так, в исследовании московских коллег продемонстрирована высокая частота детектированной тромбофилии — 33,6%, под которой, вероятно, подразумевали наличие различных полиморфных вариантов генов коагуло-фибринолитической системы [9]. В европейском регистре для мутации гена *FV* Лейдена получена частота 7,7%, для мутации гена *FII* — 3,5% [27], в немецком регистре наследственные тромбофилии встречались в 8,2% случаев [31], что в большей степени согласуется с нашими данными. Следует подчеркнуть, что в наблюдательных исследованиях не подтверждена ассоциация наследственных тромбофилий с формированием ХТЭЛГ, именно поэтому скрининг на эти состояния не регламентирован текущими клиническими рекомендациями [1, 2]. Тогда как выявление АФС принципиально меняет подход к выбору антикоагулянтной терапии в пользу варфарина.

Сplenэктомия, встречающаяся в нашем исследовании у 5% (n=14) пациентов, на сегодняшний день рассматривается в качестве отдельного фактора риска формирования ХТЭЛГ за счет формирования вторично тромбоцитоза и тромбинемии на фоне сохраняющейся дисфункции эритроцитов, что также относит этот фактор к тромботическим состояниям крови [32, 33]. Крайне важно, что в 80% случаев (n=8) показанием для удаления селезенки был наследственный сфероцитоз, сам по себе увеличивающий вероятность формирования дистального варианта ХТЭЛГ. Эти результаты согласуются с данными российского и европейского регистров, где спленэктомия встречалась в 3,7% и 3,4% случаев, соответственно [9].

Следует отметить низкую встречаемость в нашей группе такого фактора риска, как онкологическое заболевание в анамнезе: 2% vs 12,7% в европейском регистре, что, вероятно, объясняется дополнительным увеличением длительности постановки диагноза ХТЭЛГ на фоне тяжелой, конкурирующей патологии. В нашем исследовании у 1,7% пациентов с выявленными лимфопролиферативными заболеваниями среди причин развития ХТЭЛГ прежде всего рассматривается истинная полицитемия и эссенциальный тромбоцитоз, ассоциированные с мутацией в гене *JAK2* (95% для истинной полицитемии и 50% для эссен-

циального тромбоцитоза). Эти заболевания характеризуются протромботическим статусом крови за счет высокого уровня гематокрита, повышения вязкости крови и дисфункции тромбоцитов, а также высокого содержания лейкоцитов и воспалительных цитокинов [34], что приводит к венозным тромбозам, включая синдром Бадда-Киари, тромбоз глубоких вен или ТЭЛА с частой трансформацией в ХТЭЛГ [35]. У 5% больных нашего регистра зарегистрированы воспалительные заболевания кишечника, являющиеся независимым фактором риска хронизации тромботического поражения ЛА. Весьма велико число выявленных больных с системными заболеваниями соединительной ткани (5%, n=14), скрининг на которые заложен в обязательный алгоритм обследования пациента с ЛГ. В качестве отдельного фактора риска ХТЭЛГ нами предложено рассматривать крупные миомы матки, ассоциированные с анемией и связанными с ней системной гипоксемией, активацией системы гемостаза, а также ограничениями в приеме антикоагулянтов.

Таким образом, текущие показатели распространённости ХТЭЛГ существенно отличаются от прогнозируемых, что свидетельствует о недостаточной информированности врачей о проблеме ЛГ и необходимости оптимизации принципов наблюдения больных после эпизода ТЭЛА, а также проведение проспективных исследований для уточнения критериев группы риска развития ХТЭЛГ. Появление в последние годы в анализируемом регистре пациентов с ХТЭЛГ низкого ФК с менее выраженным признаками ремоделирования камер сердца свидетельствует об эффективности ранее предложенной и внедренной системы скрининга и маршрутизации ЛАГ и ХТЭЛГ, важным звеном которой является взаимодействие региональных центров ЛГ с федеральным экспертным центром [36].

Заключение

Анализ регистра пациентов с ХТЭЛГ ФГБУ "НМИЦ им. В. А. Алмазова" продемонстрировал длительные сроки постановки диагноза, ассоциированные с более выраженными изменениями гемодинамики малого круга кровообращения при сравнении с зарубежными регистрами. При этом обозначен позитивный тренд в виде увеличения среди вновь выявленных больных пациентов с более низким ФК и менее выраженным ремоделированием правых камер сердца, что, вероятно, является следствием повышения информированности врачей и совершенствования системы маршрутизации пациентов, прописанной в клинических рекомендациях Минздрава России.

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

Литература/References

- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 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.
- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараши О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Kramm T, Olsson KM, Ehlik N, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Respir Res*. 2018;19(1):149. doi:10.1186/s12931-018-0846-4.
- Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ*. 2021;11:2045894020977300. doi:10.1177/2045894020977300.
- Gall H, Hoeper MM, Richter MJ, et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan. *Eur Respir Rev*. 2017;26(143):160121. doi:10.1183/160006170121-2016.
- Wang Y, Wu W, Liu J, et al. Epidemiology and management patterns of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in China. *Pulm Circ*. 2025;15(2):e12037089. doi:10.1016/j.pulc.2025.03.024.
- Martinez-Santos P, Velázquez-Martín MT, Barberá JA, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Spain: a decade of change. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74(5):384-92. doi:10.1016/j.rec.2020.09.023.
- Skarpstere I, Sablinska K, Strazda G, et al. Characteristics and survival data from Latvian pulmonary hypertension registry: comparison of prospective pulmonary hypertension registries in Europe. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(2):36. doi:10.3390/medicina54020036. PMID: 30577634.
- Valieva ZS, Martynuk TV, Nakonechnikov SN, et al. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Ter Arkh*. 2021;93(9):1058-65. (In Russ.) Валиева З. С., Мартынук Т. В., Наконечников С. Н. и др. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021;93(9):1058-65. doi:10.26442/00403660.2021.09.201037.
- Delcroix M, Pepke-Zaba J, D'Armini AM, et al.; Worldwide CTEPH Registry Investigators. Worldwide CTEPH Registry: long-term outcomes with pulmonary endarterectomy, balloon pulmonary angioplasty, and medical therapy. *Circulation*. 2024;150(15):1354-65. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.124.068610.
- Valerio L, Mavromanolis AC, Barco S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension and impairment after pulmonary embolism: the FOCUS study. *Eur Heart J*. 2022;43(36):3387-98. doi:10.1093/euroheartj/ehac206.
- Takayama T, Ishii M, Nose Y, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension and long-term outcomes after acute pulmonary embolism: insights from the COMMAND VTE Registry-2. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(21):e035997. doi:10.1161/JAHA.124.035997.
- Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):121-8. doi:10.1111/jth.13175.
- Delcroix M, Kerr K, Fedullo P. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: epidemiology and risk factors. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13 Suppl 3: S201-S206. doi:10.1513/AnnalsATS.201601-0360T.
- Rosen K, Raanani E, Kogan A, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients with antiphospholipid syndrome: risk factors and management. *J Heart Lung Transplant*. 2022;41:208-16. doi:10.1016/j.healun.2021.10.022.
- Galié N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46:903-75.
- 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., Барбараши О. Л., Баутин А. Е. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. doi:10.15829/1560-4071-2021-4683.
- Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23:685-713. doi:10.1016/j.echo.2010.05.010.
- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:111-17. doi:10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Report of the 11th International Workshop on Antiphospholipid Antibodies. *J Thromb Haemost*. 2006;4(2):295-306. doi:10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
- Tarasov RS, Kazantsev AN, Ganyukov VI, et al. Surgical treatment of a patient with Parkes-Weber-Rubashov syndrome: a clinical case report. *Diagn Interv Radiol*. 2017;11(4):70-4. (In Russ.) Тарасов Р. С., Казанцев А. Н., Ганюков В. И. и др. Хирургическое лечение пациента с синдромом Паркса-Вебера-Рубашова (клиническое наблюдение). Журнал Диагностическая и интервенционная радиология. 2017;11(4):70-4. doi:10.25512/DIR.2017.11.4.09.
- Ioskevich NN, Zhdanets SV, Pakulnevich YF, et al. Case of Parks-Weber-Rubashov syndrome. *J Grodno State Med Univ*. 2018;16(1):88-90. (In Russ.) Иоскевич Н. Н., Жданец С. В., Пакульевич Ю. Ф. и др. Случай синдрома Паркса Вебера-Рубашова. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2018;16(1):88-90. doi:10.25298/2221-8785-2018-16-1-88-91.
- Öngen G, Akdeniz B, Düzenli MA, et al. Diagnosis and treatment patterns of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russia, Kazakhstan, Turkey, Lebanon, and Saudi Arabia: a registry study. *Drugs Real World Outcomes*. 2024. doi:10.1007/s40801-023-00407-w.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40(3):596-603. doi:10.1183/09031936.00101211.
- Sogaard KK, Schmidt M, Pedersen L, et al. 30-year mortality after venous thromboembolism: a population-based cohort study. *Circulation*. 2014;130(10):829-36. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009107.
- Inde-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J*. 2017;23;49(2):1601792. doi:10.1183/13993003.01792-2016.
- Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011;124(18):1973-81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
- Kerr KM, Elliott CG, Chin K, et al. Results from the United States Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Registry: enrollment characteristics and 1-year follow-up. *Chest*. 2021;160(5):1822-31. doi:10.1016/j.chest.2021.05.052.
- Kamenetskaya OV, Klinkova AS, Loginova IY, et al. Features of the hospital period in patients undergoing surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension combined with myocardial revascularization. *Russian Sklifosovsky Journal Emergency Medical Care*. 2025;14(1):196-202. (In Russ.) Каменская О. В., Клинкова А. С., Логинова И. Ю. и др. Особенности госпитального периода у пациентов, перенесших хирургическое лечение хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в сочетании с реваскуляризацией миокарда. Журнал им. Н. В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2025;14(1):196-202. doi:10.23934/2223-9022-2025-14-1-196-202.
- Klok FA, Piazza G, Sharp ASP, et al. Ultrasound-facilitated, catheter-directed thrombolysis vs anticoagulation alone for acute intermediate-high-risk pulmonary embolism: Rationale and design of the HI-PEITHO study. *Am Heart J*. 2022;251:43-53. doi:10.1016/j.ahj.2022.05.011.
- Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(7):548-53. doi:10.1007/s00392-018-1215-5.
- Jais X, Iosos V, Jardim C, et al. Splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thorax*. 2005;60(12):1031-4. doi:10.1136/thx.2004.038083.
- Kimmig LM, Palevsky HI. Review of the association between splenectomy and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Ann Am Thorac Soc*. 2016;13(6):945-54. doi:10.1513/AnnalsATS.201512-826FR.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Falanga A. Thrombosis in myeloproliferative disorders: pathogenetic facts and speculation. *Thromb Res*. 2008;122(Suppl 1): S135-S140. doi:10.1016/S0049-3848(08)70034-1.
- Montani D, Thoré P, Mignard X, et al. Clinical phenotype and outcomes of pulmonary hypertension associated with myeloproliferative neoplasms: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;208(5):600-12. doi:10.1164/rccm.202210-1941OC.
- Ryabkov VA, Vezikova NN, Goncharova NS, et al. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(2):5335. (In Russ.) Рябков В. А., Везикова Н. Н., Гончарова Н. С. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственность. Российский кардиологический журнал. 2023;28(2):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, 197341, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Almazov National Medical Research Center, Akkuratova str., 2, St. Petersburg, 197341, Russia.



Фенотип пациентов со вторичной недостаточностью триkuspidального клапана на фоне приобретенных пороков левых камер сердца

Ляпина И. Н., Сотников А. В., Кузьмина О. К., Осинцев Е. С., Органова Е. С., Иванов Л. Д., Стасев А. Н., Аргунова Ю. А., Криковцов А. С., Барбараши О. Л.

Цель. Оценить особенности фенотипа пациентов со вторичной недостаточностью триkuspidального клапана (ВНТК) на фоне приобретенных пороков (ППС) левых камер сердца, требующих хирургической коррекции.

Материал и методы. В рамках анализа данных наблюдательного регистра проспективного типа с включением пациентов с ППС проведена оценка демографических характеристик, характера поражения клапанов сердца, коморбидной патологии среди 1429 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, направленных на хирургическую коррекцию ППС неинфекционного генеза в период с 2012 по 2023гг.

Результаты. Среди 1429 пациентов с первичным поражением митрального и/или аортального клапанов ВНТК выявлена у 28,2% больных. Наиболее часто ВНТК сочеталась с поражением митрального клапана (20,08%). Чаще ВНТК выявлялась у женщин (62,3%), чем у мужчин (37,7%) ($p<0,001$). Генез ППС, связанный с ревматической болезнью сердца, характеризовал 53,6% пациентов с ВНТК, тогда как дегенеративное поражение имело место у 21,3%, а соединительноноканная дисплазия у 16,1% пациентов. Шансы наличия высокой вероятности легочной гипертензии по данным эхокардиографии у пациентов с ВНТК были выше в 2,5 раза (95% доверительный интервал (ДИ): 1,833-3,420, $p<0,001$) по сравнению с группой отсутствия ВНТК. В рамках многофакторной модели выявлены предикторы наличия ВНТК с показаниями к хирургической коррекции в рамках комбинированного порока левых камер сердца, представленные в виде: возраста, женского пола, ревматического генеза порока, отсутствия дегенеративного поражения клапанов сердца, наличия фибрillationи предсердий (ФП), заболеваний легких и ожирения (площадь под ROC кривой (AUC) = 0,779; 95% ДИ: 0,750-0,808, $p<0,001$).

Заключение. Доля пациентов, госпитализируемых для хирургической коррекции порока левых отделов сердца и имеющих ВНТК, велика (до 30%). Фенотип таких пациентов чаще всего представлен лицами женского пола пожилого возраста с сопутствующей ФП и легочной гипертензией. Идентифицированы факторы, совокупность которых ассоциируется с наличием ВНТК у пациентов с пороком левых камер сердца. К данным факторам относятся: возраст, женский пол, ревматический генез порока, отсутствие дегенеративного поражения клапанов сердца, наличие ФП, заболевания легких и ожирения.

Ключевые слова: приобретенные пороки сердца, вторичная недостаточность триkuspidального клапана, легочная гипертензия, фенотип пациента.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Ляпина И. Н.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Сотников А. В. — зав. отделением кардиохирургии № 1, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0002-1828-5652, Кузьмина О. К. — к.м.н., н.с. лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0000-0002-0154-323X, Осинцев Е. С. — клинический ординатор по специальности кардиология, лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0009-0004-7313-3215, Органова Е. С. — клинический ординатор по специальности кардиология, ORCID: 0009-0009-7715-1169, Иванов Л. Д. — клинический ординатор по специальности сердечно-сосудистая хирургия, ORCID: 0009-0003-1868-2708, Стасев А. Н. — к.м.н., и.о. зав. лабораторией пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов, врач — сердечно-сосудистый хирург, ORCID: 0000-0003-1341-204X, Аргунова Ю. А. — д.м.н., зав. лабораторией реабилитации отдела клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-8079-5397, Криковцов А. С. — д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, н.с. лаборатории нарушений ритма сердца и электрокардиостимуляции отдела хирургии сердца и сосудов, ORCID: 0009-0005-9524-8547, Барбараши О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

АК — аортальный клапан, ВНТК — вторичная недостаточность триkuspidального клапана, ДИ — доверительный интервал, ЛГ — легочная гипертензия, МК — митральный клапан, ППС — приобретенный порок сердца, ТК — триkuspidальный клапан, ПЖ — правый желудочек, ФП — фибрillation предсердий, ЭхоКГ — эхокардиография.

Рукопись получена 06.06.2025

Рецензия получена 21.07.2025

Принята к публикации 29.07.2025



Для цитирования: Ляпина И. Н., Сотников А. В., Кузьмина О. К., Осинцев Е. С., Органова Е. С., Иванов Л. Д., Стасев А. Н., Аргунова Ю. А., Криковцов А. С., Барбараши О. Л. Фенотип пациентов со вторичной недостаточностью триkuspidального клапана на фоне приобретенных пороков левых камер сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6415. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6415. EDN: JWJDTW



Phenotype of patients with secondary tricuspid valve regurgitation associated with acquired left-sided heart defects

Ляпина И. Н., Сотников А. В., Кузьмина О. К., Осинцев Е. С., Органова Е. С., Иванов Л. Д., Стасев А. Н., Аргунова Ю. А., Криковцов А. С., Барбараши О. Л.

Aim. To evaluate the phenotype of patients with secondary tricuspid regurgitation (STR) associated with acquired left heart defects (AHDs) requiring surgical treatment.

Material and methods. We analyze data from a prospective observational registry including patients with AHDs to assess demographic characteristics, the nature of heart valve disease, and comorbidities among 1429 patients aged 18 to 80 years who were referred for surgical correction of noncommunicable AHDs between 2012 and 2023.

Results. Among the 1429 patients with primary mitral and/or aortic valve disease, STR was detected in 28,2%. STR was most often associated with mitral valve di-

sease (20,08%). STR was more common in women (62,3%) than in men (37,7%) ($p<0,001$). In addition, 53,6% of patients with STR had AHD due to rheumatic heart disease, while degenerative lesions occurred in 21,3%, and connective tissue dysplasia in 16,1% of patients. The odds of high pulmonary hypertension probability according to echocardiography were 2,5 times higher in patients with STR (95% confidence interval (CI): 1,833-3,420, $p<0,001$) compared to the group without STR. A multivariate model was used to identify predictors of left heart defects with indications for surgical treatment, including age, female sex, rheumatic origin, ab-

sence of degenerative valve disease, presence of atrial fibrillation (AF), lung disease, and obesity (area under the receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC) = 0,779; 95% CI: 0,750-0,808, p<0,001).

Conclusion. The proportion of patients hospitalized for surgical treatment of left heart defects with STR is high (up to 30%). The phenotype of these patients is most often represented by elderly women with concomitant AF and pulmonary hypertension. We identified factors associated with left heart defects in patients with STR. These factors include age, female sex, rheumatic origin, absence of degenerative valve disease, presence of AF, lung disease, and obesity.

Keywords: acquired heart defects, secondary tricuspid regurgitation, pulmonary hypertension, patient phenotype.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Sotnikov A. V. ORCID: 0000-0002-1828-5652, Kuzmina O. K. ORCID: 0000-0002-0154-323X, Osintsev E. S. ORCID: 0009-0004-7313-3215, Organova E. S. ORCID: 0009-0009-7715-1169, Ivanov L. D. ORCID: 0009-0003-1868-2708, Stasev A. N. ORCID: 0000-0003-1341-204X, Argunova Yu. A. ORCID: 0000-0002-8079-5397, Krikovtsov A. S. ORCID: 0009-0005-9524-8547, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author: zaviirina@mail.ru

Received: 06.06.2025 **Revision Received:** 21.07.2025 **Accepted:** 29.07.2025

For citation: Lyapina I. N., Sotnikov A. V., Kuzmina O. K., Osintsev E. S., Organova E. S., Ivanov L. D., Stasev A. N., Argunova Yu. A., Krikovtsov A. S., Barbarash O. L. Phenotype of patients with secondary tricuspid valve regurgitation associated with acquired left-sided heart defects. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6415. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6415. EDN: JWJDTW

Ключевые моменты

- Анализ двенадцатилетнего регистра пациентов с приобретенными пороками левых камер сердца продемонстрировал, что треть пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции порока, имеют признаки вторичной недостаточности триkuspidального клапана (ВНТК).
- Фенотип пациента с ВНТК был представлен пожилыми людьми, преимущественно женского пола, с первичным пороком митрального клапана ревматического генеза.
- Для пациентов с ВНТК в 6,6 раза чаще было характерно наличие фибрилляции предсердий и в 2,5 раза чаще — наличие легочной гипертензии по сравнению с лицами без недостаточности триkuspidального клапана.
- Идентифицированы факторы, совокупность которых ассоциируется с наличием ВНТК у пациентов с пороком левых камер сердца.

Key messages

- Analysis of a twelve-year registry of patients with acquired left heart defects demonstrated that one-third of patients with indications for surgical correction had signs of secondary tricuspid regurgitation (STR).
- The phenotype of patients with STR was represented by older individuals, predominantly female, with primary mitral valve disease of rheumatic origin.
- Patients with STR were 6,6 times more likely to have atrial fibrillation and 2,5 times more likely to have pulmonary hypertension compared to individuals without tricuspid regurgitation.
- Factors have been identified, the combination of which is associated with STR in patients with left heart defects.

Пациенты со вторичной недостаточностью триkuspidального клапана (ТК) (ВНТК), развившейся на фоне пороков левых камер сердца, являются типичными больными кардиохирургических клиник [1]. При этом недооценка триkuspidальной недостаточности по-прежнему представляет собой одну из основных проблем и объясняется несколькими факторами. Во-первых, тяжесть ВНТК часто недооценивается, поэтому коррекция порока происходит поздно, когда необратимая дисфункция правых отделов сердца увеличивает хирургический риск. Во-вторых, до сих пор сохраняется заблуждение о том, что ВНТК полностью разрешается после коррекции порока левых камер сердца [2].

Известно, что пациенты даже с тяжелой степенью ВНТК могут не иметь ярких клинических симптомов, что достаточно часто является причиной позднего обращения за медицинской помощью, несвоевременного

принятия решения о сроках и объемах хирургического вмешательства [3]. К сожалению, до сих пор продолжаются дебаты в отношении сроков и способов коррекции ВНТК. Однако очевидно, что выявление у пациентов с пороками левых клапанов сердца ВНТК ассоциируется с худшим долгосрочным прогнозом [4].

В литературе обсуждаются фенотипические варианты формирования ВНТК в зависимости от возраста пациента, пола, ряда сопутствующих заболеваний [4]. Высказывается гипотеза о том, что ВНТК не является шаблонным вариантом патологического процесса, а имеет фенотипические особенности [1, 5].

Целью настоящего исследования явилась оценка особенностей фенотипа пациентов с ВНТК на фоне пороков левых камер сердца, требующих хирургической коррекции.

Материал и методы

С 2012г в наблюдательный регистр проспективного типа проводится включение пациентов с приобретен-

ными пороками клапанов сердца с показаниями к хирургической коррекции порока. Включение пациентов в регистр и внесение данных периоперационного периода, а также исходов пациентов происходит по мере поступления в стационар и динамического наблюдения пациента после операции. Первоначально в регистр было включено 1629 пациентов с приобретенными пороками клапанов левых камер сердца в возрасте от 18 до 80 лет, медиана возраста 62,0 [55,0; 68,0] года, направленных на хирургическую коррекцию приобретенных пороков сердца (ППС) в период с 2012 по 2023гг. Настоящее исследование было одобрено Локальным этическим комитетом учреждения (заседание № 7 от 09.09.2022) и проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. В первичной медицинской документации пациентов, включенных в анализ, имелось подписанное информированное согласие на использование медицинской документации в исследовательских целях.

Данная группа пациентов была представлена 827 женщинами (50,8%) и 802 мужчинами (49,2%) ($p>0,05$). Изолированное поражение аортального (АК) и митрального клапанов (МК) встречались в 37,0% (n=603) и 22,2% случаев (n=362), соответственно. Комбинированный порок МК и ТК диагностирован у 314 пациентов (19,3%), а МК и АК — у 163 человек (10,0%). Трехклапанное поражение (МК, АК и ТК) выявлено у 122 пациентов (7,6%). Реже регистрировались изолированная патология ТК (3,5%; n=57) и комбинированный порок АК и ТК (1,4%; n=23).

Для оценки распространенности ВНТК на фоне пороков левых отделов сердца из регистра были исключены пациенты с инфекционным генезом клапанного поражения (n=194), в т.ч. с изолированным пороком ТК (n=6). Таким образом, в окончательный анализ вошли 1429 пациентов с пороками МК и АК независимо от наличия или отсутствия ВНТК, поступивших в кардиохирургическую клинику. Показанием к хирургической коррекции недостаточности ТК являлось наличие размера фиброзного кольца ТК >4 см при имеющейся регургитации 2 степени и выше или наличие регургитации на ТК 3 степени и выше [6].

В рамках анализа данных регистра проведено изучение показателей демографического и коморбидного статуса, характера поражения клапанов сердца в динамике за двенадцатилетний период наблюдения (с 2012 по 2023г включительно).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 4.8.0 (разработчик — ООО "Статтех", Россия).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В связи с отсутствием нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и 25 и 75 квартилей (Q1-Q3), категориальные —

с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение трех групп по количественному показателю выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения — с помощью критерия Данна с поправкой Холма. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Апостериорные сравнения проводились с помощью критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Холма. Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии. Мерой определенности, указывающей на ту часть дисперсии, которая может быть объяснена с помощью логистической регрессии, служил коэффициент R^2 Найджелкерка. Для оценки дискриминационной способности количественных признаков при прогнозировании определенного исхода применялся метод анализа ROC-кривых. Разделяющее значение количественного признака в точке cut-off определялось по наивысшему значению индекса Юдена. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Среди 1429 пациентов с первичным поражением митрального и/или аортального клапанов ВНТК встречалась у 403 (28,2%). С целью оценки временной динамики частоты выявления ВНТК весь период регистрационного исследования разделен на 3 части: период с 2012 по 2015гг (1 период), с 2016 по 2019гг (2 период) и с 2020 по 2023гг (3 период), соответственно. Хирургическая коррекция порока проведена 479, 512 и 438 пациентам, соответственно. В течение 12 лет доля пациентов с ВНТК на фоне ППС левых камер сердца находится в пределах 23,2-34,8%. Наибольшая частота выявления ВНТК приходилась на 2 период (34,8%) и значимо превышала распространенность недостаточности ТК в 1 (23,2%) ($p<0,001$) и 3 периодах наблюдения (26%) ($p=0,007$).

Наиболее часто ВНТК сочеталась с поражением МК (20,08%, n=287). На втором месте по распространенности — трехклапанное поражение (7,06%, n=101). Сочетание ВНТК и поражения АК встречалось реже (1,25%; n=18). При анализе данных двенадцатилетнего периода наблюдения описанная выше закономерность отразилась и на различных вариантах сочетания ВНТК с поражением МК и АК (табл. 1).

Следующим этапом была проведена оценка основных характеристик пациентов с ВНТК и без нее. Наиболее часто ВНТК выявлялась у женщин (n=251 (62,3%)), чем у мужчин (n=152 (37,7%)) ($p<0,001$). Значимых возрастных различий в группах с недостаточностью ТК (63,00 [57,00; 68,00]) и без нее (64,00 [58,00; 69,00]) ($p=0,26$) не было.

Для пациентов с недостаточностью ТК чаще было характерно ревматическое поражение клапанов сердца

Таблица 1

**Частота распространенности относительной недостаточности ТК
у пациентов в рамках комбинированных пороков левых камер сердца
неинфекционного генеза за двенадцатилетний период наблюдения**

Параметр	Первый период (с 2012 по 2015гг), n=479	Второй период (с 2016 по 2019гг), n=512	Третий период (с 2020 по 2023гг), n=438	p
Недостаточность ТК у пациентов с ППС левых камер сердца, n (%)	111 (23,2%)	178 (34,8%)	114 (26,0%)	$p_{1/3}=0,2$ $p_{2/3}=0,007$ $p_{1/2}<0,001$
TK+MK, n (%)	78 (16,3%)	128 (25,0%)	81 (18,5%)	$p_{1/2}=0,002$ $p_{2/3}=0,03$ $p_{1/3}=0,4$
TK+AK, n (%)	9 (1,9%)	4 (0,8%)	5 (1,1%)	0,29
TK+MK+AK, n (%)	24 (5,0%)	46 (9,0%)	31 (7,1%)	0,051

Сокращения: AK — аортальный клапан, MK — митральный клапан, ППС — приобретенный порок сердца, ТК — триkuspidальный клапан.

Таблица 2

Различия генеза порока и коморбидной патологии у пациентов с пороками клапанов левых камер сердца в зависимости от наличия или отсутствия недостаточности ТК

Показатели	Недостаточность ТК		p
	Отсутствие, n=1026	Наличие, n=403	
Пол мужской, n (%)	518 (50,5%)	152 (37,7%)	<0,001
Этиология порока			
Ревматическая болезнь сердца, n (%)	222 (21,6%)	216 (53,6%)	<0,001
Дегенеративный генез, n (%)	605 (59,0%)	86 (21,3%)	<0,001
Соединительнотканная дисплазия, n (%)	120 (11,7%)	65 (16,1%)	0,025
Сопутствующие сердечно-сосудистые и коморбидные заболевания			
Легочная гипертензия, n (%)	103 (10,0%)	88 (21,8%)	<0,001
Гипертоническая болезнь, n (%)	801 (78,1%)	312 (77,4%)	0,79
Сахарный диабет, n (%)	175 (17,1%)	52 (12,9%)	0,053
Ожирение, n (%)	305 (29,7%)	138 (34,2%)	0,09
Постоянная форма фибрилляция предсердий, n (%)	57 (5,55%)	88 (21,8%)	0,002
Инфаркт миокарда, n (%)	140 (13,6%)	37 (9,2%)	0,02
Острое нарушение мозгового кровообращения, n (%)	70 (6,8%)	39 (9,7%)	0,07
Заболевание почек, n (%)	454 (44,2%)	156 (38,7%)	0,06
Заболевание легких и дыхательных путей, n (%)	153 (14,9%)	76 (18,9%)	0,07

Сокращение: ТК — триkuspidальный клапан.

(n=216, 53,6%), в то время как дегенеративный генез порока имел место у 21,3% пациентов (n=86), а соединительнотканная дисплазия у 16,1% (n=65).

Высокая вероятность легочной гипертензии (ЛГ) по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) при ВНТК на фоне ППС левых отделов сердца наблюдалась чаще (21,8%), чем без недостаточности ТК (10,0%) (p<0,001). Закономерно, у пациентов с недостаточностью ТК (n=403) имел место более высокий уровень расчетного СДЛА по данным ЭхоКГ до коррекции порока 30,0 [26,0; 41,5] мм рт.ст., чем у лиц без ВНТК 28,0 [22,0; 35,0] мм рт.ст., p<0,001.

Шансы наличия ЛГ в группе лиц с недостаточностью ТК были выше в 2,503 раза, по сравнению с группой отсутствия ВНТК (95% доверительный интервал (ДИ): 1,833-3,420) (p<0,001).

Постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) наиболее часто также характеризовала лиц с ВНТК (табл. 2). Шансы наличия ФП у пациентов с ВНТК были выше в 6,620 раза, по сравнению с лицами с отсутствием недостаточности ТК (95% ДИ: 4,396-9,970) (p<0,001).

При этом из сопутствующей патологии у пациентов с недостаточностью ТК реже наблюдался в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда по сравнению с пациентами без поражения ТК (табл. 2). Шансы его отсутствия в группе без ВНТК были значимо ниже в 1,492 раза (отношение шансов =0,670; 95% ДИ: 0,456-0,986), p=0,04.

Была разработана прогностическая модель для определения вероятности наличия ВНТК с показаниями к хирургической коррекции, у пациентов с ППС

Таблица 3

Характеристики связи предикторов модели с шансами выявления недостаточности ТК при комбинированных пороках клапанов левых камер сердца

Предикторы	ОШ; 95% ДИ	
Пол — мужской: наличие	0,648; 0,492-0,854	0,002*
Возраст, годы	1,020; 1,005-1,035	0,007*
Ревматическая болезнь сердца: наличие	1,633; 1,172-2,275	0,004*
Дегенеративный генез порока: наличие	0,238; 0,167-0,340	<0,001*
Фибрillation предсердий: наличие	5,468; 3,497-8,551	<0,001*
Заболевания легких: наличие	1,466; 1,038-2,071	0,030*
Ожирение: наличие	1,317; 1,001-1,732	0,049*

Примечание: * — влияние предиктора статистически значимо ($p<0,05$).

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.

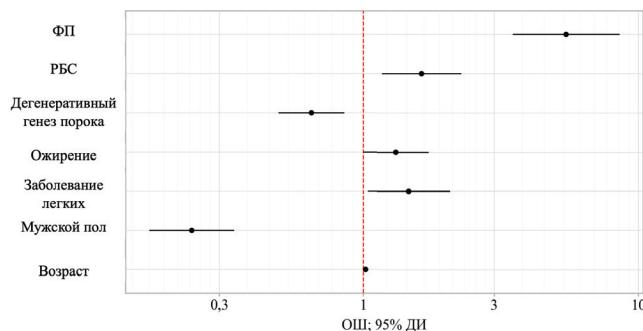


Рис. 1. Оценки отношения шансов с 95% ДИ для изучаемых предикторов, ассоциированных с наличием недостаточности ТК в рамках комбинированного ППС.

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов, РБС — ревматическая болезнь сердца, ФП — фибрillation предсердий.

левых камер сердца в зависимости от пола, возраста, генеза порока и наличия сопутствующей патологии методом бинарной логистической регрессии. Число наблюдений составило 1429. Исследуемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%,$$

$$z = -1,875 - 0,434X_{\text{Наличие мужского пола}} + 0,019X_{\text{Возраст}} + 0,490X_{\text{Наличие РБС}} - 1,435X_{\text{Наличие дегенеративного генеза порока}} + 1,699X_{\text{Наличие ФП}} + 0,382X_{\text{Наличие заболеваний легких}} + 0,275X_{\text{Наличие ожирения}},$$

где P — оценка вероятности наличия ВНТК, z — значение логистической функции, РБС — ревматическая болезнь сердца.

С точки зрения соответствия прогнозируемых значений наблюдаемым при включении предикторов полученная регрессионная модель по сравнению с моделью без предикторов является статистически значимой ($p<0,001$). Псевдо- R^2 Найджелкерка составил 25,7%.

Принадлежность пациентов к мужскому полу ассоциируется с уменьшением шансов выявления ВНТК в рамках комбинированного ППС левых камер сердца в 1,543 раза. При увеличении возраста на 1 год шансы наличия ВНТК растут в 1,020 раза. При наличии ревматического порока шансы выявления ВНТК увеличивались в 1,633 раза. В то время как дегенеративный генез порока ассо-

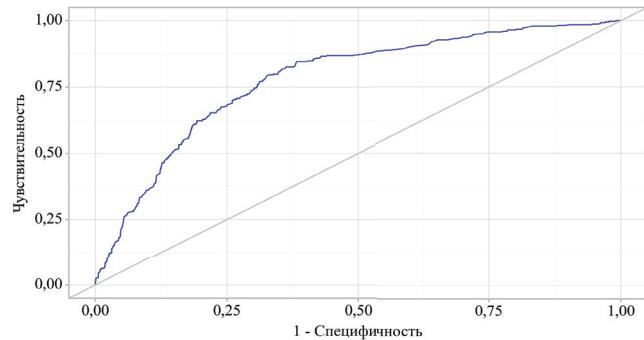


Рис. 2. ROC-кривая, характеризующая дискриминационную способность регрессионной многофакторной модели в прогнозировании наличий вторичной недостаточности ТК с показаниями к хирургической коррекции у пациентов с пороком левых камер сердца.

цируется с уменьшением шансов недостаточности ТК в 4,201 раза. Наличие постоянной формы ФП ассоциировалось с увеличением шансов наличия ВНТК в 5,468 раз. При наличии заболеваний легких и дыхательных путей в анамнезе шансы наличия ВНТК увеличивались в 1,466 раза. Тогда как наличие ожирения увеличивало шансы недостаточности ТК в 1,317 раз (табл. 3, рис. 1).

При оценке дискриминационной способности регрессионной модели с помощью ROC-анализа была получена кривая, изображенная на рисунке 2. Представленная модель учитывает ряд факторов (возраст, женский пол, ревматический генез порока, отсутствие дегенеративного поражения клапанов сердца, наличие ФП, заболевания легких и ожирения), являющихся статистически значимыми предикторами выявления ВНТК с показаниями к ее хирургической коррекции, в рамках комбинированного ППС левых камер сердца (площадь под ROC кривой (AUC) = 0,779; 95% ДИ: 0,750-0,808, $p<0,001$). Чувствительность и специфичность полученной прогностической модели составили 79,4% и 67,3%, соответственно.

Обсуждение

Анализ данных двенадцатилетнего регистра пациентов с ППС левых камер сердца продемонстрировал,

что треть больных с показаниями к хирургической коррекции порока имеют признаки ВНТК. На протяжении всего анализируемого периода их доля варьировала в пределах 23 до 34% и была представлена в основном пациентами с ВНТК, развившейся на фоне порока МК. Фенотип пациента с ВНТК был представлен в основном пациентами пожилого возраста, преимущественно женского пола. Превалирующим генезом первичного порока был ревматический. Присутствие постоянной формы ФП и ЛГ значимо чаще характеризовало группу пациентов с ВНТК. Кроме того, пациенты с ВНТК характеризовались обширным коморбидным фоном с тенденцией к более частому наличию хронических заболеваний легких и ожирения.

Обсуждая данную категорию пациентов, необходимо, прежде всего, отметить, что по литературным данным, ВНТК занимает лидирующее положение в структуре пороков ТК, определяясь более, чем у 90% пациентов [3, 6]. Сопутствующая ВНТК, развивающаяся у пациентов с пороками МК, известна с середины прошлого века [7]. По мере совершенствования методов исследования, широкого внедрения ЭхоКГ, появления эффективных способов хирургической коррекции пороков, доля пациентов с ВНТК среди кардиохирургических больных уменьшается [7, 8]. Так, если в одном из первых исследований ВНТК выявлялась у 41% пациентов, имеющих показания к хирургической коррекции порока МК [7], то в современных условиях уже только у 17,2% встречается умеренная и у 8,5% — тяжелая степень недостаточности ТК [9].

Известно, что имеет место тесная связь ВНТК с повышенным риском смерти вне зависимости от уровня давления в легочной артерии, сократительной способности как левого, так и правого желудочков (ПЖ) [4].

Наиболее важными патофизиологическими механизмами развития ВНТК на фоне пороков левых камер сердца считается дилатация фиброзного кольца и натяжение створчатого аппарата ТК. Помимо этого, на фоне развивающейся посткапиллярной ЛГ, происходит изменение конфигурации и дилатации ПЖ, а также расширение фиброзного кольца ТК [10-12]. В нашем исследовании продемонстрировано, что ЛГ в 2,5 раза чаще развивается у лиц с ППС левых камер сердца и ВНТК, требующей хирургической коррекции, чем у пациентов без значимой триkuspidальной недостаточности.

Помимо дилатации фиброзного кольца ТК в развитие недостаточности ТК вносит вклад пред- и постнагрузка, а также сократительная способность ПЖ, что определяет большую вариабельность объема триkuspidальной регургитации. Из этого следует, что лечение только первичного поражения (болезни МК) уменьшает лишь постнагрузку, не исправляя фиброзное кольцо и не влияя на преднагрузку или функцию ПЖ [10, 12].

В настоящем исследовании развитие ВНТК чаще всего выявлялось у лиц женского пола. Гендерные различия наблюдаются по всему спектру клапанной патологии, начиная с патофизиологии и прогрессирования заболевания, переходя к компенсации и сопутствующей патологии, оценке тяжести и гемодинамики, включая сроки вмешательства, а также процедурные риски [5]. О влиянии пола на степень тяжести недостаточности ТК, в т.ч. у пациентов с пороками левых камер сердца, заявляют многие исследователи [13]. Однако механизмы таких связей до сих пор остаются неясными. Чаще всего обсуждаются различия в размере тела и анатомии сердца, половоспецифических гормональных основ адаптации к патологическому процессу. Более высокая частота выявления ВНТК на фоне пороков левых камер сердца у женщин дополняется данными и о том, что у представителей женского пола чаще, чем у мужчин выявляется и в дальнейшем прогрессирует триkuspidальная недостаточность после успешной коррекции порока. Отмечается, что для женщин характерна большая площадь створок ТК, что также повышает риск развития триkuspidальной недостаточности. Эти различия существенно уменьшаются после корректировки с учетом размера тела [13].

Несмотря на более низкую распространенность триkuspidальной недостаточности у мужчин, объем регургитации на ТК у них выше, что может указывать на выраженность проявлений сердечной недостаточности [13]. Также отмечено, что женщины характеризуются большей степенью диффузного фиброза миокарда левого желудочка, несмотря на аналогичную степень перегрузки давлением и распространенности ишемической болезни сердца [14]. Возможно, описанные закономерности поражения миокарда при развитии порока левых камер сердца могут быть близкими и при пороках правого сердца.

Еще одной причиной половых различий в частоте выявления ВНТК является генез порока левых отделов сердца. Известно, что для женщин в большей степени характерна ревматическая болезнь сердца, а не свойственное для мужчин дегенеративное поражение, что может объяснять более выраженные дезадаптивные характеристики внутрисердечной гемодинамики. Кроме того, высказывается мнение о том, что ревматическое поражение МК может сочетаться с поражением ТК, плохо выявляемого при макроскопическом исследовании [15]. Результаты настоящего исследования также подтверждают более частный ревматический генез порока МК у пациентов с признаками ВНТК, как и в нашей работе.

Наконец, важным фактом, представленным в нашем исследовании, является вклад ФП и ожирения в повышение риска выявления ВНТК на фоне ППС левых камер сердца. Наличие данных состояний непосредственно отражается на более выраженнем ре-

моделировании левых камер сердца, обусловленным повышением жесткости стенки ЛЖ, развитию гипертрофии и фиброза миокарда, нарушению диастолической функции ЛЖ [16, 17].

Более того, доказано, что висцеральный компонент ожирения ассоциируется не только с увеличением размеров и объемов левых камер сердца, но и с ухудшением глобальной продольной деформации ЛЖ, а также систолической функции ПЖ. А факт наличия эпикардиального ожирения взаимосвязан с наличием ФП у кардиологических пациентов [18], в т.ч. при пороках левых камер сердца до их хирургической коррекции [19]. Выше представленные данные еще раз подчеркивают важность ожирения и его висцеральных проявлений в характере структурно-функциональных нарушений как левых, так и правых камер сердца, являющихся зеркалом наличия и тяжести недостаточности ТК.

Помимо ФП и ожирения в рамках многофакторной модели в нашем исследовании также продемонстрирована ассоциация хронических заболеваний легких с риском возникновения недостаточности ТК, требующей хирургической коррекции. Патология легких непосредственно может усугублять тяжесть нарушений гемодинамики малого круга кровообращения, выраженная ремоделирования легочного артериального сосудистого русла и отражаться на формировании у пациента с пороком левых камер сердца не только посткапиллярной, но и комбинированного типа постпрекапиллярной ЛГ. Наличие комбинированной постпрекапиллярной ЛГ напрямую связано с последующими выраженными структурно-функциональными изменениями ПЖ в ответ на повышение легочного сосудистого сопротивления и, как следствие, развитием относительной недостаточности ТК [11].

Выявление ассоциаций с сопутствующими пороку сердечно-сосудистыми и коморбидными состоя-

ниями подразумевает, что хирургическая коррекция ППС левых отделов сердца будет необходимым, но не достаточным условием для нивелирования проявлений дисфункции ПЖ в послеоперационном периоде. Эти условно модифицируемые факторы риска должны быть учтены при планировании мер вторичной профилактики на этапах подготовки к операции и послеоперационной реабилитации пациентов с пороками клапанов сердца.

Заключение

Таким образом, данные настоящего исследования свидетельствуют о том, что доля пациентов, госпитализируемых для хирургической коррекции порока левых отделов сердца и имеющих ВНТК, велика (до 30%). Фенотип таких пациентов чаще всего представлен лицами женского пола пожилого возраста с такой сопутствующей патологией, как ФП и ЛГ. Шансы наличия ФП у пациентов с ВНТК в 6,62 раза, а ЛГ в 2,503 раза выше, чем у лиц без недостаточности ТК. Определены факторы, совокупность которых ассоциируется с наличием ВНТК у пациентов с пороком левых камер сердца. К ним относятся: возраст, женский пол, ревматический генез порока, отсутствие дегенеративного поражения клапанов сердца, наличие ФП, заболевания легких и ожирения. Учитывая высокую прогностическую ценность выявления ВНТК в отношении неблагоприятных исходов течения заболевания, в т.ч. при выполнении хирургической коррекции пороков сердца, следует более внимательно отнестись к факторам риска развития и прогрессирования ВНТК, а также выделять из них модифицируемые.

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

Литература/References

- Yi K, Wang W, Xu J, et al. Tricuspid valve repair concomitant with mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg.* 2023;109(7):2082-95. doi:10.1097/JSS.0000000000000396.
- Samim D, Dernektsi C, Brugge N, et al. Contemporary Approach to Tricuspid Regurgitation: Knowns, Unknowns, and Future Challenges. *Can J Cardiol.* 2024;40(2):185-200. doi:10.1016/j.cjca.2023.11.041.
- Grapsa, J, Praz, F, Sorajja P, et al. Tricuspid Regurgitation: From Imaging to Clinical Trials to the Unmet Need for Treatment. *J Am Coll Cardiol Img.* 2024;17(1):79-95. doi:10.1016/j.jcmg.2023.08.013.
- Fava A, Nakha M, Hajj Ali A, et al. Atrial Functional Tricuspid Regurgitation: Contemporary Characteristics, Outcomes, and Novel Risk Score. *JACC Adv.* 2025;4(3). doi:10.1016/j.jacadv.2025.01623.
- Hahn RT, Clavel M-A, Mascherbauer J, et al. Sex-Related Factors in Valvular Heart Disease: JACC Focus Seminar 5/7. *Journal of the American College of Cardiology.* 2022;79(15):1506-18. doi:10.1016/j.jacc.2021.08.081.
- Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al.; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J.* 2022;43(21):2022. doi:10.1093/eurheartj/ehac051.
- Sepulveda G, Lukas DS. The diagnosis of tricuspid insufficiency: clinical features in 60 cases with associated mitral valve disease. *Circulation.* 1955;11(4):552-63. doi:10.1161/01.cir.11.4.552.
- Sotnikov AV, Stasev AN, Yevtushenko AV, et al. Comparative analysis of the immediate results of correction of secondary tricuspid regurgitation by various types of support rings according to the data of the registry study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2025;14(1):200-12. (In Russ.) Сотников А. В., Стасев А. Н., Евтушенко А. В. и др. Сравнительный анализ непосредственных результатов коррекции вторичной трикусиальной регургитации различными типами опорных колец по данным регистрового исследования. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;14(1):200-12. doi:10.17802/2306-1278-2025-14-1-200-212.
- Fernández RA, Ruiz OM, Fernández-Avilés IC, et al. New severity criteria for tricuspid regurgitation in a broad population of "real life" patients: Prevalence and prognostic impact. *Curr Probl Cardiol.* 2024;49(2):102211. doi:10.1016/j.cpcardiol.2023.102211.
- Hahn RT, Badano LP, Bartko PE, et al. Tricuspid regurgitation: recent advances in understanding pathophysiology, severity grading and outcome. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2022;23(7):913-29. doi:10.1093/ehjci/jeac009.
- Lyapina IN, Teplova YuE, Martynuk TV. Determinants of prognosis and management of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: a systematic review. *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(1S):5115. (In Russ.) Ляпина И. Н., Теплова Ю. Е., Мартынук 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.

12. Shumakov DV, Zybin DI, Popov MA. Surgical repair of secondary tricuspid regurgitation. *Pirogov Russian Journal of Surgery*. 2019;(6):88-93. (In Russ.) Шумаков Д. В., Зыбин Д. И., Попов М. А. Хирургическая коррекция вторичной недостаточности триkuspidального клапана. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;(6):88-93. doi:10.17116/hirurgia201906188.
13. Khan AI, Surve TN, Senthilkumar V, et al. Unveiling Sex Differences in Tricuspid Valve Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Surgical Management. *Cureus*. 2023;15(12):e50478. doi:10.7759/cureus.50478.
14. Tastet L, Kwiecinski J, Pibarot P, et al. Sex-Related Differences in the Extent of Myocardial Fibrosis in Patients With Aortic Valve Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(3):699-711. doi:10.1016/j.jcmg.2019.06.014.
15. Patel KM, Kumar NS, Neuburger PJ, et al. Functional Tricuspid Regurgitation in Patients With Chronic Mitral Regurgitation: An Evidence-Based Narrative Review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022;36(6):1730-40. doi:10.1053/j.jvca.2021.05.032.
16. Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, et al. The mechanisms of heart failure development in obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):81-6. (In Russ.) Гриценко О. В., Чумакова Г. А., Шевляков И. В. и др. Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):81-6. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-81-86.
17. Dren' EV, Lyapina IN, Pecherina TB, et al. Phenotype of a patient with valvular heart disease: literature review. *CardioSomatics*. 2023;14(4):269-82. (In Russ.) Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Печерина Т. Б. и др. Фенотип современного пациента с приобретёнными пороками клапанов сердца: обзор литературы. *CardioСоматика*. 2023;14(4):269-82. doi:10.17816/CS601825.
18. Miklishanskaya SV, Mazur NA, Chapurnykh AV, et al. Contribution of epicardial adipose tissue to atrial fibrillation development in patients with arterial hypertension: a pilot study. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5659. (In Russ.) Микишанская С. В., Мазур Н. А., Чапурных А. В. и др. Значение эпикардиальной жировой ткани в развитии фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией: pilotное исследование. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5659. doi:10.15829/1560-4071-2024-5659.
19. Dren' EV, Lyapina IN, Stasev AN, et al. Relationship between epicardial/visceral obesity and myocardial remodeling characteristics in patients with acquired mitral valve disease. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2025;24(2):4301. (In Russ.) Дрень Е. В., Ляпина И. Н., Стасев А. Н. и др. Связь эпикардиального и висцерального ожирения с характером ремоделирования миокарда у пациентов с приобретенным пороком митрального клапана. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2025;24(2):4301. doi:10.15829/1728-8800-2025-4301.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бульвар академика Л. С. Барбараша, д. 6, Кемерово, 650002, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash blvd., 6, Kemerovo, 650002, Russia.



Особенности коммуникации врача и пациента с легочной артериальной гипертензией

Донская Ю.В.¹, Мартынюк Т.В.^{2,3}, Валиева З.С.², Киселева А.Ю.¹, Шария А.М.², Резухина Е.А.²

Цель. Выявление особенностей коммуникации врача с пациентами с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) на основе их представлений о своем заболевании.

Материал и методы. В исследование включено 47 пациентов в возрасте 46,4±11,5 лет с верифицированным диагнозом ЛАГ, преобладали женщины (89,4%). Исследование построено на основе качественных данных, полученных в результате анкетирования. Интерпретация результатов выполнена методами семантического и коммуникативно-прагматического анализа.

Результаты. Фокус внимания большинства пациентов находится в пределах смыслового поля "здравье". Анализ ответов позволяет заключить, что респонденты, уже имеющие некоторое представление о своем заболевании, в рамках медицинской консультации предпочитают слышать от специалиста фразы о поддержании общего соматического статуса и контроле над болезнью. Болезнь не полностью вписывается в картину мира пациента, а симптомы заболевания оказываются на периферии восприятия. Для врача важно выяснить ожидания пациента от лечения, что даст возможность специалисту минимизировать возникновение конфликтной ситуации в свете разных подходов в лечении и восприятия болезни со стороны профессионального и обычного сознания.

Заключение. Проведенное исследование позволит врачу выбрать необходимую коммуникативную тактику в ведении разговора с пациентом с ЛАГ. Также показана возможность алгоритмизации фрагментов диалога в диаде "врач-пациент" и использования их при схожих ситуациях общения в рамках медицинской консультации по поводу других нозологий.

Ключевые слова: пациент-центрированная коммуникация, коммуникация "врач-пациент", легочная артериальная гипертензия, орфанные заболевания.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва; ²ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва; ³ФГАОУ

ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия.

Донская Ю.В.* — к.ф.н., доцент, зам. директора по научной работе Института иностранных языков для профессиональных целей, ORCID: 0000-0001-8002-603X, Мартынюк Т.В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова; профессор кафедры кардиологии факультета дополнительного профессионального образования, ORCID: 0000-0002-9022-8097, Валиева З. С. — д.м.н., с.н.с. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9041-3604, Киселева А.Ю. — ассистент Института лингвистики и межкультурной коммуникации, ORCID: 0009-0002-5421-455X, Шария А. М. — лаборант-исследователь отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-7904-6735, Резухина Е. А. — аспирант отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, НИИ клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-6227-2576.

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

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Рукопись получена 12.08.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Донская Ю.В., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., Киселева А.Ю., Шария А.М., Резухина Е.А. Особенности коммуникации врача и пациента с легочной артериальной гипертензией. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6544. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6544. EDN: DLNODT

Doctor-patient communication in pulmonary arterial hypertension

Donskova Yu. V.¹, Martynyuk T. V.^{2,3}, Valieva Z. S.², Kiseleva A. Yu.¹, Sharia A. M.², Rezukhina E. A.²

Aim. To identify the characteristics of doctor-patient communication in pulmonary arterial hypertension (PAH) based on self-understanding of their condition.

Material and methods. The study included 47 patients aged 46,4±11,5 years with a verified PAH (women, 89,4%). The study was based on qualitative data obtained through questionnaires. The results were interpreted using semantic and communicative-pragmatic analysis.

Results. The patients tend to focus on the semantic field of the word "Health". The response analysis allows us to conclude that participants who had already had some experience in communicating with healthcare specialists prefer to hear phrases about somatic maintenance and medical control over the disease.

It does not fully fit into the patients' worldview and the symptoms are on the periphery of their perception. Finding out the treatment expectations will enable a doctor to minimize conflicts between the two sides of the therapeutic process concerning different treatment approaches and disease perception.

Conclusion. The conducted research allows a doctor to choose a communicative tactic in conducting a conversation with a PAH patient. The findings also suggest that this approach may be useful for dialogue algorithmization during any medical consultation concerning other health conditions.

Keywords: patient-centered communication, doctor-patient communication, pulmonary arterial hypertension, orphan diseases.

Relationships and Activities: none.

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow;

²Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow; ³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia.

Donskova Yu. V.* ORCID: 0000-0001-8002-603X, Martynyuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097, Valieva Z. S. ORCID: 0000-0002-9041-3604, Kiseleva A. Yu. ORCID: 0009-0002-5421-455X, Sharia A. M. ORCID: 0000-0002-7904-6735, Rezukhina E. A. ORCID: 0000-0002-6227-2576.

*Corresponding author:
mehetabel@mail.ru

Received: 12.08.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Donskova Yu. V., Martynyuk T. V., Valieva Z. S., Kiseleva A. Yu., Sharia A. M., Rezukhina E. A. Doctor-patient communication in pulmonary arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6544. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6544. EDN: DLNODT

Коммуникативные навыки человека приобретают особое значение, когда речь заходит о сфере медицины, связанной с важным аспектом жизни каждого человека — его здоровьем. Высокая компетентность врача в ситуации общения с пациентом во многом помогает решить такие задачи, как понятное объяснение диагноза, плана лечения, возможных рисков и осложнений, при этом давая пациенту возможность осознанного принятия решений в отношении собственного здоровья и демонстрируя уважение к нему, его правам и достоинству.

Наиболее оправданной тактикой врача, таким образом, становится вербализация пациент-центрированного подхода [1, 2]. Пациент, имеющий возможность задать интересующие его вопросы относительно собственного состояния непосредственно на приеме у лечащего врача, в дальнейшем лучше понимает, почему и с какой целью ему назначен тот или иной препарат, с большей вероятностью будет следовать рекомендациям по лечению, т.е. демонстрировать высокий уровень комплаенса или приверженности назначенному терапии [3, 4]. Это, в свою очередь, закономерно улучшит не только качество проводимого лечения и, соответственно, жизни в целом, но и снизит тревожность пациента в отношении своего состояния. Удовлетворенность пациентов консультацией и субъективный уровень восприятия эмпатии врача являются важными компонентами медицинской помощи, т.к. они также имеют огромный потенциал влияния на течение и исход заболевания [4].

В данном контексте особый интерес вызывает процесс выстраивания врачом корректной коммуникации с "редкими" пациентами. Большинство заболеваний из списка орфанных, а именно, 80%, являются врожденными [5], и, следовательно, неизлечимыми, требуя медицинского наблюдения на протяжении всей жизни пациента. В таких условиях качество терапии и контроль над заболеванием зависит не только от профессиональных компетенций врача, но и от качества взаимоотношений и уровня доверия между ним и пациентом, который в данном случае является особо уязвимым в психологическом плане.

Ограниченнная эффективность диагностики редких заболеваний на уровне первичного звена и в стационарах, неполная изученность этиологии и патогенетических закономерностей как препятствие выстраиванию комплексной тактики лечения, отсутствие полноценных медицинских стандартов лечения для некоторых нозологических форм, низкая доступность специализированного лечения также могут выступать факторами, приводящими к ухудшению качества взаимодействия в диаде "врач-пациент" [6]. При этом взаимопонимание между медицинским специалистом и пациентом, например, может быть достигнуто посредством использования местоимения "мы" в отношении последнего (в зависимости от контекста и ситуации общения: "мы с вами", "мы в этой клинике" и т.д.) [7]. При этом

для поддержания оптимального контакта и наилучшего выполнения коммуникативных задач необходимо учитывать также эмоциональное состояние пациента, в котором он находится после постановки диагноза.

Когда пациенту не хватает информации для когнитивной оценки и понимания состояния, у него возникает чувство неопределенности. Это может являться дополнительным стрессовым фактором, ухудшающим качество его жизни [8, 9]. В свете перечисленных проблем необходимость изучения особенностей приемов коммуникации с орфанными пациентами становится еще актуальной.

Особый интерес в этом свете вызывает легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). Будучи группой заболеваний, объединенных по таким клиническим признакам, как нарастание легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, ЛАГ приводит к развитию у пациентов правожелудочковой сердечной недостаточности и сокращению продолжительности их жизни [10]. Точные данные по заболеваемости и распространенности ЛАГ в России отсутствуют в силу предположительно высокого количества недиагностированных случаев [11].

Ранее диагноз чаще всего устанавливали у молодых женщин. Вместе с тем данные международных регистров свидетельствуют о том, что за последние 10 лет портрет пациентов с ЛАГ изменился: их возраст на момент установки диагноза возрос, появились сопутствующие заболевания [12-16].

Проведенное среди пациентов с ЛАГ исследование, включавшее применение нескольких ориентированных на общую оценку состояния пациента анкет и опросников (MMAS-8, MAQ, BMQ, SEAMS и ASK-12), показало, что их способность справляться с трудностями, связанными с диагнозом, связана с большой степенью удовлетворенности информированностью о лечении и результатах клинических анализов [17]. В другом исследовании оценка проведена посредством неспецифического анкетирования (EQ-5D-5L) и болезнь-специфического опроса (РАН-SYMPACT) [18], что позволило выявить необходимость усовершенствования существующих инструментов оценки состояния пациента с конкретным заболеванием, таким как ЛАГ. Это позволит в дальнейшем увеличить их прогностическую ценность и осуществлять стратификацию риска, а значит, и проводить дальнейшее лечение наиболее эффективно [19]. К сожалению, отечественные тематические исследования по коммуникации с пациентами, имеющими диагноз ЛАГ, до сих пор отсутствуют.

Таким образом, наряду с повышением осведомленности врачей, как можно более ранней и корректной диагностики орфанных заболеваний и последующего назначения оптимальных лекарственных схем [20] становится все более очевидной необходимость выявления общих закономерностей и методов эффектив-

ной коммуникации врача с пациентами [21], в особенности — с "редкими" (на примере таковых с ЛАГ).

Основной целью такой ситуации общения в диаде "врач-пациент" можно обозначить обеспечение понимания пациентами различных аспектов своего диагноза и связанных с ним рисков, а также обоснование методики лечения (в т.ч. медикаментозной).

Материал и методы

Анкета. Основой для исследования послужили материалы анкеты, разработанной зарубежными специалистами в области медицинской коммуникации [22]. Первый этап исследования состоял в переводе анкеты с английского языка на русский с последующей лингвокультурной адаптацией специалистами медиками и лингвистами. Второй этап заключался в проверке анкеты (терминология, фактологическая точность) медиками, специалистами в области ЛАГ. На третьем этапе проводилось пилотное анкетирование для понимания пациентами вопросов для последующего уточнения формулировок. Четвертый этап — анкетирование с помощью электронной формы, состоящей из двух разделов (табл. 1).

Первый раздел включал 9 вопросов, касающихся демографических данных пациентов (возраст, пол, тип места проживания — город, село), клинических характеристик (функциональный класс ЛАГ на момент постановки диагноза и на момент анкетирования, срок заболевания), специализации лечащего врача. Персональные данные, позволяющие каким-либо образом деанонимизировать пациентов или врачей, не собирались.

Второй раздел состоит из 20 вопросов с единичным выбором. В данном разделе выделяют 2 тематических блока: первый позволяет выяснить предпочтения пациента относительно общения в диаде "врач-пациент", второй раскрывает представления пациентов относительно болезни и применения лекарственных препаратов.

Материал. В исследование было включено 47 больных с верифицированным диагнозом ЛАГ в среднем возрасте $46,4 \pm 11,5$ лет. Преобладали женщины (89,4%).

Методы. Интерпретация результатов анкетирования была выполнена на основе методов семантического и коммуникативно-прагматического анализа. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи пакета программ Statistica for Windows 6.0.

Таблица 1

Анкета Коммуникация "врач-пациент" с ЛАГ

Возраст (только цифра):
Пол: мужской/женский
Место проживания (город, село, деревня, поселок)
Функциональный класс ЛАГ (ВОЗ) на момент постановки диагноза
- ФК I/ФК II/ФК III/ФК IV
Функциональный класс ЛАГ (ВОЗ) на момент проведения анкетирования
- ФК I/ФК II/ФК III/ФК IV
Лечащий врач является специалистом по ЛАГ
- Да
- Нет
- Затрудняюсь ответить
Специализация лечащего врача
- Врач-пульмонолог
- Врач-кардиолог
- Не знаю
Вопросы
(в1) Какой вопрос Вы бы хотели услышать от лечащего врача во время своего планового посещения?
Как Вы себя чувствуете с момента нашей последней встречи?
Как Ваши дела с момента нашей последней встречи?
(в2) Какое утверждение Вы хотели бы услышать от своего лечащего врача?
Мы хотим замедлить усугубление симптомов заболевания.
Мы хотим замедлить развитие заболевания.
(в3) Какое утверждение Вы хотели бы услышать от своего лечащего врача?
Мы хотим, чтобы Вы чувствовали себя лучше.
Мы хотим, чтобы Вас меньше беспокоили симптомы.
(в4) Какое утверждение Вы хотели бы услышать от своего лечащего врача?
Я считаю, что это лучший лекарственный препарат.
Я считаю, что в Вашем случае это лучший лекарственный препарат.
(в5) Какое утверждение Вы хотели бы услышать от своего лечащего врача?
Мы хотим, чтобы Ваши легкие и сердце работали как можно лучше.
Мы хотим, чтобы показатели Ваших легких и сердца находились в пределах нормы.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ФК — функциональный класс.

Результаты

Общение врача и пациента представляет собой институциональную коммуникацию с диалогической структурой, где первый выступает в роли адресанта, а второй — в роли адресата. В идеальной модели диалога заложены принципы кооперации (по П. Грайсу), что должно содействовать взаимопониманию и препятствовать коммуникативной неудаче.

Мы рассматриваем тематическую группу вопросов, выявляющих предпочтения пациентов в коммуникации с врачом.

Вопрос 1. "Какой вопрос Вы бы хотели услышать от своего лечащего врача во время своего планового посещения?". Вариант "Как вы себя чувствуете с момента нашей последней встречи?" выбрали 81% респондентов. Вариант "Как ваши дела с момента нашей последней встречи?" предпочли 19% опрошенных.

Из двух предложенных вариантов ответа предпочтение пациентов было на стороне первого (81%), второй вариант выбрала пятая часть респондентов (19%).

Выбор первого ответа оптимальен для коммуникации "врач-пациент", поскольку стимул "вы себя чувствуете" задает пациенту фокус-реакцию на его физическом состоянии, в то время как второй вопрос позволит включить в свой ответ перечень событий, ощущений и эмоций, выходящих за рамки болезни.

Вопросы 2-4 были сформулированы следующим образом: "Какое утверждение Вы хотели бы услышать от своего лечащего врача?".

Вопрос 2. В паре ответов 79% респондентов выбрали "Мы хотим замедлить развитие заболевания", 21% ответили "Мы хотим замедлить усугубление симптомов заболевания".

Ядерными компонентами в представленных высказываниях являются фразы "замедлить развитие заболевания" и "замедлить усугубление симптомов". Выбор первого варианта свидетельствует о следующих ожиданиях пациента: лечение позволит приостановить, задержать нарушение здоровья. Смысловой центр высказывания базируется на оппозиции "болезнь — здоровье".

Во втором варианте в формулировке заложена отсрочка появления новых (более сильных, негативных по силе и степени) качеств и свойств заболевания. Этот вариант для респондентов оказался менее предпочтителен, поскольку ядерный компонент "замедлить усугубление симптомов" базируется исключительно в пределах смыслового поля "болезнь".

Вопрос 3. В данной паре ответов 69% предпочли "Мы хотим, чтобы вы чувствовали себя лучше", 31% "Мы хотим, чтобы вас меньше беспокоили симптомы".

Литература/References

1. Timmermans S. The Engaged Patient: The Relevance of Patient-Physician Communication for Twenty-First-Century Health. *Journal of Health and Social Behavior*. 2020;61(3):259-73. doi:10.1177/0022146520943514.
2. Osipenko TA, Fedorovskaya VO, Enikeev DV. Verbalization of the patient-centered approach (based on consultation conversations with cancer patients). *Nauchnyj dialog*. 2022;11(7):99-117. (In Russ.) Осипенко Т. А., Федоровская В. О., Еникеев Д. В. Вербализация пациент-

Ключевыми в представленных фразах являются выражения "чувствовали себя лучше" и "меньше беспокоили симптомы". Выбор респондентами первой фразы свидетельствует об их ожиданиях улучшения состояния. В то время как второе высказывание говорит о том, что болезнь не ушла, но имеет меньше проявлений.

Вопрос 4. В данной паре ответов 56% предпочли "Мы хотим, чтобы показатели сердца и легких находились в пределах нормы", 44% выбрали "Мы хотим, чтобы ваше сердце и легкие работали как можно лучше".

Важно, что респонденты выбирают состояние, определяемое "нормой". Его можно охарактеризовать как некую установленную меру, стандарт, которые возвращают человека к состоянию **ДО** болезни. В то время как фраза "как можно лучше" не имеет точки отсчета эталонного состояния.

Обсуждение

Болезнь не полностью вписывается в картину мира пациента, а симптомы заболевания оказываются на периферии его восприятия.

Поскольку большинство участников исследования (40%) составили пациенты, у которых с момента установления диагноза прошло >3 лет, можно сделать вывод о том, что фокус их внимания в основном находится в пределах смыслового поля "здоровье". Анализ ответов также позволяет заключить, что респонденты, уже имеющие некоторое представление о поразившем их заболевании, в рамках медицинской консультации предпочитают слышать от специалиста фразы о поддержании их общего соматического статуса и контроле над болезнью.

Для медицинских работников важно выяснить ожидания пациента от лечения, что даст возможность врачу минимизировать возникновение конфликтной ситуации в свете разных подходов в лечении и восприятие болезни со стороны профессионального и обыденного сознания.

Заключение

Проведенное исследование позволяет врачу выбрать коммуникативную тактику ведения разговора с пациентом. Показана возможность алгоритмизации участков диалога в диаде "врач-пациент" и использование его в других нозологиях.

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

- центрированного подхода (на материале консультативных бесед с онкологическими пациентами). Научный диалог. 2022;11(7):99-117. doi:10.24224/2227-1295-2022-11-7-99-117.
3. Kameneva VA, Potapova NV, Rumyanceva AA. Lexico-grammatical transformations of terms when changing the communicative situation "doctor — doctor" to "doctor — child — parent". *Nauchnyj dialog*. 2023;12(2):27-44. (In Russ.) Каменева В.А., Потапова Н.В., Румянцева А.А. Лексико-грамматические трансформации терминов при смене коммуникативной ситуации "врач — врач" на "врач — ребенок — родитель". Научный диалог. 2023;12(2):27-44. doi:10.24224/2227-1295-2023-12-2-27-44.
 4. Campos CFC, Olivo CR, Martins MA, Tempski PZ. Physicians' attention to patients' communication cues can improve patient satisfaction with care and perception of physicians' empathy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2024;79:100377. doi:10.1016/j.clinsp.2024.100377.
 5. Gong S, Li D, Dong D. How Do Patients and Doctors Perceive Medical Services for Rare Diseases Differently in China? Insights from Two National Surveys. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(16):5961. doi:10.3390/ijerph17165961.
 6. Fokina DS, Zhukova OV, Grekhov AV, Hohlov AL. Some problems of medical and economic efficiency of treatment of orphan diseases. *Medicinskaya etika*. 2023;(1):19-24. (In Russ.) Фокина Д.С., Жукова О.В., Грехов А.В., Холлов А.Л. Некоторые проблемы медико-экономической эффективности лечения орфанных заболеваний. Медицинская этика. 2023;(1):19-24. doi:10.24075/medet.2023.003.
 7. Mostovaia I, Fedorovskaya V, Imo W. *Wir beide und мы с вами ("wir mit Ihnen")*: Strategien zur Vagheitsreduktion im Gebrauch des Personalpronomens der 1. Person Plural in deutschen und russischen Diagnosemitteilungs- und Therapieplanungsgesprächen. *Zeitschrift für germanistische Linguistik*. 2023;51(1):88-123. doi:10.1515/zgl-2023-2003.
 8. Meyer AND, Giardina TD, Khawaja L, Singh H. Patient and clinician experiences of uncertainty in the diagnostic process: Current understanding and future directions. *Patient Educ Couns*. 2021;104(11):2606-15. doi:10.1016/j.pec.2021.07.028.
 9. Sirota NA, Fetisov BA. The phenomenon of uncertainty in somatic diseases. *Lichnost' v menyayushchemsya mire: zdorov'e, adaptaciya, razvitiye*. 2024;1(44):69-83. (In Russ.) Сирота Н.А., Фетисов Б.А. Феномен неопределенности при соматических заболеваниях. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2024;1(44):69-83. doi:10.23888/humJ202412169-83.
 10. Gracianskaja SE, Valieva ZS, Martynjuk TV. Achievements of modern specific therapy for pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: focus on the soluble guanylate cyclase stimulator riociguat. *Terapevticheskij arhiv*. 2020;92(9):77-84. (In Russ.) Грацианская С.Е., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Достижения современной специфической терапии легочной артериальной и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии: фокус на стимуляторе растворимой гуанилаткиназы риоцигуат. Терапевтический архив. 2020;92(9):77-84. doi:10.26442/0403660.2020.09.000717.
 11. Ryabkov VA, Vezikova NN, Goncharova NS, et al. Principles of healthcare management for patients with pulmonary hypertension: focus on continuity. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(3):5335. (In Russ.) Рябков В.А., Везикова Н.Н., Гончарова Н.С. и др. Принципы организации медицинской помощи пациентам с легочной гипертензией: фокус на преемственности. Российский кардиологический журнал. 2023;28(3):5335. doi:10.15829/1560-4071-2023-5335.
 12. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2016;4(4):306-22. doi:10.1016/S2213-2600(15)00543-3.
 13. Thenappan T, Prins KW, Pritzker MR, et al. The critical role of pulmonary arterial compliance in pulmonary hypertension. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016;13(2):276-84. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-599FR.
 14. Sabirov IS, Murkamilov IT, Fomin VV, et al. Pulmonary hypertension in pre-dialysis stages of chronic kidney disease: prevalence and risk factors. *The Scientific Heritage*. 2021;66(2):28-38. (In Russ.) Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В. и др. Легочная гипертензия на додиализных стадиях хронической болезни почек: распространенность и факторы риска. The Scientific Heritage. 2021;66(2):28-38. doi:10.24412/9215-0365-2021-66-2-28-38.
 15. Zakiev VD, Martynjuk TV, Kotovskaya YUV. Incidence and prevalence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic lupus erythematosus. Systematic review. *Klinicheskij razbor v obshchej medicine*. 2024;5(2):48-52. (In Russ.) Закиев В.Д., Мартынюк Т.В., Котовская Ю.В. Заболеваемость и распространенность легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с системной красной волчанкой. Систематический обзор. Клинический разбор в общей медицине. 2024;5(2):48-52. doi:10.47407/kr2023.5.2.00387.
 16. Tarhan IN, Valieva ZS, Belevskaya AA, et al. The influence of demographic characteristics on the clinical course and results of therapy in patients with precapillary pulmonary hypertension. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(3):283-9. (In Russ.) Таран И.Н., Валиева З.С., Белевская А.А. и др. Влияние демографических характеристик на клиническое течение и результаты терапии пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией. Терапевтический архив. 2021;93(3):283-9. doi:10.26442/00403660.2021.03.200655.
 17. Ivarsson B, Hesselstrand R, Rådegran G, Kjellström B. Adherence and medication belief in patients with pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A nationwide population-based cohort survey. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2029-35. doi:10.1111/crj.12770.
 18. Nikolaeva EA, Valieva ZS, Martynjuk TV. Assessment of quality of life in patients with pulmonary arterial hypertension. *Sistemnye gipertenzii*. 2024;21(3):41-6. (In Russ.) Николаева Е.А., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Оценка качества жизни у пациентов с легочной артериальной гипертензией. Системные гипертензии. 2024;21(3):41-6. doi:10.38109/2075-082X-2024-3-41-46.
 19. Reeves GEM, Shepherd J, Collins NJ, et al. Assessing quality of life in pulmonary arterial hypertension: an independent prognostic marker. *Pulm Circ*. 2024;14: e12380. doi:10.1002/pul.212380.
 20. Valieva ZS, Martynjuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Register. *Terapevticheskij arhiv*. 2021;93(9):1058-65. (In Russ.) Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией по данным Российского национального регистра. Терапевтический архив. 2021;93(9):1058-65. doi:10.26442/00403660.2021.09.201037.
 21. Jenstad LM, Howe T, Breau G, et al. Communication between healthcare providers and communicatively-vulnerable patients with associated health outcomes: A scoping review of knowledge syntheses. *Patient Educ Couns*. 2024;119:108040. doi:10.1016/j.pec.2023.108040.
 22. Brewer J, Bartlett M, Harris D, Hui C. Improving communication between healthcare providers and pulmonary arterial hypertension patients: a survey of patient preferences. *Pulm Circ*. 2021;11(2):20458940211015813. doi:10.1177/20458940211015813.

Адреса организаций авторов: ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, 119048, Россия; ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Е.И. Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия; ФГАОУ ВО Российской национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва 117513, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Trubetskaya Str., 8, build. 2, Moscow, 119048, Russia; Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Academician Chazov str., 15A, Moscow, 121552, Russia; Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str., 1, Moscow, 117997, Russia.



Особенности течения легочной артериальной гипертензии у пациентки с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай

Ляпина И. Н., Дрень Е. В., Сваровская П. К., Зверева Т. Н., Барбараши О. Л.

Введение. Развитие легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) ухудшает течение ВИЧ-инфекции, утяжеляя клиническое состояние пациента и увеличивая риски летального исхода. Своевременная инициация антиретровирусной терапии (АРВТ), корректное решение о выборе специфической терапии ЛАГ и динамическое наблюдение закономерно оказывается на улучшении прогноза данных пациентов.

Краткое описание. Представленный клинический случай отражает особенности дебюта заболевания и характера ремоделирования сердца у пациентки с впервые верифицированной ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. Сложный портрет пациентки на момент верификации диагноза включает в себя не только ВИЧ-инфекцию с отсутствием АРВТ, но и выраженную дисфункцию и ремоделирование правого желудочка с повышенной его трабекулярностью и признаками некомпактности миокарда, умеренное снижение систолической функции левого желудочка, повышение трансамина, общего белка в крови за счет фракции гамма-глобулина, железодефицитную анемию, отягощенный анамнез по курению. В условиях неоднозначной картины заболевания в качестве начальной ЛАГ-специфической терапии выбрана монотерапия силденафилом. На фоне инициации силденафила и АРВТ у пациентки достигнут низкий риск летального исхода с сохранением компенсации основного заболевания и регрессом ЛАГ спустя два года наблюдения.

Дискуссия. В отсутствии АРВТ и на фоне прогрессирующей ЛАГ у пациентки возникла выраженная дисфункция правого желудочка со структурно-функциональными нарушениями и его повышенной трабекулярностью. Несмотря на высокий риск летального исхода на момент верификации диагноза была назначена монотерапия силденафилом, основываясь на характере коморбидного фона пациентки (повышение трансамина, снижение фракции выброса левого желудочка в анамнезе), и при этом доказанного прекапиллярного компонента ЛГ. Залогом благоприятного течения заболевания и регресса ЛАГ у данной пациентки явилась своевременно начатая АРВТ и ЛАГ-специфическая терапия с сохранением хорошей приверженности к лечению, а также регулярный динамический контроль пациентки.

Ключевые слова: клинический случай легочной артериальной гипертензии, ВИЧ-инфекция, ремоделирование миокарда, ЛАГ-специфическая терапия, антиретровирусная терапия.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия.

Ляпина И. Н.* — к.м.н., с.н.с. лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии, ORCID: 0000-0002-4649-5921, Дрень Е. В. — очный аспирант по специальности "Кардиология", м.н.с. лаборатории патологии миокарда и трансплантации сердца, отдел хирургии сердца и сосудов, м.н.с. лаборатории реабилитации, отдел клинической кардиологии, ORCID: 0000-0002-5469-7638, Сваровская П. К. — лаборант-исследователь лаборатории эпидемиологии, отдел оптимизации медицинской помощи при сердечно-сосудистых заболеваниях, ORCID: 0000-0001-9131-4678, Зверева Т. Н. — к.м.н., доцент, начальник научно-образовательного отдела, врач-кардиолог Центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения, доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0002-2233-2095, Барбараши О. Л. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4642-3610.

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

АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИМТ — индекс массы тела, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТШХ — тест шестиминутной ходьбы, ФВ — фракция выброса, ФК — функциональный класс, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

Рукопись получена 11.01.2025

Рецензия получена 16.03.2025

Принята к публикации 20.03.2025



Для цитирования: Ляпина И. Н., Дрень Е. В., Сваровская П. К., Зверева Т. Н., Барбараши О. Л. Особенности течения легочной артериальной гипертензии у пациентки с ВИЧ-инфекцией. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6247. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6247. EDN: MZATAP

Characteristics of pulmonary arterial hypertension course in a female patient with HIV infection. A case report

Lyapina I. N., Dren' E. V., Svarovskaya P. K., Zvereva T. N., Barbarash O. L.

Introduction. The development of pulmonary arterial hypertension (PAH) worsens the HIV infection course, patient's condition and increases the risk of mortality. Timely initiation of antiretroviral therapy (ART), appropriate selection of specific PAH therapy, and follow-up predictably improve the prognosis of these patients.

Brief description. This case report describes the characteristics of the disease onset and the nature of cardiac remodeling in a female patient with newly diagnosed HIV infection-associated PAH. The patient's complex presentation at the time of diagnosis included not only HIV infection without ART, but also severe right ventricular dysfunction and remodeling with excessive trabeculation and signs of myocardial noncompaction, mildly reduced left ventricular systolic function, elevated transaminases and total blood protein due to the gamma globulin fraction, iron deficiency anemia, and a history of smoking. Given the ambiguous disease presentation,

sildenafil monotherapy was chosen as initial PAH-specific therapy. With the initiation of sildenafil and ART, the patient achieved a low risk of mortality, maintained compensated underlying disease, and regression of PAH after two years of follow-up.

Discussion. In the absence of ART and with progressive PAH, the patient developed severe right ventricular dysfunction and excessive trabeculation. Despite the high mortality risk at the time of diagnosis verification, sildenafil monotherapy was prescribed based on the patient's comorbidities (elevated transaminases, decreased left ventricular ejection fraction in history), as well as the proven precapillary contribution to pulmonary hypertension. The key to the favorable course and regression of PAH in this patient was the timely initiation of ART and PAH-specific therapy with continued good medication adherence, as well as regular follow-up.

Keywords: case report of pulmonary arterial hypertension, HIV infection, myocardial remodeling, PAH-specific therapy, antiretroviral therapy.

Relationships and Activities: none.

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia.

Lyapina I. N.* ORCID: 0000-0002-4649-5921, Dren' E. V. ORCID: 0000-0002-5469-7638, Svarovskaya P. K. ORCID: 0000-0001-9131-4678, Zvereva T. N. ORCID: 0000-0002-2233-2095, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610.

*Corresponding author:
zaviirina@mail.ru

Received: 11.01.2025 **Revision Received:** 16.03.2025 **Accepted:** 20.03.2025

For citation: Lyapina I. N., Dren' E. V., Svarovskaya P. K., Zvereva T. N., Barbarash O. L. Characteristics of pulmonary arterial hypertension course in a female patient with HIV infection. A case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6247. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6247. EDN: MZATAP

Ключевые моменты

- Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложный и коморбидный фенотип пациента с не леченной ВИЧ-инфекцией и развитием легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ассоциированной с ВИЧ.
- Подчеркивается важность комплексного диагностического подхода к идентификации проявлений ВИЧ-инфекции, и индивидуального подхода к выбору лекарственной терапии с учетом коморбидных состояний пациентки и межлекарственных взаимодействий.
- На фоне своевременной инициации ЛАГ-специфической и антиретровирусной терапии у пациентки достигнут низкий риск летального исхода с сохранением компенсации основного заболевания и регрессом ЛАГ спустя два года наблюдения.

Key messages

- This case clearly demonstrates the complex and comorbid phenotype of a patient with untreated HIV infection and HIV-associated pulmonary arterial hypertension (PAH).
- Comprehensive diagnostic approach to identifying the manifestations of HIV infection and an individualized approach to choosing therapy, taking into account the patient's comorbid conditions and drug-drug interactions, is important.
- With the timely initiation of PAH-specific and antiretroviral therapy, the patient achieved a low risk of death, maintained compensation for the underlying disease, and regression of PAH after two years of follow-up.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) — редкое заболевание, характеризующееся тяжелым прогрессирующим течением с ремоделированием легочного артериального сосудистого русла и, как следствие, структурно-функциональными нарушениями правого желудочка (ПЖ), что обуславливает неблагоприятный прогноз при несвоевременной верификации диагноза и позднем назначении ЛАГ-специфической терапии [1].

По данным Национального регистра от 2019г ЛАГ, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди всех ее форм [2] встречается в 0,4% случаев, а в регистре REVEAL среди пациентов с ассоциированными формами ЛАГ распространенность пациентов с ЛАГ-ВИЧ составила 4% [3, 4]. Считается, что распространенность ЛАГ-ВИЧ недооценена в связи с частой бессимптомностью течения заболевания [5].

Развитие ЛАГ не зависит ни от стадии ВИЧ-инфекции, ни от уровня CD4+, но её наличие ухудшает течение основной патологии, утяжеляя клиническое состояние пациента и являясь независимым фактором риска смерти у данных пациентов.

Своевременное выявление ЛАГ и назначение ЛАГ-специфической терапии в комбинации с антиретровирусной терапией (АРВТ) определяют прогноз и качество жизни таких пациентов [6].

В последние десятилетия, благодаря появлению АРВТ, общая выживаемость у больных ВИЧ повысилась, а прогноз стал лучше, чем у большинства больных другими формами ЛАГ [4]. Применение ЛАГ-специфической терапии в общей когорте пациентов с ЛАГ-ВИЧ отражается на улучшении клинических исходов пациентов с трехлетней выживаемостью до 72-84% [1].

Патогенез легочной гипертензии (ЛГ) при ВИЧ-инфекции остается неясным, т.к. сам вирус не был обнаружен в сосудах малого круга кровообращения больных ЛАГ-ВИЧ. Известно, что вирусные белки, а именно, Tat и gp120, вносят значительный вклад в ремоделирование сосудов малого круга кровообращения. Эти белки высвобождаются из ВИЧ-инфицированных клеток, таких как макрофаги и Т-клетки, и воздействуют на неинфицированные соседние клетки посредством апоптоза, запуская пролиферацию эндотелиальных клеток легочных артерий, активное воспаление с участием цитокинов интерлейкин-6, интерлейкин-1β, фактор некроза опухоли-α, а также инициируя оксидативный стресс [7]. Также

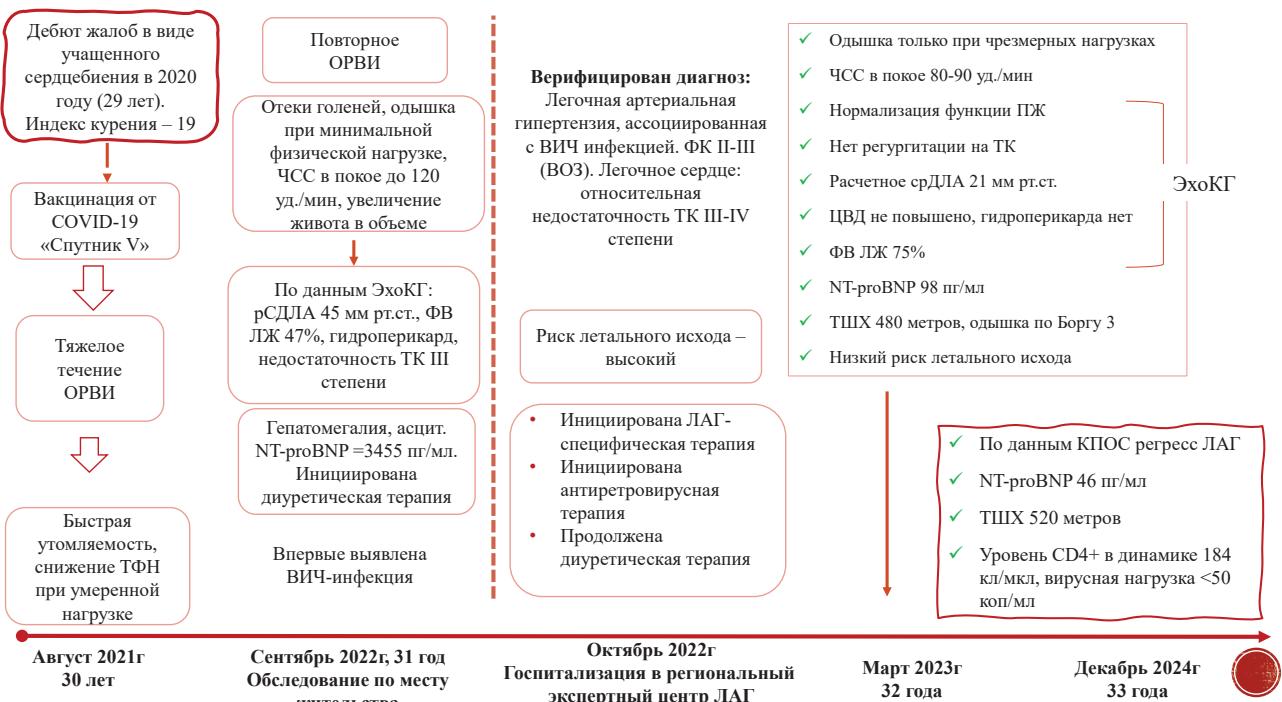


Рис. 1. Временная шкала течения заболевания пациентки.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КПОС — катетеризация правых камер сердца, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция, ПЖ — правый желудочек, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, ТК — трикуспидальный клапан, ТФН — толерантность к физической нагрузке, ТШХ — тест 6-минутной ходьбы, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ФК — функциональный класс, ЦВД — центральное венозное давление, ЧСС — частота сердечных сокращений, ЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография, NT-проБНР — N-концевой промозговой натрийуретический пептид.

известен белок Nef, вызывающий пролиферацию и апоптоз эндотелиальных клеток легких, что приводит к развитию комплексных поражений и ремоделированию сосудов [7, 8]. Предполагается идиосинкритическая предрасположенность к развитию сосудистых заболеваний у пациентов с ВИЧ. В исследовании Kumar A, et al. (2019) отмечено, что у пациентов с ЛАГ-ВИЧ фиксируется большое количество трансформирующего фактора роста β , по сравнению с неинфицированными пациентами и пациентами с ВИЧ без ЛАГ [5]. У пациентов с ВИЧ-инфекцией зачастую имеются другие факторы риска развития ЛАГ: заболевания печени (хронический вирусный гепатит В или С), воздействие лекарственных препаратов, токсинов, внутривенное употребление наркотиков. Таким образом, патогенез ЛАГ при ВИЧ-инфекции, вероятно, носит многофакторный характер.

Далее представлен клинический случай, который отражает особенности дебюта заболевания и характера ремоделирования сердца у пациентки с впервые верифицированной ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией.

Описание клинического случая

Пациентка К., 31 год, русская, проживающая в городе Ленинск-Кузнецкий, трудящаяся (офисный работник), с жалобами на плохую переносимость фи-

зической нагрузки, нехватку воздуха при ходьбе >200 метров с ускорением и при подъеме на 1-й этаж, учащенным сердцебиением в покое и при нагрузках, слабостью, в плановом порядке госпитализирована в НИИ КПССЗ 11.10.2022 с целью дообследования и принятия решения о тактике лечения.

Из анамнеза известно: росла и развивалась в соответствии с возрастом. В школе и институте хорошо переносила физические нагрузки. Из вредных привычек длительный стаж курения — более 19 лет по пачке в день, с 2021г — по 7 сигарет в сутки. С 2020г стала отмечать учащенное сердцебиение в покое до 120 уд./мин, с увеличением при нагрузках. В августе 2021г после вакцинации от новой коронавирусной инфекции (COVID-19) перенесла острую респираторную инфекцию (диагностика полимеразной цепной реакцией коронавирусной инфекции не проводилась) с тяжелым течением, после чего появились слабость и быстрая утомляемость, снижение толерантности к физическим нагрузкам при ранее привычных нагрузках умеренной интенсивности. После очередной острой респираторной вирусной инфекции в сентябре 2022г у пациентки резко ухудшилось самочувствие: появились отеки нижних конечностей, увеличился в объеме живот, снизилась толерантность к физическим нагрузкам, чувство нехватки воздуха и одышка появлялись при незначительной нагрузке. Была госпи-

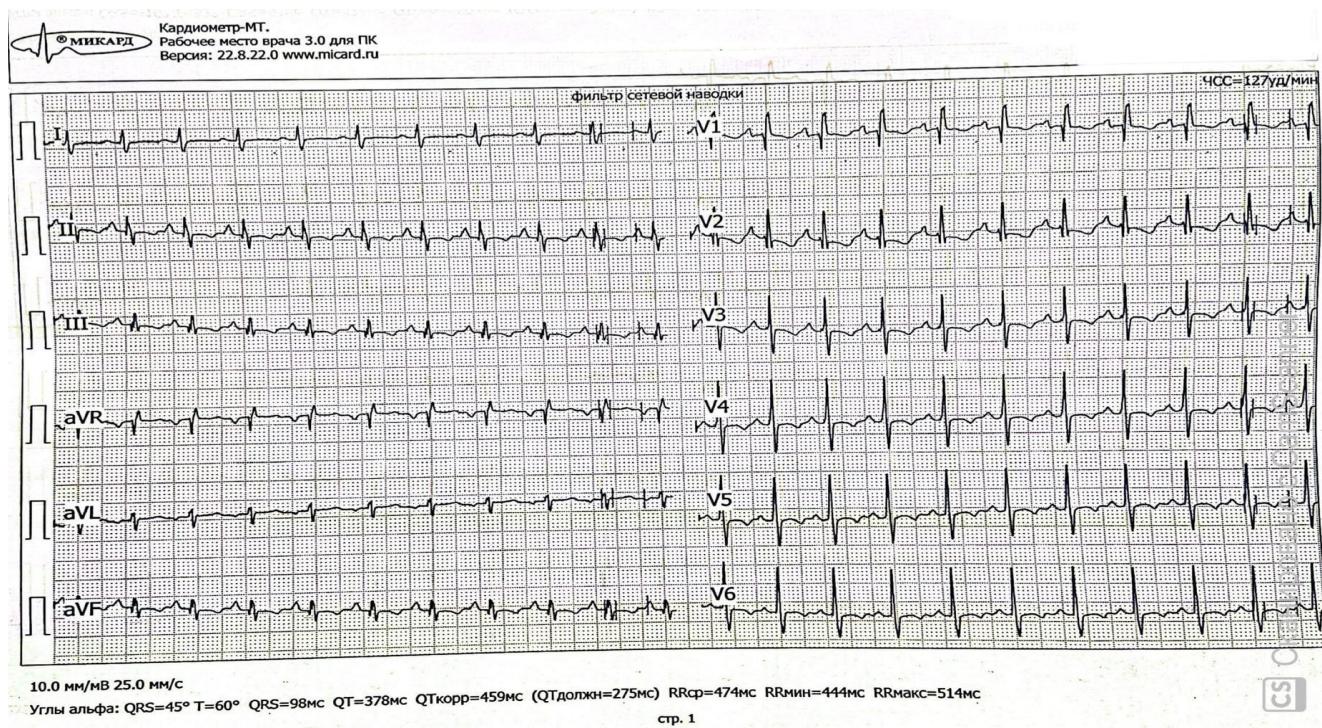


Рис. 2. Электрокардиограмма при поступлении в региональный экспертный центр ЛГ.

тализирована в терапевтическое отделение по месту жительства, впервые выявлено повышение расчетного систолического давления в легочной артерии до 45 мм рт.ст. по данным трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ), а также снижение фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) до 47%, гидроперикард до 9 мм, недостаточность триkuspidального клапана (ТК) III степени. Уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) составил 3455 пг/мл. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости выявлена гепатосplenомегалия, асцит, признаков портальной гипертензии нет. Тогда же впервые при двухкратной оценке выявлена ВИЧ-инфекция, рекомендована трехкомпонентная АРВТ, от приема которой пациентка воздерживалась. На фоне назначенной диуретической терапии был купирован отечный синдром, уменьшилась одышка. Пациентка в относительно стабильном состоянии была выписана с рекомендациями по дообследованию в региональном экспертном центре по проблеме ЛАГ (рис. 1).

11.10.2022 пациентка планово госпитализирована в НИИ КПССЗ.

При физикальном осмотре: пациентка астеничного телосложения, вес 44 кг (индекс массы тела (ИМТ) 15,2 кг/м²). При аускультации сердца акцент II тона на легочной артерии не выраженный, имеет место синусовая тахикардия в покое, систолический шум на ТК. Пастозность нижних конечностей до верхней трети голеней. Печень при пальпации безболезненная,

выступает на 3 см из-под края реберной дуги, асци-та нет. Сатурация крови 98%, артериальное давление 95-100/70 мм рт.ст. Дистанция теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) составила 310 м, одышка по Боргу 4, частота сердечных сокращений (ЧСС) до ТШХ 110 уд./мин, после — 138 уд./мин.

При дообследовании лабораторно по данным общего анализа крови — гемоглобин 136 г/л. Железо крови снижено до 3,6 мкмоль/л, общая железосвя-зывающая способность сыворотки 42 мкмоль/л, ко-эффициент насыщения трансферрина железом 8,6%. В биохимическом анализе крови отмечается повышение трансаминаз до двух норм аспартатаминотранс-феразы — 86 Ед/л, до 1,5 норм аланинаминотрансферазы — 64 Ед/л, повышение общего белка до 88 г/л. В общем анализе мочи имела место протеинурия 2 г/л. По данным электрокардиографии зафиксирована синусовая тахикардия с ЧСС 127 уд./мин, гипертрофия ПЖ, его систолическая перегрузка (рис. 2).

По данным двумерной ЭхоКГ при поступлении в октябре 2022г (рис. 3, табл. 1) у пациентки имеет место сохранная ФВ ЛЖ, увеличение размеров правых камер сердца со снижением систолической функции ПЖ, регургитация на ТК III-IV степени, расчетное систолическое давление в легочной артерии по-вышено до 65 мм рт.ст., расширение нижней полой вены с ее коллаборированием на 10%. Отмечается гидроперикард без признаков сдавления с неоднородным содержимым и наложением фибрин на висцеральном листке перикарда 0,3 см.

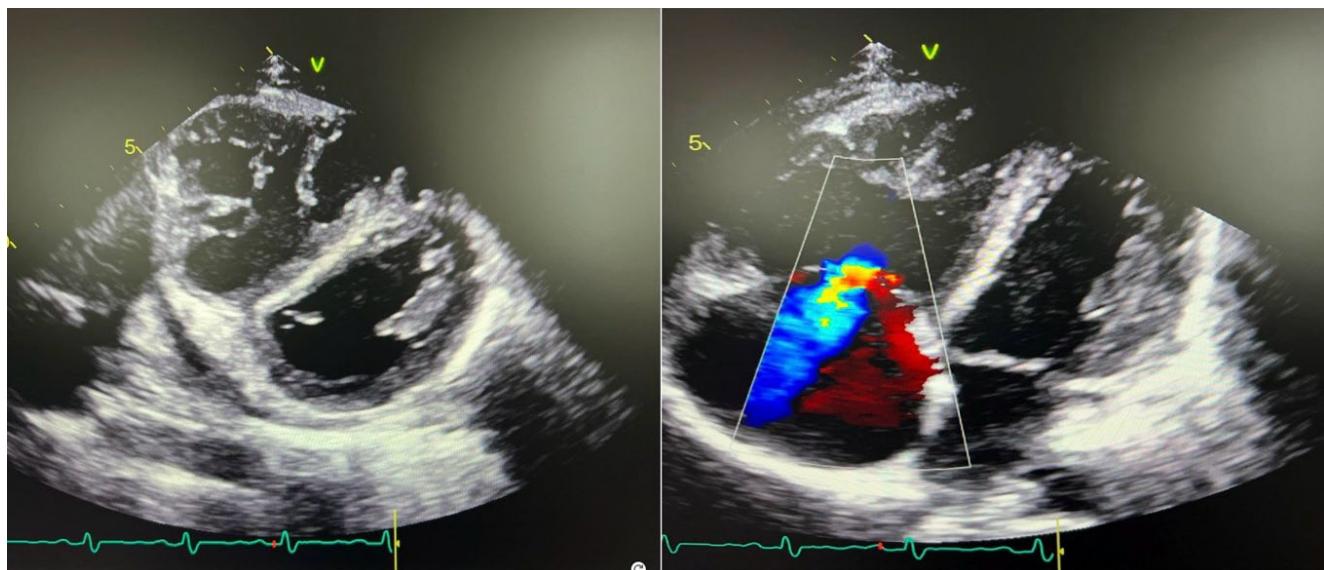


Рис. 3. ЭхоКГ при поступлении в экспертный центр (12.10.2022).

Сокращение: ПЖ — правый желудочек.

Таблица 1

Динамика результатов трансторакальной ЭхоКГ

Параметры	10.2022	12.2022	03.2023	12.2023	12.2024
ФВ ЛЖ, %	52	54	75	66	69
ЛП, см	2,9	3,0	3,1	3,1	3,0
ЛПind, мл/м ²	—	20	28	19	24
КДР ЛЖ, см	4,1	4,3	5,0	4,7	4,7
КСР ЛЖ, см	3,1	3,1	2,8	3,0	2,9
ПП (4АС), см	5,6×5,6	5,3×5,6	4,5×4,1	3,9×4,4	3,3×3,9
ППind, мл/м ²	71	69	32	21	15
НПВ, см	2,4	2,0	1,7	1,6	1,4
Коллабирирование НПВ, %	<50	>50	>50	>50	>50
ВОПЖргох, см	—	4,0	1,9	1,6	1,7
Размер ПЖ, см					
Базальный	4,9	4,6	3,7	2,8	2,4
Средний		5,2	3,1	2,6	2,5
Продольный		7,6	6,0	6,2	5,4
ФИП ПЖ, %	25	26	51	50	62
TAPSE, см	1,1	1,7	2,0	2,0	2,0
срДЛА, мм рт.ст.	42	32	21	17	20
рСДЛА, мм рт.ст.	65	50	33	28	32
TAPSE/рСДЛА, мм/мм рт.ст.	0,17	0,34	0,6	0,71	0,62
Регургитация на ТК, степень	III-IV	I-II	не выявлена	не выявлена	не выявлена
Регургитация на кЛА, степень	I	не выявлена	не выявлена	не выявлена	не выявлена
Ствол ЛА, см	3,0	2,9	2,5	2,3	2,1
Расхождение листков перикарда, см	перед СС ПЖ 1,0, за ПП 0,2	перед СС ПЖ до 0,4	не выявлено	не выявлено	

Сокращения: ВОПЖргох — проксимальный восходящий отдел правого желудочка, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, кЛА — клапан легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛЖ — левый желудочек, ЛП — левое предсердие, ЛПind — индексированный объем левого предсердия, НПВ — нижняя полая вена, ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие, ППind — индексированный объем правого предсердия, рСДЛА — расчетное систолическое давление в легочной артерии, срДЛА — среднее давление в легочной артерии, СС — свободная стенка, ТК — триkuspidальный клапан, ФВ — фракция выброса, ФИП — фракционное изменение площади, ТАРSE — систолическая экскурсия кольца триkuspidального клапана.

С учетом ранее имеющейся умеренно сниженной ФВ ЛЖ в анамнезе, выявленного отношения некомпактного к компактному слою миокарда ПЖ 3,8 см, проведена магнитно-резонансная томография серд-

ца с гадолинием, по результатам которой определялись диффузные изменения стенки ПЖ, наличие повышенной трабекулярности ПЖ и признаки некомпактности миокарда, глобальное снижение со-

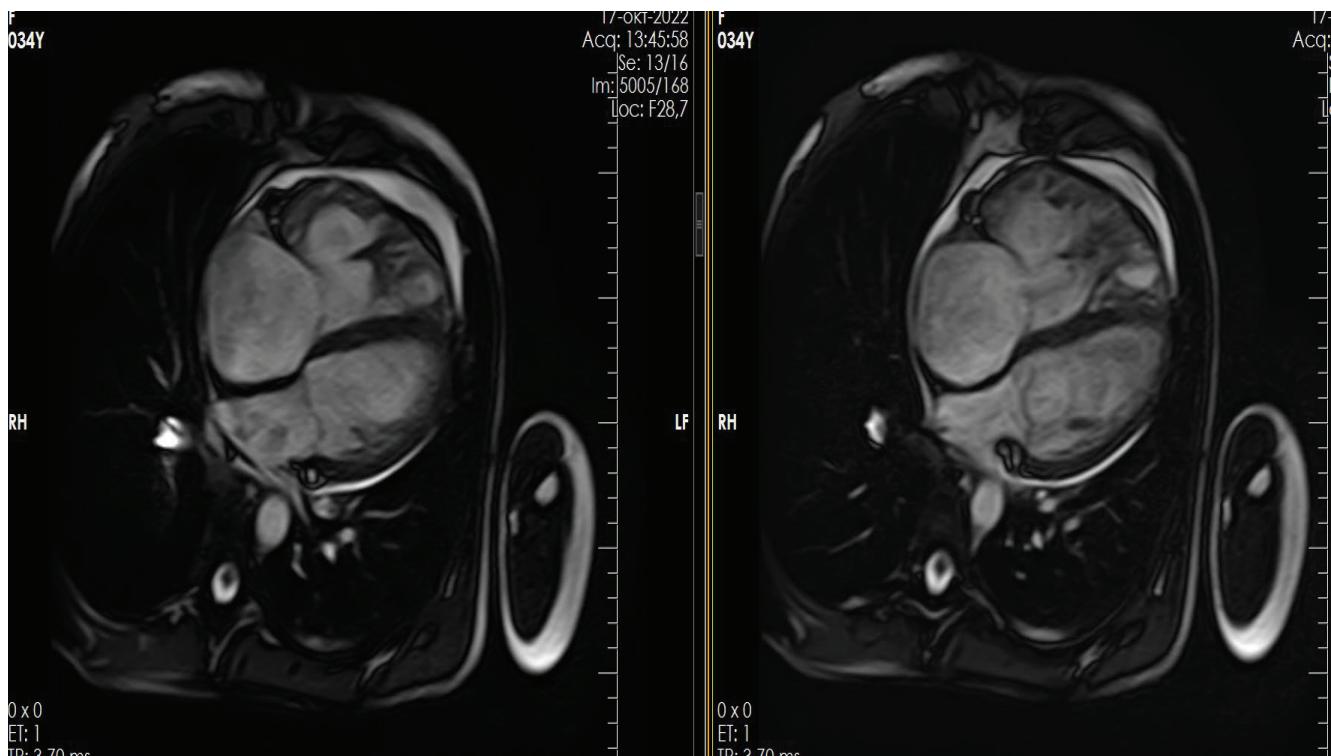


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография сердца с гадолинием.

Сокращение: ПЖ — правый желудочек.

кратительной способности миокарда ЛЖ, гидропекард (рис. 4).

При проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости сохраняется гепатомегалия, признаки венозного застоя печени, спленомегалия.

Пациентке также была проведена чреспищеводная ЭхоКГ, мультиспиральная компьютерная томография сердца, по результатам которых исключены врожденные пороки сердца. При проведении мультиспиральной компьютерной томографии легких и ангиопульмографии — исключено тромботическое поражение легочной артерии как причина ЛГ, а также значимая патология паренхимы легких. При оценке функции внешнего дыхания — значимых обструктивно-рестриктивных изменений дыхательных путей не выявлено. Анализ на антинуклеарный фактор с целью исключения системных заболеваний соединительной ткани как причины ЛГ — отрицательный.

С целью верификации типа ЛГ была проведена катетеризация правых отделов сердца, по результатам которой подтверждена прекапиллярная ЛГ: среднее давление в легочной артерии (срДЛА) 33 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии 6 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивление 8,7 единиц Вуда, сатурация смешанной венозной крови кислородом (SvO_2) = 54%, $SpaO_2$ = 99%, сердечный индекс 2,1 л/мин/м², Qp/Qs = 1 (броса не выявлено).

У пациентки исключены другие причины, способствующие формированию прекапиллярной ЛГ.

Имеющаяся ВИЧ-инфекция без проводимого лечения АРВТ является наиболее вероятным этиологическим фактором развития ЛАГ у данной пациентки.

Оставался вопрос о причине умеренно сниженной ФВ ЛЖ в анамнезе, а также повышенной трабекулярности ПЖ. Результаты исследований пациентки консультированы по телемедицинской связи федеральным экспертным центром ЛГ. Согласно регистру Федерального центра ЛГ¹, отмечается широкое распространение повышенной трабекулярности ПЖ у больных с тяжелой его дисфункцией на фоне ЛАГ, а персистирующая ВИЧ инфекция без АРВТ вносит дополнительный негативный вклад в развитие диффузного нарушения сократимости ЛЖ¹. Таким образом, имеющиеся изменения ПЖ, а также снижение сократительной способности ЛЖ в анамнезе являются проявлением течения нелеченной ВИЧ-инфекции и прогрессирования ЛАГ.

Сформулирован диагноз: Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВИЧ инфекцией. Функциональный класс (ФК) II-III (по классификации Всемирной организации здравоохранения).

¹ Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622939 Российской Федерации. Регистр пациентов с легочной артериальной гипертензией НМИЦ им. В. А. Алмазова: № 2024622687: заявл. 27.06.2024: опубл. 05.07.2024/Н. С. Гончарова, Е. М. Андреева, О. М. Моисеева; заявитель федеральное государственное бюджетное учреждение "Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

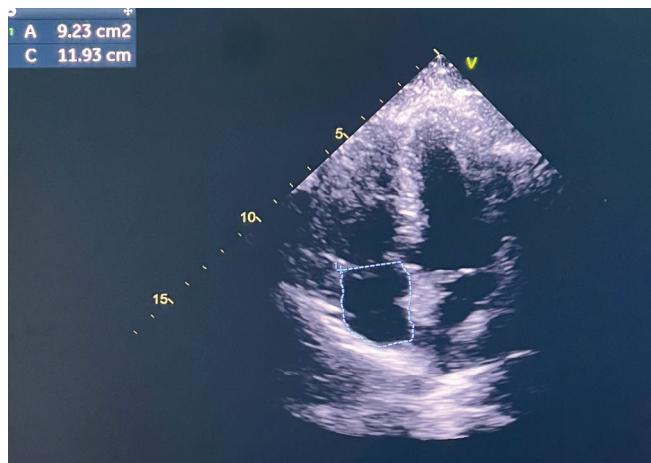


Рис. 5. Результаты трансторакальной ЭхоКГ в динамике (апикальная позиция, измерение площади правого предсердия).

Сокращения: ПЖ — правый желудочек, ПП — правое предсердие.

Легочное сердце: относительная недостаточность ТК III-IV степени. Повышенная трабекулярность ПЖ. Хроническая сердечная недостаточность стадия 1. Гидроперикард. Гепатосplenомегалия. Хроническая обструктивная болезнь легких. Хронический бронхит курильщика, вне обострения. Дефицит массы тела (ИМТ 15,2 кг/м²). Хроническая болезнь почек стадия 1 (скорость клубочковой фильтрации CKD-EPI 94 мл/мин/м²). Протеинурия. Железодефицитная анемия, легкой степени.

При стратификации риска летального исхода в течение года у пациентки был определен высокий риск (>20%). Несмотря на это, с учетом скомпрометированности ЛЖ, а также отсутствия предшествующей АРВТ (инициация которой может оказать значимый вклад в обратное ремоделирование ПЖ и улучшение гемодинамики малого круга кровообращения), руководствуясь национальными рекомендациями было принято решение о начальной монотерапии в рамках ЛАГ-специфического лечения с последующим динамическим контролем состояния пациентки [1]. Препаратором выбора явился силденафил 20 мг 3 раза/сут. Рекомендован прием диуретической терапии торасемидом 5 мг/сут., спиронолактоном 25 мг/сут. Также была инициирована АРВТ — долутегравир 50 мг/сут., тенофовир 300 мг/сут., ламивудин 300 мг/сут. На момент инициации АРВТ уровень СД4+ клеток 108 кл/мкл, вирусная нагрузка <500 копий/мл. Также начата пероральная терапия препаратами железа.

На амбулаторном этапе пациентка была дообследована и консультирована гематологом. Имело место повышение уровня общего белка крови (до 93 г/л), диспротеинемия (гамма-глобулин 32 г/л), каппа цепи, М-компонент в гамма-фракции (16,2 г/л). Проведена стернальная пункция: плазматических клеток 8%, единичные многоядерные. Проводился дифференциальный диагноз с миеломной болезнью, болезня-

ми накопления, туберкулезным поражением, исключены данные заболевания как причины повышенного уровня белка крови. Имеющееся незначительное повышение плазматических клеток носит неспецифический характер на фоне не леченной ВИЧ-инфекции. Реактивный плазматоз у данной пациентки может быть связан также с имеющимся дефицитом железа. Рекомендовано динамическое наблюдение. В декабре в динамике уровень белка крови и мочи нормализовался. Повышение трансаминаз на момент декабря 2022г также не наблюдалось.

Через 2 мес. на плановом визите пациентки в региональный центр ЛГ (13.12.2022) на фоне хорошей комплаентности к назначенному лечению отмечено клиническое улучшение, увеличение дистанции ТШХ (480 м, одышка по Боргу 3), а также положительная динамика по данным ЭхоКГ (табл. 1).

Спустя 5 мес. после начала ЛАГ-специфической терапии и инициации АРВТ значительно улучшилось как субъективное состояние пациентки (одышка имела место только при подъеме по лестнице более 4-х этажей), так и показатели трансторакальной ЭхоКГ с нормализацией функции ПЖ, отсутствием регургитации на ТК, уровень срДЛА составил 21 мм рт.ст., признаков повышения центрального венозного давления не выявлено, отсутствовал гидроперикард в динамике, улучшилась систолическая функция ЛЖ — ФВ ЛЖ 75% (табл. 1). Уровень NT-проБНР составил 98 пг/мл. Также у пациентки наблюдалось уменьшение ЧСС до 80-90 уд./мин в покое. В 2023г пациентке была отменена диуретическая терапия. Продолжен прием силденафила 20 мг 3 раза/сут. и АРВТ в полном объеме.

Пациентка регулярно 1 раз в 3 мес. наблюдалась в региональном центре ЛГ в течение 2 лет, состояние сохранялось стабильным, течение ЛАГ соответствовало низкому риску летального исхода. Уровень СД4+ в динамике 184 кл/мкл, вирусная нагрузка <50 коп/мл. Очередной визит состоялся в декабре 2024г. Отмечен прирост веса пациентки до 59 кг (плюс 15 кг с 2022г с момента верификации диагноза, ИМТ =20,4 кг/м²). По результатам лабораторных методов исследований гиперпротеинемии, ферментемии нет. Уровень NT-проБНР 46 пг/мл. По результатам ЭхоКГ имеет место выраженное обратное ремоделирование правых камер сердца с нормализацией их размеров и сохранной функцией ПЖ (рис. 5, табл. 1).

Дистанция в ТШХ составила 520 м, одышка по Боргу 3, ЧСС до теста 88 уд./мин, после теста — 113 уд./мин. По результатам катетеризации правых камер сердца от 09.12.2024 у пациентки наблюдается значимое улучшение гемодинамики малого круга кровообращения с регрессом ЛГ (срДЛА 16 мм рт.ст., среднее давление в правом предсердии 3 мм рт.ст., давление заклинивания легочной артерии 3 мм рт.ст., легочное сосудистое сопротивле-

ние 1,75 ед. Вуда, сердечный выброс 7,4 л/мин/м², SvO₂ = 68%, SpO₂ = 99%).

Дискуссия

Лечение данной категории больных остается малоизученным в связи с небольшим абсолютным числом пациентов с ЛАГ-ВИЧ, а также ввиду того, что наличие ВИЧ-инфекции является критерием для исключения пациентов из большинства рандомизированных клинических исследований по проблеме ЛГ. По этой причине специфической терапии для ЛАГ именно при ВИЧ инфекции не разработано, и как следствие, используются те же подходы, которые доказали свою эффективность в рамках специфического лечения идиопатической ЛАГ [1].

В первую очередь пациентам с ЛАГ-ВИЧ показано назначение АРВТ, вне зависимости от уровня вирусной нагрузки и уровня CD4+, ведь именно АРВТ улучшает показатели выживаемости данной когорты пациентов. Тем не менее АРВТ сама по себе не является специфической в отношении ЛАГ. Важно отметить, что характер течения ЛАГ, тяжесть гемодинамических нарушений не зависят от стадии основного заболевания и выраженности иммунодефицита у лиц с ЛАГ-ВИЧ [1, 5, 6]. Основной причиной смерти у пациентов с ЛАГ-ВИЧ является прогрессирующая правожелудочковая недостаточность, на которую может потенциально повлиять как АРВТ, так и ЛАГ-специфическая терапия [7, 8].

В отсутствии АРВТ и на фоне прогрессирующей ЛАГ у представленной нами пациентки возникла выраженная дисфункция ПЖ со структурно-функциональными нарушениями и его повышенной трабекулярностью. Характер ремоделирования желудочков сердца, в т.ч. умеренное снижение систолической функции ЛЖ, были обусловлены влиянием нелеченной ВИЧ-инфекции и, вероятно, латентно протекающей оппортунистической инфекции. Сопутствующее повышение трансаминаэз, гиперпротеинемия и протеинурия также расценены как течение ВИЧ-инфекции. Непосредственно после подтверждения ЛАГ-ВИЧ пациентке инициирована трехкомпонентная АРВТ. С учетом наличия ферментемии, незначительного снижения ФВ ЛЖ в анамнезе, но при этом доказанного прекапиллярного компонента ЛГ, на момент верификации диагноза была назначена монотерапия ЛАГ-специфическим препаратом силденафилом. Выбор в пользу монотерапии, несмотря на высокий риск летального исхода, руководствовался позицией современных национальных рекомендаций и особенностями межлекарственного взаимодействия [1].

Данные клинических испытаний по применению комбинированной ЛАГ-специфической терапии при ЛАГ-ВИЧ отсутствуют. Для лиц с ЛАГ-ВИЧ согласно национальным рекомендациям на момент вери-

фикации диагноза рекомендована инициация монотерапии с дальнейшим решением вопроса о последовательной комбинированной ЛАГ-специфической терапии (Европейская организация качества ПaC; уровень убедительности рекомендаций С, уровень достоверности доказательств 5) в индивидуальном порядке при недостижении низкого риска летального исхода. При этом нет доказательств о преимуществе того или иного класса ЛАГ-специфических препаратов. Однако крайне важно при выборе ЛАГ-специфического препарата учитывать сопутствующие заболевания пациентов с ЛАГ-ВИЧ и возможные межлекарственные взаимодействия [1].

Группа ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 наиболее часто используется у данных пациентов в рамках ЛАГ-специфической терапии. Терапия ингибиторами фосфодиэстеразы-5 продемонстрировала положительное влияние на гемодинамические параметры и ФК пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [9]. Однако следует помнить, что концентрация силденафилла многократно возрастает на фоне АРВТ (ингибиторы протеаз), но изменения дозирования у пациентов данной группы не требуется, т.к. в клинической практике не представлено случаев системной гипотонии и других нежелательных явлений [10].

В экспериментальном исследовании 2023г у мышей Egrln1Tie2Cre с гуманизированной иммунной системой для изучения ЛАГ-ВИЧ применяли монотерапию силденафилом, амбризентаном, трепростинилом (синтетический аналог простациклина) на протяжении 10 нед. Наилучшая выживаемость отмечалась на фоне применения силденафилла (100%), тогда как на фоне приема амбризентана — 80% и трепростенила — 60% была ниже. Также продемонстрирован эффект силденафилла на улучшение систолической функции ПЖ [11].

Из препаратов группы антагонистов эндотелиновых рецепторов бозентан имеет доказанную эффективность в лечении ЛАГ-ВИЧ, однако его назначение не рассматривалось у данной пациентки ввиду риска гепатотоксичности и множественных межлекарственных взаимодействий [1, 6].

Лишь единичные пациенты с ЛАГ-ВИЧ включались в рандомизированные клинические исследования по изучению терапии другими антагонистами эндотелиновых рецепторов, а также селексипагом [1, 6]. Работы по изучению риоцигуата при ЛАГ-ВИЧ ограничиваются только изучением межлекарственного взаимодействия с АРВТ [12]. Также имеет место недостаточное количество данных и по применению ингаляционного илопроста у категории пациентов с ЛАГ-ВИЧ.

Одномоментная инициация АРВТ и ЛАГ-специфической терапии уже в течение первых 5 мес. лечения у представленной пациентки способствова-

ла постепенному обратному ремоделированию ПЖ с улучшением его систолической функции, как и систолической функции ЛЖ, нормализации размеров правых камер сердца и ствола легочной артерии. Уже спустя год после инициации терапии пациентка имела I ФК и низкий риск летального исхода. Также наблюдалась нормализация уровня ферментов печени, уровня белка в крови и белка в моче. Двухлетний период лечения с хорошей приверженностью к терапии и отказом от курения, здоровым образом жизни, под строгим динамическим контролем позволил достигнуть регресса ЛГ.

Принципиально важным остается сохранение принимаемой АРВТ и ЛАГ-специфической терапии, а также проведение динамического контроля за пациенткой раз в 6-12 мес. В случае идентификации первых признаков прогрессирования ЛАГ будет решен вопрос о необходимости интенсификации лечения.

Заключение

Представленный клинический случай наглядно демонстрирует сложный и коморбидный фенотип пациента с ранее нелеченной ВИЧ-инфекцией, и развитием ассоциированной с ней ЛАГ.

Литература/References

- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С. Н., Барбараши О. Л., Валиева З. С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-years observation analysis of the National Registry. Therapeutic Archive. 2019;91(1):10-31. (In Russ.) Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. Терапевтический архив. 2019;91(1):10-31. doi:10.26442/00403660.2019.01.000024.
- Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. Chest. 2012;141(4):906-15. doi:10.1378/chest.11-0160.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. European Heart Journal. 2022;43(38):3618-731. doi:10.1093/eurheartj/ehac237.
- Kumar A, Mahajan A, Salazar EA, et al. Impact of human immunodeficiency virus on pulmonary vascular disease. Glob Cardiol Sci Pract. 2021;2021(2): e202112. doi:10.21542/gcsp.2021.12.
- Chitanava VL, Valieva ZS, Martynyuk TV. Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved? Systemic Hypertension. 2024;21(1):21-8. (In Russ.) Читанава В. Л., Валиева З. С., Мартынюк Т. В. Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь? Системные гипертензии. 2024;21(1):21-8. doi:10.38109/2075-082X-2024-1-21-28.
- Palakeel JJ, Ali M, Chaduvula P, Chhabra S, et al. An Outlook on the Etiopathogenesis of Pulmonary Hypertension in HIV. Cureus. 2022;14(7): e27390. doi:10.7759/cureus.27390.
- Butrous G. Human immunodeficiency viruses and their effect on the pulmonary vascular bed. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;321(6):1062-6. doi:10.1152/ajplung.00451.2021.
- Pergola V, Caruso C, Gnarini R, et al. Efficacy of sildenafil in HIV-related pulmonary arterial hypertension. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2015;16(2):136-7. doi:10.2459/JCM.0b013e3283388fb3.
- Chinello P, Ciccalini S, Pichini S, et al. Sildenafil and bosentan plasma concentrations in a human immunodeficiency virus-infected patient with pulmonary arterial hypertension treated with ritonavir-boosted protease inhibitor. Infect Dis Rep. 2015;7(1):5822. doi:10.4081/idr.2015.5822.
- Peng Y, Dai J, Zhao YY. Egln1Tie2Cre Mice Exhibit Similar Therapeutic Responses to Sildenafil, Ambrisentan, and Treprostinil as Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) Patients, Supporting Egln1Tie2Cre Mice as a Useful PAH Model. Int J Mol Sci. 2023;24(3):2391. doi:10.3390/ijms24032391.
- DeJesus E, Saleh S, Cheng S, et al. Pharmacokinetic interaction of riociguat and antiretroviral combination regimens in HIV-1-infected adults. Pulm Circ. 2019;9(2):2045894019848644. doi:10.1177/2045894019848644.

Адреса организаций авторов: ФГБНУ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Бульвар академика Л. С. Барбараши, д. 6, Кемерово, 650002, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Acad. L. S. Barbarash blvd., 6, Kemerovo, 650002, Russia.

Акцентируется внимание на важности своевременной идентификации проявлений ВИЧ-инфекции с помощью комплексного диагностического подхода, а также персонифицированной тактики к выбору медикаментозного лечения с учетом коморбидного фона пациента и характера межлекарственных взаимодействий.

Своевременная инициация АРВТ, а также осуществление корректного выбора ЛАГ-специфической терапии повлияли на значимое улучшение структурно-функциональных особенностей сердца и нормализацию как внутрисердечной гемодинамики, так и гемодинамики малого круга кровообращения у исходно тяжелой пациентки с ЛАГ-ВИЧ III ФК с выраженнымными явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и высоким риском летального исхода.

Заявление о получении информированного согласия у пациента. У пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов ее обследования и лечения (дата подписания 10.12.2024).

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



Успешное лечение пациентки с синдромом компрессии ствола левой коронарной артерии на фоне легочной артериальной гипертензии при ВИЧ-инфекции. Клинический случай

Читанава В. Л., Гришин Н. С., Мартынюк Т. В., Меркулов Е. В., Терещенко А. С.

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) характеризуется медленным и последовательным поражением иммунной системы. За последние годы оно продемонстрировало рост заболеваемости в среднем на 10% в год. Однако в эпоху антиретровирусной терапии продолжительность жизни данной когорты пациентов увеличилась, в связи с чем акцент внимания сместился на осложнения, в т.ч. сердечно-сосудистые. В статье рассматривается клинический случай развития у пациентки с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) на фоне ВИЧ-инфекции редкого, тяжелого осложнения — синдрома компрессии ствола левой коронарной артерии дилатированным легочным стволов, с описанием успешного эндоваскулярного лечения, а также подбора ЛАГ-специфической терапии.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, синдром компрессии ствола левой коронарной артерии.

Отношения и деятельность: нет.

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е. И. Чазова Минздрава России, Москва, Россия.

Читанава В. Л.* — врач-кардиолог, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0009-0000-2780-420X, Гришин Н. С. — аспирант отдела рентгеноводаваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0009-0009-3556-9102, Мартынюк Т. В. — д.м.н., руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А. Л. Мясникова, ORCID: 0000-0002-9022-8097, Меркулов Е. В. — д.м.н.,

г.н.с., отдел рентгеноводаваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0001-8193-8575, Терещенко А. С. — к.м.н., с.н.с., отдел рентгеноводаваскулярных методов диагностики и лечения, ORCID: 0000-0002-4198-0522.

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

АРВТ — антиретровирусная терапия, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ВСУЗИ — внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛКА — левая коронарная артерия, МРК — моментальный резерв кровотока, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ВМС — голометаллический стент, DES — стент с лекарственным покрытием.

Рукопись получена 30.06.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Читанава В. Л., Гришин Н. С., Мартынюк Т. В., Меркулов Е. В., Терещенко А. С. Успешное лечение пациентки с синдромом компрессии ствола левой коронарной артерии на фоне легочной артериальной гипертензии при ВИЧ-инфекции. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6451. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6451. EDN: OUFCEY [🌐](https://russjcardiol.elpub.ru)

Successful treatment of a patient with left main coronary artery compression due to pulmonary arterial hypertension in HIV infection: a case report

Chitanava V. L., Grishin N. S., Martynuk T. V., Merkulov E. V., Tereshchenko A. S.

Human immunodeficiency virus (HIV) is characterized by slow and gradual damage to the immune system. In recent years, its incidence has increased by an average of 10% per year. However, in the era of antiretroviral therapy, the life expectancy of this cohort of patients has increased, shifting the focus to complications, including cardiovascular ones. This article describes a patient with pulmonary arterial hypertension (PAH) associated with HIV infection who developed a rare, severe complication — left main coronary artery compression syndrome due to a dilated pulmonary artery. It describes successful endovascular treatment and the selection of PAH-specific therapy.

Chitanava V. L.* ORCID: 0009-0000-2780-420X, Grishin N. S. ORCID: 0009-0009-3556-9102, Martynuk T. V. ORCID: 0000-0002-9022-8097, Merkulov E. V. ORCID: 0000-0001-8193-8575, Tereshchenko A. S. ORCID: 0000-0002-4198-0522.

*Corresponding author:
chitanava.vika@mail.ru

Received: 30.06.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Chitanava V. L., Grishin N. S., Martynuk T. V., Merkulov E. V., Tereshchenko A. S. Successful treatment of a patient with left main coronary artery compression due to pulmonary arterial hypertension in HIV infection: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6451. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6451. EDN: OUFCEY

Keywords: pulmonary arterial hypertension, HIV infection, left main coronary artery compression syndrome.

Relationships and Activities: none.

Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) — одна из редких форм легочной гипертензии (ЛГ) (0,4% по данным Национального регистра). Патогенез ЛАГ-ВИЧ в настоящее время требует более детального исследования, однако в лите-

ратуре имеются данные о влиянии ВИЧ-связанных белков, таких как Tat, Nef, gp120, на развитие эндотелиальной дисфункции независимо от стадии ВИЧ-инфекции [1-7].

Говоря о синдроме сдавления ствола левой коронарной артерии (ЛКА) расширенным стволов легоч-

Таблица 1

ЭхоКГ данные

Правое предсердие	Площадь =29 см ² (N <18 см ²)
Правый желудочек	<ul style="list-style-type: none"> Передне-задний размер =3,9 см (N до 3,0 см) Базальный размер =5,1 см (N до 4,2 см) TAPSE =1,4 см (N ≥1,7 см) Фракционное изменение площади =26% (N ≥35%) Толщина передней стенки: 0,6 см (N <0,5 см)
Межжелудочковая перегородка	Движение парадоксальное (обусловленное перегрузкой правого желудочка)
Легочная артерия	<p>Расширена</p> <ul style="list-style-type: none"> Ствол =3,2 см (N <2,7 см) Правая ветвь =2,5 см (N до 1,5 см) Левая ветвь =2,5 см (N до 1,5 см)
Нижняя полая вена	Расширена, 2,2/0,6 см (N=1,2-2,2 см). Коллабирует: >50%
Систолическое давление в легочной артерии	103 мм рт.ст. (N до 30 мм рт.ст.)
Среднее давление в легочной артерии	65 мм рт.ст. (N до 20 мм рт.ст.)
Давление заклинивания легочной артерии	11 мм рт.ст. (N до 15 мм рт.ст.)
Максимальный систолический градиент на триkuspidальном клапане	95 мм рт.ст.
Клапанный аппарат (особенности)	<p>Признаки недостаточности:</p> <ul style="list-style-type: none"> Митрального: 1-2 ст. Триkuspidального: 3 ст.; <i>vena contracta</i> =0,81 см; несколько эксцентрическая струя Лёгочного: 2 ст.

ной артерии (ЛА), необходимо отметить отсутствие достаточного количества описанных клинических случаев данного синдрома у пациентов с ЛАГ-ВИЧ. Частота его встречаемости среди других форм ЛГ также доподлинно неизвестна, тем не менее существуют данные о развитии вышеупомянутого синдрома у пациентов с идиопатической ЛГ, у больных ЛГ с врожденным пороком сердца, в частности при синдроме Эйзенмengera [8-11].

ЛАГ является тяжелым осложнением ВИЧ-инфекции и вносит свой, независимый от основного заболевания вклад в смертность данной группы пациентов. Формирование на ее фоне не менее грозного патофизиологического состояния — синдрома сдавления ЛКА дилатированным легочным стволом — может послужить причиной внезапной сердечной смерти. К сожалению, ныне не разработан общепринятый алгоритм ведения обсуждаемой категории пациентов. Что же касается хирургической тактики лечения, имеются отдельные, немногочисленные описания случаев эндоваскулярного лечения синдрома сдавления ствола ЛКА расширенным стволом ЛА. В качестве наглядного примера представляем клинический случай успешной транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ствола ЛКА, на фоне подобранной ЛАГ-специфической терапии.

Описание клинического случая

Пациентка М., 40 лет, поступила в НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова с жалобами на одышку и боль давящего характера в области грудной клетки при ходьбе на дистанцию менее 100 метров в обычном темпе, а так-



Рис. 1. Признаки расширения ствола ЛА по данным ЭхоКГ.

же на общую слабость. Из анамнеза было известно, что пациентка впервые отметила появление одышки при подъеме по лестнице на несколько этажей в 2018г. Вскоре также стала отмечать появление отеков нижних конечностей, синкопальные состояния. В связи с чем была обследована по месту жительства, где была выявлена ЛГ, недостаточность триkuspidального клапана. Учитывая наличие анамнестических данных о повышении температуры тела до 39,0 °C на догоспитальном этапе, клиническая картина была расценена как следствие перенесенного инфекционного эндокардита. Была назначена медикаментозная терапия (в т.ч. силденафил 60 мг/сут.), на фоне которой отметила улучшение самочувствия в виде уменьшения выраженности одышки и разрешения отечного синдрома. Больная была выписана в удовлетворительном состоянии.



Рис. 2. Компрессия ствола ЛА, суживающая просвет сосуда на 90%.

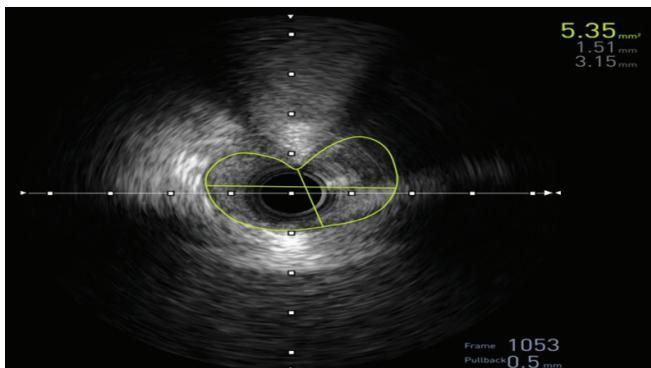


Рис. 3. Данные ВСУЗИ.



Рис. 4. Данные МРК.

В анамнезе у пациентки имеются сведения о наличии сопутствующих хронических вирусных инфекций: в 2004 г диагностированы хронический гепатит С, а также ВИЧ-инфекция, в связи с чем проводилась этиотропная противовирусная терапия (лопинавир + ритонавир 200 мг + 50 мг 2 раза/сут., ламивудин — 300 мг 2 раза/сут., тенофовир — 300 мг 2 раза/сут.)

В феврале 2025 г поступила в ФГБУ "НМИЦК им. акад. Е. И. Чазова" Минздрава России с ухудшением состояния.

Пациентка на фоне проведенной противовирусной терапии являлась реконвалесцентом (РНК гепатита С отрицательна с 04.2024), по поводу ВИЧ-инфекции также была достигнута стадия ремиссии на фоне антиретровирусной терапии (АРВТ)

(РНК ВИЧ — 200 коп/мл, CD4-508 кл/мкл (23%) от 12.2024).

Лекарственная терапия на момент поступления в Кардиоцентр: ивабрадин — 2,5 мг 2 раза/сут., торасемида — 5 мг 1 раз/сут., силденафил — 20 мг 3 раза/сут., лопинавир + ритонавир 200 мг + 50 мг 2 раза/сут., ламивудин — 300 мг 2 раза/сут., тенофовир — 300 мг 2 раза/сут.

Состояние пациентки средней тяжести. Был проведен комплекс исследований, в данной статье отображены значимые результаты, которые позволили поставить окончательный диагноз.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) (табл. 1) обращало на себя внимание значимое расширение ствола ЛА (рис. 1), а также признаки высокой ЛГ.

Рентгенография органов грудной клетки: легочный рисунок видоизменен: периферический сосудистый рисунок обеднен. Нарушение легочной гемодинамики: артериальная ЛГ, значительно выраженная: резко расширен и выбухает ствол ЛА, увеличен коэффициент Мура — 42% (N 22-30%), увеличена выпуклость (высота) легочного сегмента — 12 мм (N 0-1мм).

- Корни легких: структурны, расширены: нисходящая ветвь правой ЛА — 20 мм, (N <15 мм (ж)); левая ЛА — 33 мм (N <24 мм).

- Сердце ротировано, расширено в поперечнике, выбухает легочный ствол. Кардиоторакальный индекс 62% (N <50%).

- Правопредсердный коэффициент 38% (N <30%).

Заключение: Изменения соответствуют высокой ЛАГ. Значительное расширение ствола ЛА. Кардиомегалия. Увеличение правых отделов сердца. Расширены верхняя полая и непарная вены.

Тест шестиминутной ходьбы не проводился, в связи с возникновением болей за грудиной при прохождении менее 100 метров.

Биохимический анализ крови на уровень N-концевого промозгового натрийуретического пептида 3469,0 пг/мл.

Учитывая признаки высокой ЛГ, значительное расширение ствола ЛА по данным ЭхоКГ, а также жалобы пациентки на загрудинные боли ангинозного характера, была проведена чрезвенозная катетеризация правых отделов сердца и коронароангиография.

Результаты катетеризации (метод расчета: Фик):

- Систолическое давление в ЛА: 96 мм рт.ст.;
- Среднее давление в ЛА: 65 мм рт.ст.;
- Давление заклинивания в ЛА: 10 мм рт.ст.;
- SpO₂ артериальной крови: 98%;
- SvO₂ в ЛА: 56%;
- Сердечный выброс: 4,38 л/мин;
- Сердечный индекс: 2,88 л/мин/м²;
- Соотношение легочного кровотока к системному кровотоку (Qp/Qs): 1,0;
- Легочное сосудистое сопротивление: 19,6 Ед. Вуда.

По данным коронароангиографии была выявлена компрессия ствола ЛКА, суживающая просвет сосуда на 90% (рис. 2).

Лечение

Больной в рамках ЛАГ-специфической терапии по жизненным показаниям был инициирован прием макитентана 10 мг 1 раз/сут. [1]. Переносимость препарата удовлетворительная. Учитывая клиническую симптоматику и наличие гемодинамически значимого эксцентричного стеноза ствола ЛКА, принято решение о проведении транслюминальной баллонной ангиопластики со стентированием ствола ЛКА. С целью оценки протяженности поражения и определения оптимального размера стента было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ). По данным ВСУЗИ минимальная площадь просвета в стволе ЛКА составила $5,35 \text{ mm}^2$ (рис. 3).

Затем с целью верификации ишемии было выполнено исследование моментального резерва кровотока (МРК), по результатам которого в стволе ЛКА был выявлен градиент давления, МРК за местом стеноза составил 0,72, что подтверждает наличие ишемии (рис. 4).

Далее в место стеноза был установлен стент Resolute $4 \times 12 \text{ mm}$, давлением до 20 атм., с достижением оптимального результата по данным ВСУЗИ — минимальная площадь раскрытия стента $12,76 \text{ mm}^2$, что соответствует 100% раскрытию относительно референсного диаметра (рис. 5, 6).

Эндоваскулярное лечение прошло без осложнений. В качестве дезагрегантной терапии была назначена комбинированная терапия ацетилсалциловой кислотой 100 мг/сут., клопидогрелом 75 мг/сут. (рекомендована отмена через полгода). Прием препаратов не сопровождался нежелательными явлениями. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии. Со слов, отметила улучшение клинического состояния.

Для контроля результатов стентирования было выполнено повторное МРК, по результатам которого, также удалось достичь оптимального результата МРК = 0,96 (рис. 7).

Был рекомендован контроль уровня аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, общего билирубина, общего анализа крови 1 раз в 3 мес., а также динамическое наблюдение кардиологом и инфекционистом по месту жительства.

Обсуждение

ВИЧ-инфекция обладает высокой заболеваемостью и является большой угрозой для здоровья человечества. По данным Объединённой программы Организации Объединённых Наций по вирусу иммунодефицита человека/синдрому приобретенного иммунного дефицита человека (ЮНЭЙДС) в 2022г составило 39 млн (33,1-45,7 млн) человек. В настоящее время наблюдается увеличение продолжительности жизни

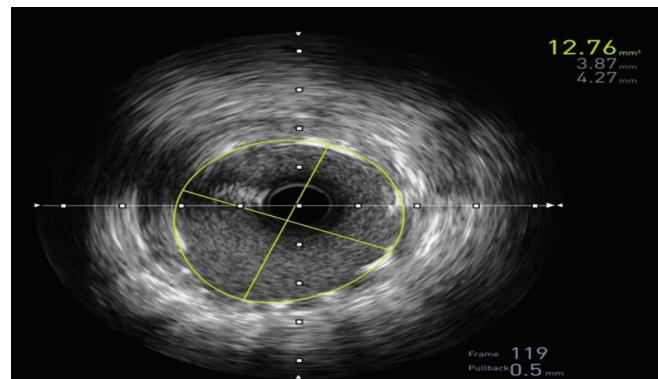


Рис. 5. Повторные данные ВСУЗИ.

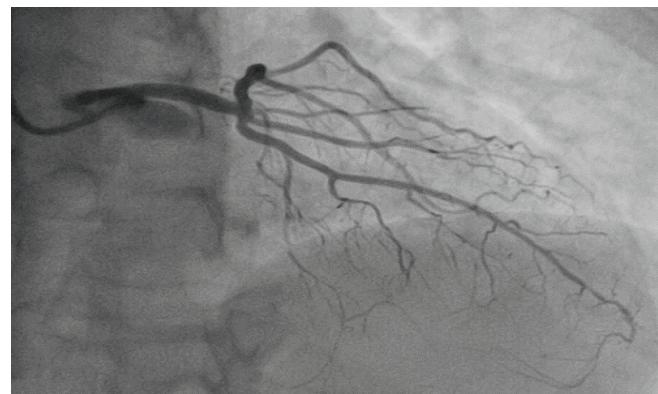


Рис. 6. Данные ангиографии после эндоваскулярного лечения.

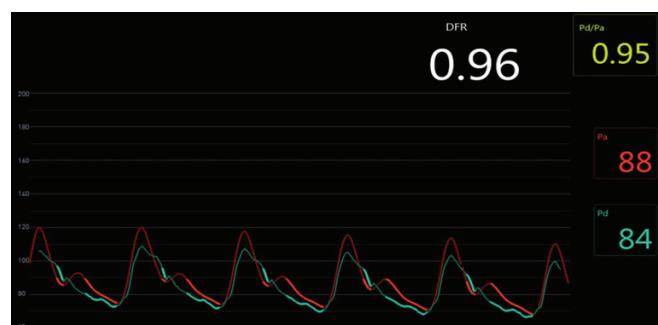


Рис. 7. Данные МРК после эндоваскулярного лечения.

данной группы пациентов, ввиду внедрения в клиническую практику АРВТ. В связи с чем фокус внимания сместился на осложнения, возникающие при данной патологии [2].

ЛГ у пациентов с ВИЧ встречается в 0,5% случаев, значительно увеличивая риск смертности. Однако стоит отметить, что истинная распространенность ЛГ у больных с ВИЧ может быть выше, т.к. в большую часть исследований не включались бессимптомные больные [12, 13].

Синдром сдавления ствола ЛКА расширенным стволов ЛА впервые был описан Corday в 1957г [14, 15]. С тех пор, к сожалению, так и не разработан алгоритм диагностики и выбора тактики лечения, в т.ч. хирургического.

Mehta NJ, et al. (2000) в своем обзоре 131 случая ЛАГ-ВИЧ описали частоту возникновения у пациентов с ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции жалоб на боль в груди, которая составила 7%, а также на одышку — 85% случаев [16, 17]. Учитывая их неспецифичность (могут возникать как за счет гипертрофии правого желудочка, приводящей к ишемии миокарда, так и при ишемической болезни сердца, и при компрессии ствола ЛКА аневризмой ствола ЛА и т.д.), необходимо проводить дифференциальный диагноз, не забывая о таком редко встречающемся синдроме, как сдавление ствола ЛКА расширенным стволом ЛА, которое может привести к жизнеугрожающим последствиям [18, 19], в т.ч. к внезапной сердечной смерти.

В результатах работы Galie N, et al. (2017) распространенность упомянутого синдрома у больных ЛАГ с клиникой стенокардии достигала порядка 50%. У 121 из 765 пациентов (16%) отмечались жалобы на боли за грудиной, среди них у 94 больных (78%) было обнаружено сдавление ствола ЛКА дилатированным стволом ЛА (по данным мультиспиральной компьютерной коронароангиографии (МСКТ)) [20-22]. К предикторам развития многие авторы относят диаметр ствола ЛА >40 мм [22, 23]. Vaseghi M, et al. (2010) обнаружили, что пациенты с ЛГ низкого роста были более предрасположены к коронарной компрессии. В их серии наблюдений средний рост пациентов составлял 160 см (диапазон: 154-167 см). Предположительно коронарная компрессия связана с диаметром средостения [24]. Наша пациентка, рост которой составляет 152 см, также невысокого роста.

Данные неинвазивной диагностики (ЭхоКГ, МСКТ) могут позволить заподозрить синдром сдавления ствола ЛА, однако "золотым стандартом" для окончательной его диагностики является коронароангиография. Отдельно стоит отметить особенности диагностики стеноза ствола ЛКА при сужении просвета сосуда в связи с наличием атеросклеротической бляшки и при синдроме ствола ЛКА. При обследовании нормальной коронарной артерии с использованием ВСУЗИ обычно наблюдается характерное трехслойное изображение стенки сосуда, состоящее из адвентиции, медии и интимы, в то время как при атеросклеротическом поражении артерии внутри стенки сосуда визуализируются фиброзные, липидные или кальциевые включения, дифференцируемые между собой в зависимости от эхогенности [25]. Таким образом, при синдроме сдавления ствола ЛКА по данным ВСУЗИ наблюдается неизмененная структура коронарной артерии, однако внутренний просвет сужен за счет внешнего сдавления.

Решение о выборе тактики хирургического лечения должно быть коллегиальным, с учетом жалоб пациента, данных ЭхоКГ, холтеровского мониторирования, ангиографической картины с применением ВСУЗИ. Рассматривая данный вопрос в фокусе пациентов с ВИЧ-инфекцией, необходимо учитывать часто встре-

чающуюся тромбоцитопению, а также лекарственное взаимодействие дезагрегантов с антиретровирусными препаратами, в частности ритонавиром [26].

В доступной литературе описаны случаи успешного эндоваскулярного лечения [8, 14, 15, 21, 27-31]. Отдельно стоит отметить, что применялись как голометаллические стенты (BMS), так и стенты с лекарственным покрытием (DES). Результаты разных авторов весьма противоречивы. Так, Ikegami R, et al. (2018) описали клинический случай успешной имплантации стента BMS больной с синдромом Эйзенмегера с последующим наблюдением в течение 6 мес. без нежелательных явлений [20]. Однако по данным Galie N, et al. (2017), наблюдавших пациентов в течение 9 мес. после эндоваскулярного лечения, частота рестенозов отмечалась в 11% случаев [22]. Ряд авторов описывают сопоставимые результаты без признаков рестеноза стента, как при использовании BMS, так и DES стентов [11, 18, 19, 23, 24, 27-30, 32-34]. Наиболее длительным было трехгодичное наблюдение [20].

Таким образом, при выявлении у пациента с ЛАГ-ВИЧ клиники стенокардии, а также при обнаружении методами неинвазивного исследования (ЭхоКГ, МСКТ) расширения ствола ЛА диаметром >40 мм, стоит рассмотреть возможность проведения коронароангиографии для исключения редкого, но тяжелого осложнения — синдрома сдавления ствола ЛКА расширенным стволом ЛА.

Дальнейшая тактика хирургического лечения должна определяться в экспертом центре с учетом оперативных и геморрагических рисков, а также лекарственного взаимодействия дезагрегантов с АРВТ.

Заключение

ЛАГ является грозным осложнением ВИЧ-инфекции, на фоне которой, в связи с расширением легочного ствола, может встречаться редкий, жизнеопасный синдром сдавления ствола коронарной артерии дилатированным легочным стволом. В связи с отсутствием четких рекомендаций по тактике обследования и лечения данной категории больных, а также с учетом серьезных последствий, к которым он способен привести (в т.ч. к внезапной сердечной смерти), необходимо проведение дальнейших исследований с целью выработки единого алгоритма. На сегодняшний день возможно предположить, что коронароангиография с возможностью проведения ВСУЗИ может служить "золотым стандартом" диагностики в данном случае. Вопрос о применении метода хирургического лечения остается открытым, однако чрескожное коронарное вмешательство со стентированием может быть рассмотрено в качестве возможного и оптимального способа реваскуляризации миокарда. Следует подчеркнуть, что дилатация легочного ствола возникает, вероятней всего, при тяжелой, длительно текущей ЛГ, в связи с чем ранняя диагностика ЛАГ и своевременное иницииро-

вание ЛАГ-специфической терапии является важным компонентом не только в лечении ЛГ, но и в профилактике развития синдрома сдавления ЛКА.

Заявление о получении информированного согласия у пациента. У пациентки получено письменное добро-

вольное информированное согласие на публикацию результатов ее обследования и лечения.

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

Литература/References

- Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6161. (In Russ.) Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Валиева З.С. и др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6161. doi:10.15829/1560-4071-2024-6161.
- Chitanava VL, Valieva ZS, Martynuk TV. Basic aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment of patients with pulmonary arterial hypertension associated with human immunodeficiency virus infection: what has been achieved and what remains to be achieved? Systemic Hypertension. 2024;21(1):21-8. (In Russ.) Читанава В.Л., Валиева З.С., Мартынук Т.В. Основные аспекты патофизиологии, диагностики и лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с инфекцией вируса иммунодефицита человека: что достигнуто и что еще предстоит достичь? Системные гипертензии. 2024;21(1):21-8. doi:10.38109/2075-082X.2024-1-21-28.
- Palakeel JJ, Ali M, Chaduvula P, et al. An Outlook on the Etiopathogenesis of Pulmonary Hypertension in HIV. Cureus. 2022;14(7): e27390. doi:10.7759/cureus.27390.
- Hon SM, Alpizar-Rivas RM, Farber HW. Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus. Cardiol Clin. 2022;40(1):45-54. doi:10.1016/j.ccl.2021.08.004.
- Wong CM, Bansal G, Pavlickova L, et al. Reactive oxygen species and antioxidants in pulmonary hypertension. Antioxid Redox Signal. 2013;18(14):1789-96. doi:10.1089/ars.2012.4568.
- Simenauer A, Nozik-Grayck E, Cota-Gomez A. The DNA Damage Response and HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension. Int J Mol Sci. 2020;21(9):3305. doi:10.3390/ijms21093305.
- Suh AJ, Suzuki DI, Gychka SG, et al. gp120 Envelope Glycoproteins of HIV-1 Group M Subtype A and Subtype B Differentially Affect Gene Expression in Human Vascular Endothelial Cells. Int J Mol Sci. 2023;24(4):3536. doi:10.3390/ijms24043536.
- Bykov AN, Arkhipov MV, Klimushova NF, Iofin AI. Left main coronary artery compression syndrome in patient with pulmonary arterial hypertension. First clinical experience. Eurasian heart journal. 2018;(4):98-117. (In Russ.) Быков А.Н., Архипов М.В., Климушева Н.Ф., Иофин А.И. Синдром сдавления ствола левой коронарной артерии при легочной артериальной гипертензии. Первый клинический опыт. Евразийский Кардиологический Журнал. 2018;(4):98-117. doi:10.38109/2225-1685-2018-4-98-117.
- Badagliacca R, Poscia R, Pezzuto B, et al. Pulmonary arterial dilatation in pulmonary hypertension: prevalence and prognostic relevance. Cardiology. 2012;121(2):76-82. doi:10.1159/000336172.
- Andjelkovic K, Kalimanovska-Ostric D, Djukic M, et al. Two rare conditions in an Eisenmenger patient: left main coronary artery compression and Ortner's syndrome due to pulmonary artery dilatation. Heart Lung. 2013;42(5):382-6. doi:10.1016/j.hrtlng.2013.06.001.
- Sivakumar K, Rajan M, Francis G, et al. Extrinsic compression of the left coronary ostium by the pulmonary trunk: management in a case of Eisenmenger syndrome. Tex Heart Inst J. 2010;37(1):95-8.
- Colpe R, Fernandez-Infante B, Fernandez-Rozas S. Primary pulmonary hypertension associated with human immunodeficiency virus infection. Postgrad Med J. 1998;74(873):400-4. doi:10.1136/pgmj.74.873.400.
- Reinsch N, Buhr C, Krings P, et al. Competence Network of Heart Failure. Effect of gender and highly active antiretroviral therapy on HIV-related pulmonary arterial hypertension: results of the HIV-HEART Study. HIV Med. 2008;9(7):550-6. doi:10.1111/j.1468-1293.2008.00602.x.
- Corday E, Gold H, Kaplan L. Coronary artery compression; an explanation for the cause of coronary insufficiency in pulmonary hypertension. Trans Am Coll Cardiol. 1957;7:93-103.
- Kawase T, Ueda H, Watanabe N, et al. A case of acute coronary syndrome caused by extrinsic compression of the left main coronary artery due to pulmonary hypertension. J Cardiol Cases. 2010;2(3):e154-e158. doi:10.1016/j.jccase.2010.06.002.
- Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. Clin Microbiol Infect. 2011;17(1):25-33. doi:10.1111/j.1469-0691.2010.03286.x.
- Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. Chest. 2000;118(4):1133-41. doi:10.1378/chest.118.4.1133.
- Lindsey JB, Brilakis ES, Banerjee S. Acute coronary syndrome due to extrinsic compression of the left main coronary artery in a patient with severe pulmonary hypertension: successful treatment with percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Revasc Med. 2008;9(1):47-51. doi:10.1016/j.carrev.2007.07.003.
- Tespili M, Saino A, Personeni D, et al. Life-threatening left main stenosis induced by compression from a dilated pulmonary artery. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2009;10(2):183-7. doi:10.2459/JCM.0b013e32831e3f9c.
- Ikegami R, Ozaki K, Ozawa T, et al. Percutaneous Coronary Intervention for a Patient with Left Main Coronary Compression Syndrome. Intern Med. 2018;57(10):1421-4. doi:10.2169/internalmedicine.9534-17.
- Ivanov SN, Edemskiy AG, Vasiltseva OY, et al. Stenosis of the trunk of the left coronary artery in idiopathic pulmonary hypertension. Case report. Consilium Medicum. 2022;24(12):876-81. (In Russ.) Иванов С.Н., Едемский А.Г., Васильцева О.Я. и др. Стеноз ствола левой коронарной артерии при идиопатической легочной гипертензии. Клинический случай. Consilium Medicum. 2022;24(12):876-81. doi:10.26442/20751753.2022.12.201903.
- Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. J Am Coll Cardiol. 2017;69(23):2808-17. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.597.
- Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM, et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. Am J Med. 2004;116(6):369-74. doi:10.1016/j.amjmed.2003.11.015.
- Vaseghi M, Lee MS, Currier J, et al. Percutaneous intervention of left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm. Catheter Cardiovasc Interv. 2010;76(3):352-6. doi:10.1002/ccd.22555.
- Arutyunyan GK, Merkulov EV, Tereshchenko AS. Intravascular ultrasound examination: Atlas and guidelines for use in clinical practice. Moscow: Tipografiya "Zetaprint", 2024. p. 132. (In Russ.) Арутюнян Г.К., Меркулов Е.В., Терещенко А.С. Внутрисосудистое ультразвуковое исследование: Атлас и руководство по использованию в клинической практике. Москва: Типография "Зетапринт", 2024. с. 132. ISBN: 978-5-93856-804-4.
- Itkonen MK, Tornio A, Lapatto-Reiniluoto O, et al. Clopidogrel Increases Dasabuvir Exposure With or Without Ritonavir, and Ritonavir Inhibits the Bioactivation of Clopidogrel. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(1):219-28. doi:10.1002/cpt.1099.
- Rich S, McLaughlin VV, O'Neill W. Stenting to reverse left ventricular ischemia due to left main coronary artery compression in primary pulmonary hypertension. Chest. 2001;120(4):1412-5. doi:10.1378/chest.120.4.1412.
- Vaseghi M, Lee JS, Currier JW. Acute myocardial infarction secondary to left main coronary artery compression by pulmonary artery aneurysm in pulmonary arterial hypertension. J Invasive Cardiol. 2007;19(12):E375-7.
- Dodd JD, Maree A, Palacios I, et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression syndrome: evaluation with 64-slice cardiac multidetector computed tomography. Circulation. 2007;115(1):e7-8. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.645622.
- Gómez Varela S, Montes Orbe PM, Alcibar Villa J, et al. El stent en la compresión del tronco coronario izquierdo en la hipertensión pulmonar primaria [Stenting in primary pulmonary hypertension with compression of the left main coronary artery]. Rev Esp Cardiol. 2004;57(7):695-8. Spanish.
- Dubois CL, Dymarkowski S, Van Cleemput J. Compression of the left main coronary artery by the pulmonary artery in a patient with the Eisenmenger syndrome. Eur Heart J. 2007;28(16):1945. doi:10.1093/eurheartj/ehl556.
- Demerouti E, Manginas A, Petrou E, et al. Cardiac Dual-source Computed Tomography for the Detection of Left Main Compression Syndrome in Patients with Pulmonary Hypertension. The Open Cardiovascular Medicine Journal. 2016;10(1):130-7. doi:10.2174/1874192401610010130.
- Caldera AE, Cruz-Gonzalez I, Bezerra HG, et al. Endovascular therapy for left main compression syndrome. Case report and literature review. Chest. 2009;135(6):1648-50. doi:10.1378/chest.08-2922.
- Bonderman D, Fleischmann D, Prokop M, et al. Images in cardiovascular medicine. Left main coronary artery compression by the pulmonary trunk in pulmonary hypertension. Circulation. 2002;105(2):265. doi:10.1161/hc0202.100239.

Адреса организаций авторов: ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова Минздрава России, ул. Академика Чазова, д. 15А, Москва, 121552, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Ministry of Health of the Russian Federation, str. Academician Chazova, 15A, Moscow, 121552, Russia.



Легочная гипертензия у пациента с истинной полицитемией. Клинический случай

Татаринцева З.Г.^{1,2}, Русакова Н.Н.¹, Кручинова С.В.^{1,2}, Головина Г.А.^{1,2}, Скалецкий К.В.^{1,2}, Джоджуа В.Э.^{1,2}, Космачева Е.Д.^{1,2}

Истинная полицитемия (ИП) — это коварное и прогрессирующее миелопролиферативное новообразование (МПН), характеризующееся увеличением массы эритроцитов, которое практически всегда ассоциируется с мутацией драйвера Янус-киназы (JAK) 2, может осложняться легочной гипертензией (ЛГ). ЛГ из-за МПН определяется в группе 5 по классификации Всемирной организации здравоохранения: ЛГ из-за различных хронических заболеваний, но с плохо охарактеризованными или понятными механизмами. Кроме того, механизмы ЛГ могут гемодинамически различаться между прекапиллярной, посткапиллярной и комбинированной посткапиллярной и прекапиллярной ЛГ. Мы описываем случай комбинированной пре-посткапиллярной ЛГ у пациента с впервые выявленной ИП. Из-за различных механизмов развития ЛГ при ИП, таких как хроническая тромбозомбическая ЛГ, легочная артериопатия и заболевания левых отделов, идеальный терапевтический подход среди пациентов с ЛГ и ИП не установлен. Есть литературные данные о случаях, которые продемонстрировали, что ингибиция JAK рексолитином улучшило ЛГ, связанную с МПН, в связи с чем нашей пациентке была инициирована терапия данным препаратом.

Ключевые слова: лёгочная гипертензия, истинная полицитемия, клинический случай.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, Краснодар; ²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, Краснодар, Россия.

Татаринцева З.Г. — к.м.н., зав. отделением кардиологии; асистент кафедры кардиохирургии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-3868-8061, Русакова Н.Н. — врач-кардиолог, ORCID: 0009-0007-6408-0440, Кручинова С.В. — к.м.н., врач-

кардиолог; асистент кафедры терапии Кубанского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-7538-0437, Головина Г.А. — к.м.н., врач-кардиолог; асистент кафедры кардиохирургии и кардиологии, ORCID: 0000-0002-4866-0345, Скалецкий К.В. — к.м.н., врач-кардиолог; асистент кафедры терапии, ORCID: 0000-0001-5815-9952, Джоджуа В.Э.* — ординатор кафедры терапии № 1, ORCID: 0009-0001-5384-0033, Космачева Е.Д. — д.м.н., профессор, зам. главного врача по лечебной части; зав. кафедрой терапии № 1, ORCID: 0000-0001-5690-2482.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
vero_dzhodzhua1403@mail.ru

АД — артериальное давление, ИП — истинная полицитемия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, МПН — миелопролиферативное новообразование, ЭхоКГ — эхокардиографическое исследование, JAK2 — драйвер Янус-киназы 2.

Рукопись получена 22.06.2025

Рецензия получена 05.11.2025

Принята к публикации 20.11.2025



Для цитирования: Татаринцева З.Г., Русакова Н.Н., Кручинова С.В., Головина Г.А., Скалецкий К.В., Джоджуа В.Э., Космачева Е.Д. Легочная гипертензия у пациента с истинной полицитемией. Клинический случай. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(2S):6436. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6436. EDN: DQEXFR

Pulmonary hypertension in a patient with polycythemia vera: a case report

Tatarintseva Z. G.^{1,2}, Rusakova N. N.¹, Kruchinova S. V.^{1,2}, Golovina G. A.^{1,2}, Skaletsky K. V.^{1,2}, Dzhodzhua V. E.^{1,2}, Kosmacheva E. D.^{1,2}

Polycythemia vera (PV) is an insidious and progressive myeloproliferative neoplasm (MPN) characterized by an increase in red blood cell mass, which is almost always associated with a mutation in the Janus kinase 2 (JAK2) 2 gene. It can be complicated by pulmonary hypertension (PH). PH due to MPN is classified in WHO group 5: PH due to various chronic diseases with poorly characterized or understood mechanisms. Furthermore, the mechanisms of PH can hemodynamically differ between precapillary, postcapillary, and combined postcapillary and precapillary PH. We describe a case of combined pre- and post-postcapillary PH in a patient with newly diagnosed PV. Due to the diverse pathways of PH in PV, such as chronic thromboembolic PH, pulmonary arteriopathy, and left-sided heart disease, the ideal therapeutic approach for patients with PH and PV has not been established. Case reports have demonstrated that JAK inhibition with ruxolitinib improved MPN-associated PH, leading to the initiation of this therapy in our patient.

Keywords: pulmonary hypertension, polycythemia vera, case report.

Relationships and Activities: none.

¹Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, Krasnodar;
²Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia.

Tatarintseva Z. G. ORCID: 0000-0002-3868-8061, Rusakova N. N. ORCID: 0009-0007-6408-0440, Kruchinova S. V. ORCID: 0000-0002-7538-0437, Golovina G. A. ORCID: 0000-0002-4866-0345, Skaletsky K. V. ORCID: 0000-0001-5815-9952, Dzhodzhua V. E.* ORCID: 0009-0001-5384-0033, Kosmacheva E. D. ORCID: 0000-0001-5690-2482.

*Corresponding author: vero_dzhodzhua1403@mail.ru

Received: 22.06.2025 **Revision Received:** 05.11.2025 **Accepted:** 20.11.2025

For citation: Tatarintseva Z. G., Rusakova N. N., Kruchinova S. V., Golovina G. A., Skaletsky K. V., Dzhodzhua V. E., Kosmacheva E. D. Pulmonary hypertension in a patient with polycythemia vera: a case report. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(2S):6436. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6436. EDN: DQEXFR

Истинная полицитемия (ИП) — это коварное и прогрессирующее миелопролиферативное новообразование (МПН), характеризующееся увеличением массы эритроцитов, которое практически всегда ассоциируется с мутацией драйвера Янус-киназы 2 (JAK2). Как воспалительные последствия активации сигнализации JAK2, так и повышенная вязкость, связанная с эритроцитозом, являются механизмами, которые предрасполагают

тацией драйвера Янус-киназы 2 (JAK2). Как воспалительные последствия активации сигнализации JAK2, так и повышенная вязкость, связанная с эритроцитозом, являются механизмами, которые предрасполагают

Ключевые моменты

- Истинная полицитемия (ИП) — прогрессирующее миелопролиферативное новообразование, которое может осложняться легочной гипертензией (ЛГ).
- Предполагаются различные механизмы развития ЛГ при ИП, такие как хроническая тромбоэмболическая ЛГ, легочная артериопатия и заболевания левых отделов сердца, идеальный терапевтический подход среди пациентов с ЛГ и ИП не установлен.
- Мы описываем случай комбинированной препосткапиллярной ЛГ у пациента с впервые выявленной ИП.

Key messages

- Polycythemia vera (PV) is a progressive myeloproliferative neoplasm that can be complicated by pulmonary hypertension (PH).
- Various development mechanisms of PH in PV are proposed, including chronic thromboembolic PH, pulmonary arteriopathy, and left heart disease. The ideal therapeutic approach for patients with PH and PV has not been established.
- We describe a case of combined pre- and post-capillary PH in a patient with newly diagnosed PV.

пациентов с ИП к тромбозу [1]. Кроме того, МПН может осложняться легочной гипертензией (ЛГ), хотя сообщаемая распространенность сильно различается [2, 3].

ЛГ — это прогрессирующее и смертельно опасное состояние, характеризующееся повышенным давлением в легочной артерии, которое, в свою очередь, вызывает правожелудочковую сердечную недостаточность. ЛГ характеризуется такими симптомами, как одышка, боль в груди, предобморочное состояние, отек нижних конечностей и сильная усталость, многие из которых совпадают с клинической картиной МПН. Всемирная организация здравоохранения подразделяет ЛГ в соответствии с лежащими в основе патофизиологическими механизмами. ЛГ из-за МПН определяется в группе 5: ЛГ из-за различных хронических заболеваний, но с плохо охарактеризованными или понятыми механизмами. Кроме того, механизмы ЛГ могут гемодинамически различаться между прекапиллярной, посткапиллярной и комбинированной посткапиллярной и прекапиллярной ЛГ. Эксперты сходятся во мнении, что диагностика ЛГ в условиях МПН должна соответствовать определенным алгоритмам обследования ЛГ, включая направление в экспертный центр и лечение в нем. Когда первоначальный скрининг, основанный на анамнезе, физическом состоянии, жизненно важных показателях, электрокардиограмме и основных лабораторных исследованиях, таких как натрийуретический пептид β -типа, вызывает подозрение на ЛГ или сердечную болезнь, оправдан скрининг на основе эхокардиографического исследования (ЭхоКГ), возможно, с последующим кардиопульмональным стресс-тестом. Пациентов с повышенным риском ЛГ следует направлять в специализированный центр ЛГ для комплексной оценки, включющей катетеризацию правых отделов сердца (КПКС), что на практике встречается довольно редко [4].

Считается, что ИП имеет более низкую распространенность ЛГ, чем первичный и вторичный миеломиелоз [5]. Тем не менее некоторые исследования сообщают о распространенности ЛГ при ИП до 55% [6].

Следует отметить, что, хотя КПКС является золотым стандартом диагностического метода, в актуальной литературе по группе 5 ЛГ в качестве суррогатного маркера риска ЛГ используется скорость регургитации трехстворчатого клапана, полученная с помощью ЭхоКГ, из-за высокой корреляции между оценками ЭхоКГ и инвазивно измеренным давлением в легочной артерии, а также относительной простотой получения ЭхоКГ по сравнению с КПКС. Общая популяция пациентов с ИП имеет медианную выживаемость не менее 14 лет, а пациенты, получающие специфическую терапию данного заболевания, предполагают выживаемость >20 лет [7].

Мы описываем случай комбинированной препосткапиллярной ЛГ у пациента с впервые выявленной ИП.

Описание клинического случая

Пациентка Г. 64 лет самостоятельно обратилась в приемный покой ГБУЗ "НИИ-ККБ № 1" г. Краснодара с жалобами на выраженную слабость, головокружение, одышку при минимальной физической нагрузке (ходьба до 10 м).

Из анамнеза известно следующее:

Одышка беспокоит ~15 лет, по поводу чего обследована на предыдущем месте жительства (г. Красноярск), где была выявлена высокая ЛГ по данным ЭхоКГ (системическое давление в легочной артерии 80 мм рт.ст.). Была выполнена ангиопульмография, исключена тромбоэмболия легочной артерии, патологии легких и средостения не выявлено.

В марте 2023г появились боли ангинозного характера, по поводу чего в плановом порядке пациентке была выполнена чрескожная транслюминарная балонная ангиопластика передней межжелудочковой артерии с имплантацией стента, после чего ангинозные боли не рецидивировали.

С 2020г у пациентки диагностирован сахарный диабет 2 типа, по поводу чего назначен метформин 1000 мг в сутки.

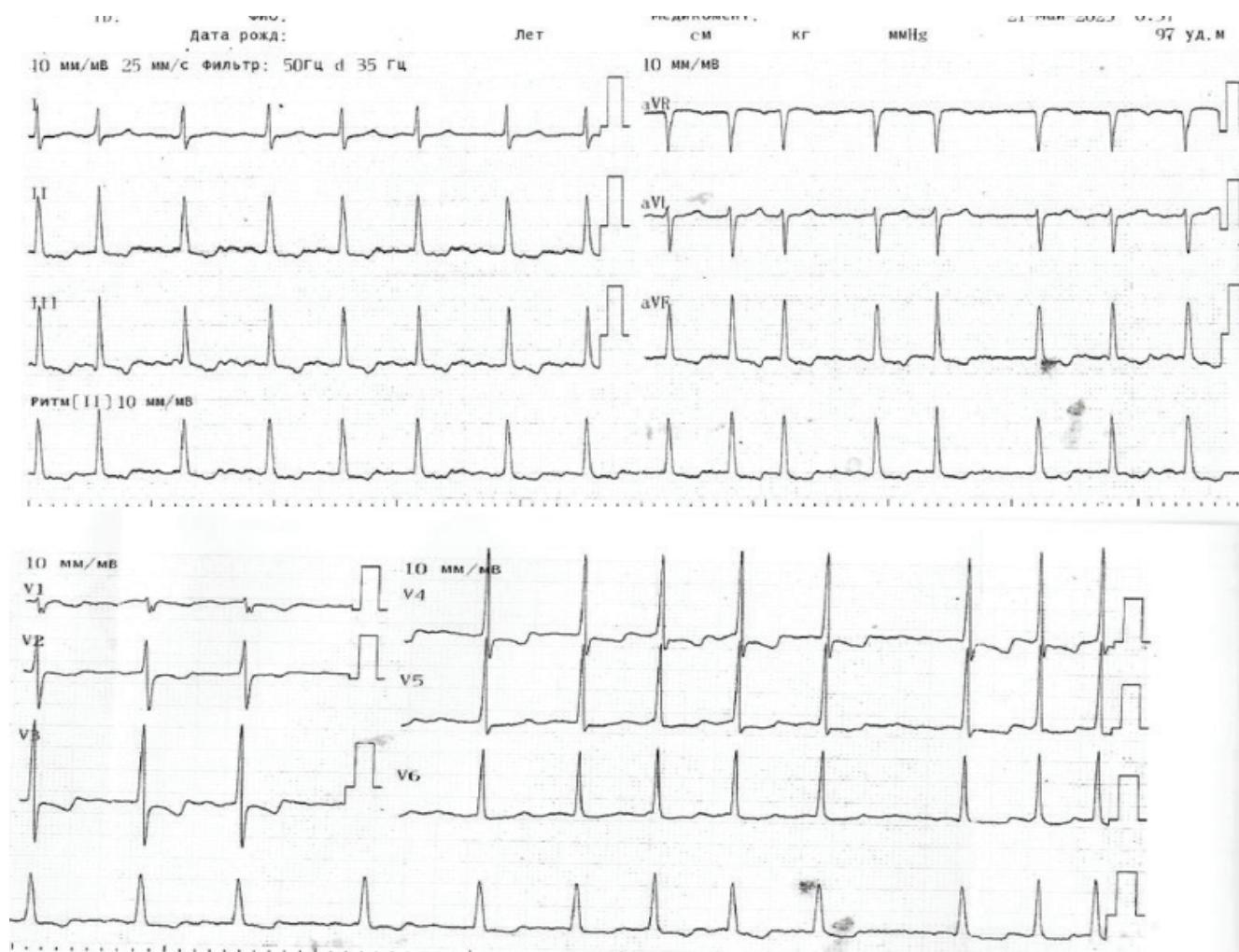


Рис. 1. Электрокардиограмма пациентки при поступлении в стационар.

Хирургическая менопауза в 57 лет (экстирпация матки с придатками по поводу миомы), пациентка отмечала ранее склонность к маточным кровотечениям, неоднократно проводилось раздельное диагностическое выскабливание полости матки, проводились гемотрансфузии.

У пациентки постоянная форма фибрилляции предсердий в течение 15 лет, клинически не ощущает. Повышение артериального давления (АД) с 40 лет. Максимальное АД 200/100 мм рт.ст., адаптирована к 120/70 мм рт.ст. В г. Красноярске пациентке назначена терапия: апиксабан 5 мг 2 раза/сут., бисопролол 10 мг утром, валсартан/сакубитрил 50 мг 2 раза/сут., торасемид 10 мг, аторвастатин 80 мг, дигоксин 0,25 мг 1/4 таблетки 2 раза/сут. На фоне данной терапии пациентка отмечает склонность к гипотонии <100/70 мм рт.ст.

При поступлении в стационар состояние удовлетворительное. АД на руках справа 110/80 мм рт.ст., слева 108/75 мм рт.ст. Частота желудочковых сокращений 110 в мин, дефицит пульса 8.

Пациентка гипертензического телосложения. Рост 170 см, вес 99 кг. Индекс массы тела составил 34,26 кг/м².

Селезенка пальпировалась на 15 см ниже реберной дуги. Тест с 6-минутной ходьбой: 160 м. Сатурация на воздухе 96% до пробы и 95% после пробы.

На электрокардиограмме: фибрилляция предсердий с частотой желудочковых сокращений 94 уд./мин, электрическая ось сердца отклонена влево, отрицательные зубцы Т во II, III, aVF, V4-V6 отведениях (рис. 1).

По данным ЭхоКГ: левое предсердие расширено (в 4-х камерном сечении: 46×64 мм), конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 42 мм, общая сократимость миокарда ЛЖ >55%, локальная сократимость миокарда ЛЖ не нарушена, правое предсердие расширено (в 4-х камерном сечении 36×62 мм), полость правого желудочка расширена до 38 мм, свободная стенка правого желудочка несколько утолщена до 6-7мм, допплерография на трикуспидальном клапане (оценка по глубине струи регургитации) 2-3 ст., *vena contracta* 4-5 мм, систолическое давление в легочной артерии 80 мм рт.ст., диастолическое давление в легочной артерии 30 мм рт.ст., скорость диастолического потока в раннюю фазу 235 см/с, доппле-

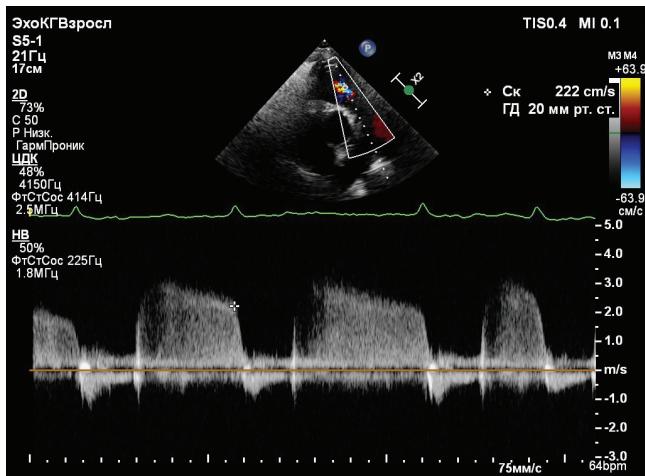


Рис. 2. ЭхоКГ. Продемонстрирован спектр регургитации на легочном клапане 20 мм рт.ст.

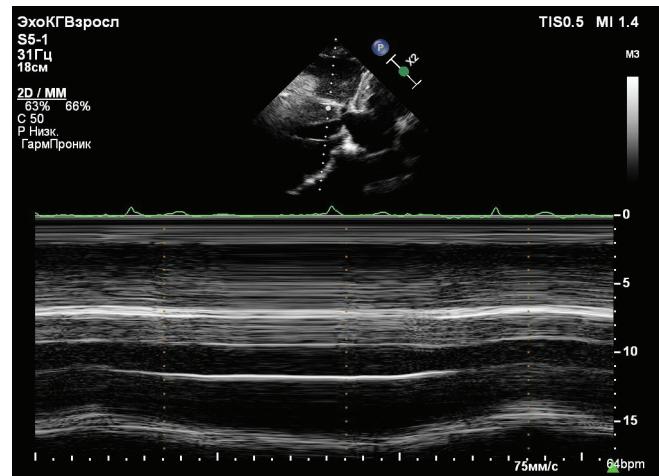


Рис. 3. ЭхоКГ. Визуализируется нижняя полая вена в М-режиме дилатированная и не реагирующая на фазы дыхания.

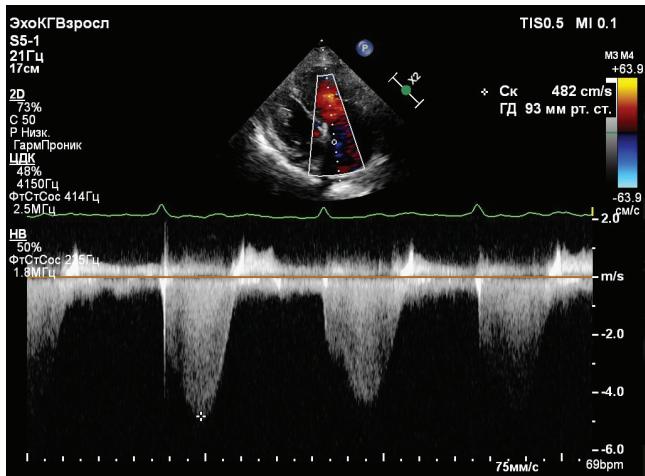


Рис. 4. ЭхоКГ. Отмечен спектр триkuspidальной регургитации с максимальным градиентом 80 мм рт.ст.

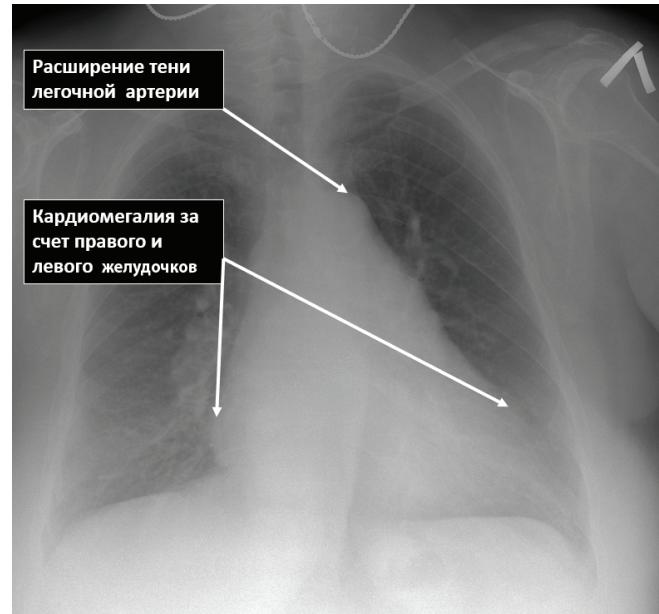


Рис. 5. Рентгенография органов грудной клетки пациентки.

рография легочной артерии (оценка по глубине струи регургитации) 2-3 ст., *vena contracta* 3 мм (рис. 2, 3, 4).

По данным рентгенографии органов грудной клетки: увеличение сердца, венозный застой в легких и пневмосклероз, атеросклероз аорты, расширение тени легочной артерии (рис. 5).

При поступлении обратил на себя внимание высокий уровень гемоглобина 185 г/л. Пациентка отметила, что такой уровень гемоглобина сохраняется на протяжении 7 лет, дообследование не проводилось. Разворнутый анализ крови пациентки представлен в таблице 1.

Начат диагностический поиск.

Выполнена оценка функции внешнего дыхания: слабые рестриктивные нарушения (объем форсированного выдоха на 1 секунде 1,98 л, жизненная емкость легких 2,3 л, форсированная жизненная емкость легких 2,3 л, индекс Тифто 86,19%).

Выполнена компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием: данных за тром-

боэмболию легочной артерии, наличие врожденных пороков сердца не получено. Отмечалась выраженная дилатация ствола легочной артерии и легочных артерий, а также обеднение сосудистого рисунка легких (рис. 6).

Выполнен иммунологический скрининг на наличие системных соединительнотканых заболеваний: отрицательно.

Уровень натрийуретического пептида крови составил 669,00 пг/мл. Разворнутый биохимический анализ крови представлен в таблице 2.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек: признаки очагового изменения печени, диффузных изменений печени (по типу жирового гепатоза?), поджелудочной железы, паренхимы почек, спленомегалии.

Таблица 1

Общий анализ крови пациентки при поступлении в стационар

Показатель	Значение	Норма
Эритроциты, 10 ⁹ /л	5,50	4,20-5,60
Гемоглобин, г/л	185,00	132,00-173,00
Гематокрит, %	56,30	36,00-48,00
Средний объем эритроцита, фл	102,00	80,00-100,00
Среднее содержание гемоглобина, пг	102,40	24,00-33,00
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	281,00	150,00-400,00
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	9,98	4,00-9,00

Таблица 2

Биохимический анализ крови пациентки

Показатель	Значение	Норма
Эритропоэтин, мМЕ/мл	2,44	4,30-29,00
Витамин B ₁₂ , пмоль/л	250,00	142,00-725,00
Ферритин, нг/мл	56,90	5,00-148,00
Трансферрин, г/л	3,01	1,73-3,82

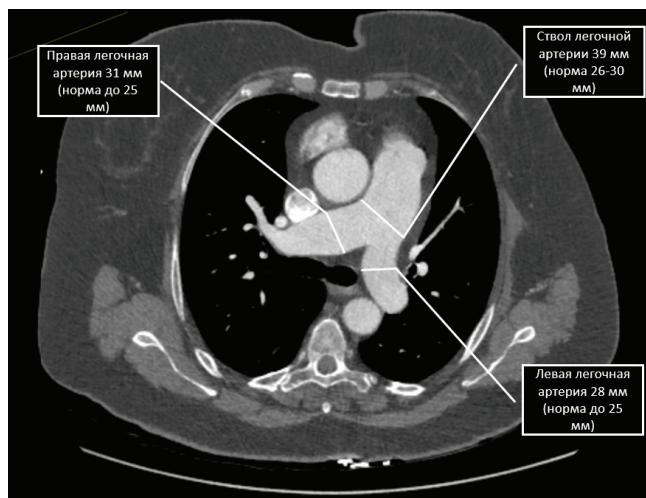


Рис. 6. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки.

Коронарография не выявила гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях.

Принято решение о проведении зондирования правых отделов сердца методом Сван-Ганса:

- сердечный выброс 4,9 л/мин, после введения оксида азота 5,0 л/мин, через 1 час 4,3 л/мин;
- среднее давление в легочной артерии 57 мм рт.ст., после введения оксида азота 37 мм рт.ст., через 1 час 37 мм рт.ст.;
- давление заклинивания в легочной артерии 30 мм рт.ст., после введения оксида азота 9 мм рт.ст., через 1 час 13 мм рт.ст.;
- сердечный индекс 2,4 л/мин/м², после введения оксида азота 2,4 л/мин/м²;
- легочно-сосудистое сопротивление в единицах Вуда 5,5.

Таким образом, результаты дообследования соответствуют комбинированной пре-посткапиллярной ЛГ и положительный вазореактивный тест.

Пациентка консультирована гематологом, выставлен диагноз вторичный эритроцитоз. Рекомендовано проведение молекулярно-генетического обследования периферической крови на выявление мутаций *BCR-ABL*, *JAK2*. Назначена стартовая терапия амлодипин 5 мг в сутки с учетом склонности к гипотонии с дальнейшей титрацией дозы.

Пациентка направлена к онкологу с целью проведения молекулярно-генетического тестирования, которое выявило мутацию в гене *JAK2* (рис. 7).

После дообследования, на основании жалоб (головокружение, выраженные головные боли, одышка), данных анамнеза (неоднократные маточные кровотечения), объективного обследования (спленомегалия), лабораторных показателей (повышение лейкоцитов, эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, массы эритроцитов, снижение эритропоэтина), молекулярно-генетического тестирования (мутация в гене *JAK2*) выставлен диагноз ИП, который манифестируется с ЛГ. Пациентка в настоящее время находится под наблюдением гематолога, решается вопрос о назначении руксолитиниба.

Обсуждение

Наблюдательные исследования показали, что МПН, включая ИП, связаны с ЛГ. Недавняя оценка гемодинамических параметров среди пациентов с ИП и подозрением на ЛГ выявила ЛГ примерно у 80% пациентов, прекапиллярную ЛГ у 30% пациентов и посткапиллярную ЛГ у 50% пациентов [8]. Из-за различных механизмов развития ЛГ при ИП, таких как хроническая тромбоэмболическая ЛГ, легочная артериопатия и заболевания левых отделов, идеальный терапевтический подход среди пациентов с ЛГ и ИП не установлен [9].

Мы представляем случай пациента с ЛГ, связанной с ИП. Хотя ЛГ и МПН являются совершенно разными заболеваниями, мы предполагаем, что мутации *JAK2* могли быть вовлечены в начало и/или прогрессирование этих заболеваний в ходе ИП.

У пациентов с МПН ЛГ является важнымсложнением, которое связано с плохим прогнозом. Согласно действующим рекомендациям по ЛГ, ЛГ, связанная с МПН, классифицируется как ЛГ с неясными многофакторными механизмами (группа 5) [10]. Были предложены различные механизмы ЛГ, связанной с МПН, включая тромбоэмболию, портопульмональную гипертензию, высокий сердечный выброс и обструкцию микрососудов легких циркулирующими мегакариоцитами. Мегакариоциты, которые перемещаются из костного мозга в легкие, могут секретировать вазоактивные цитокины, которые могут привести к развитию ЛГ [11]. В нашем случае были обна-

Аналит	Результат	Ед.изм.	Референсные значения	Замечания/Дата выполнения
Определение уровня экспрессии BCR-ABL p210				Не обнаружен транскрипт химерного онкогена BCR-ABL
Количественное определение мутации JAK2 V617F	1,7	%		Обнаружена мутация JAK2 V617F

* - за пределами референсных значений
Комментарий:
Исполнители:

Рис. 7. Результат молекулярно-генетического тестирования пациентки, выявившего мутацию в гене JAK2 V617F.

ружены мутации *JAK2*. Активация STAT посредством гиперфосфорилирования была вовлечена в патогенез легочной артериальной гипертензии, поскольку она способствует гиперпролиферации эндотелиальных клеток сосудов и ангиогенезу [11]. Есть некоторые сообщения о случаях, которые продемонстрировали, что ингибиция *JAK* руксолитинибом улучшило ЛГ, связанную с МПН [12]. Tabarroki A, et al. сообщили, что терапия руксолитинибом у пациентов с миелофиброзом улучшила ЛГ. Они продемонстрировали, что руксолитиниб способствовал повышению уровня NO в плазме и снижению воспалительных цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α) и фактора, стимулирующего колонии макрофагов гранулоцитов, что позволяет предположить, что аберрантная сигнализация *JAK-STAT* может опосредовать ЛГ посредством нарушения регуляции уровней NO и цитокинов [13].

Литература/References

- Mesa RA, Miller CB, Thyne M, et al. Differences in treatment goals and perception of symptom burden between patients with myeloproliferative neoplasms (MPNs) and hematologists/oncologists in the United States: findings from the MPN landmark survey. *Cancer*. 2017;123(3):449-58. doi:10.1002/cncr.30325.
- Ferrari A, Scandura J, Masciulli A, et al. Prevalence and risk factors for pulmonary hypertension associated with chronic myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol*. 2021;106(2):250-9. doi:10.1111/ejh.13543.
- Brabrand M, Hansen KN, Laursen CB, et al. Frequency and etiology of pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms. *Eur J Haematol*. 2019;102(3):227-34. doi:10.1111/ejh.13197.
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. 2022 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension [published correction appears in *Eur Heart J*. 2023;44(15):1312]. *Eur Heart J*. 2023;43(38):3618-713. doi:10.1093/euroheartj/ehac237.
- Venton G, Turcanu M, Colle J, et al. Pulmonary hypertension in patients with myeloproliferative neoplasms: a large cohort of 183 patients. *Eur J Intern Med*. 2019;68:71-5. doi:10.1016/j.ejim.2019.08.004.
- Kim J, Krichevsky S, Xie L, et al. Incremental utility of right ventricular dysfunction in patients with myeloproliferative neoplasm-associated pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr*. 2019;32(12):1574-85. doi:10.1016/j.echo.2019.07.010.
- Abu-Zeinah G, Silver RT, Abu-Zeinah K, Scandura JM. Normal life expectancy for polycythemia vera (PV) patients is possible. *Leukemia*. 2022;36(2):569-72. doi:10.1038/s41375-021-01447-3.
- Khan NA, Ahuja KA, Wang X, Chaisson NF. Evaluation of hemodynamic parameters among patients with myeloproliferative neoplasms and suspected pulmonary hypertension. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:1458-65. doi:10.1080/10428194.2020.1864351.
- Gazda AJ, Pan D, Erdos K, et al. High pulmonary hypertension risk by echocardiogram shortens survival in polycythemia vera. *Blood Adv*. 2025;9(6):1320-9. doi:10.1182/bloodadvances.2024013970.
- 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- Kameda S, Sera F, Sato K, et al. Polycythemia Vera Associated with Pulmonary Hypertension and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021;22:e932956. doi:10.12659/AJCR.932956.
- Miyawaki H, Kioka H, Sato K, et al. Long-term effects of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib on pulmonary hypertension and the cardiac function in a patient with myelofibrosis. *Intern Med*. 2020;59(2):229-33. doi:10.2169/internalmedicine.3528-19.
- Tabarroki A, Lindner DJ, Visconte V, et al. Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28(7):1486-93. doi:10.1038/leu.2014.5.

Адреса организаций авторов: ГБУЗ Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница № 1 им. проф. С. В. Очаповского, ул. 1 Мая, д. 167, Краснодар, 350086, Россия; ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России, ул. Седина, д. 4, Краснодар, 350063, Россия.

Addresses of the authors' institutions: Research Institute of the Ochapovsky Regional Clinical Hospital № 1, 1 Maya St., 167, Krasnodar, 350086, Russia; Kuban State Medical University, Sedina St., 4, Krasnodar, 350063, Russia.

Заключение

Мы представляем редкий случай ИП с сопутствующей ЛГ. Ингибиторы *JAK* играют важную роль в лечении МПН; однако их эффективность в лечении ЛГ, связанной с МПН, не установлена. Поэтому необходимы дальнейшие исследования для выяснения участия мутаций *JAK2* в патогенезе ЛГ у пациентов с МПН.

Заявление о получении информированного согласия у пациента. У пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию результатов ее обследования и лечения.

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

- Khan NA, Ahuja KA, Wang X, Chaisson NF. Evaluation of hemodynamic parameters among patients with myeloproliferative neoplasms and suspected pulmonary hypertension. *Leuk Lymphoma*. 2021;62:1458-65. doi:10.1080/10428194.2020.1864351.
- Gazda AJ, Pan D, Erdos K, et al. High pulmonary hypertension risk by echocardiogram shortens survival in polycythemia vera. *Blood Adv*. 2025;9(6):1320-9. doi:10.1182/bloodadvances.2024013970.
- 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi:10.1183/13993003.01032-2015.
- Kameda S, Sera F, Sato K, et al. Polycythemia Vera Associated with Pulmonary Hypertension and Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021;22:e932956. doi:10.12659/AJCR.932956.
- Miyawaki H, Kioka H, Sato K, et al. Long-term effects of the Janus kinase 1/2 inhibitor ruxolitinib on pulmonary hypertension and the cardiac function in a patient with myelofibrosis. *Intern Med*. 2020;59(2):229-33. doi:10.2169/internalmedicine.3528-19.
- Tabarroki A, Lindner DJ, Visconte V, et al. Ruxolitinib leads to improvement of pulmonary hypertension in patients with myelofibrosis. *Leukemia*. 2014;28(7):1486-93. doi:10.1038/leu.2014.5.

