



УДК 616.131-008.331.1:616.122]-092-07

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129

ФЕНОТИП ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПАТОЛОГИИ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА: ОСОБЕННОСТИ ПАТОФИЗИОЛОГИИ И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

И.Н. Ляпина¹, Ю.Е. Теплова¹, Т.В. Мартынюк²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002; ² Научно-исследовательский институт клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. 3-я Черепковская, 15а, Москва, Российская Федерация, 121552

Основные положения

- В обзоре описаны основные составляющие сложного фенотипа пациентов с легочной гипертензией на фоне заболеваний левых отделов сердца. Акцентировано внимание на условиях развития посткапиллярной и комбинированной (пост- и прекапиллярной) форм легочной гипертензии, особенностях дифференциального диагноза с другими формами патологии с использованием современных неинвазивных и инвазивных подходов.

Резюме

Наиболее многочисленной, при этом не до конца изученной остается когорта пациентов с посткапиллярной легочной гипертензией (ЛГ), ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца. В данном обзоре детально представлены патофизиологические аспекты развития ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца на примере сердечной недостаточности с низкой/сохранной фракцией выброса, а также описано влияние коморбидной патологии на характер течения ЛГ. Обсуждены особенности дифференциального диагноза посткапиллярной и комбинированной (пост- и прекапиллярной) форм ЛГ, а также подходы к дифференциальному диагнозу данных форм ЛГ с легочной артериальной гипертензией с использованием современных неинвазивных и инвазивных подходов.

Ключевые слова

Легочная гипертензия • Заболевания левых отделов сердца • Комбинированная пост-/прекапиллярная форма легочной гипертензии • Легочная артериальная гипертензия • Патофизиология легочной гипертензии • Дифференциальная диагностика легочной гипертензии

Поступила в редакцию: 25.08.2022; поступила после доработки: 16.09.2022; принята к печати: 20.10.2022

PHENOTYPE OF PATIENTS WITH PULMONARY HYPERTENSION DUE TO LEFT HEART DISEASE: FEATURES OF PATHOPHYSIOLOGY AND DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

I.N. Lyapina¹, Yu.E. Teplova¹, T.V. Martynyuk²

¹ Federal State Budgetary Institution "Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases", 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002; ² A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution "National medical research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov" of the Ministry of Health of the Russian Federation, 15a, 3rd Cherepkovskaya St., Moscow, Russian Federation, 121552

Highlights

- This review discusses the main components of the complex phenotype in patients with pulmonary hypertension associated with left heart disease. Attention is focused on the conditions for the development of post-capillary and combined post-/precapillary forms of pulmonary hypertension, the features of differential diagnosis with other forms of pulmonary hypertension using modern non-invasive and invasive approaches.

Для корреспонденции: Ирина Николаевна Ляпина, zaviirina@mail.ru; адрес: Сосновый бульвар, 6, Кемерово, Российская Федерация, 650002

Corresponding author: Irina N. Lyapina, zaviirina@mail.ru; address: 6, Sosnoviy Blvd., Kemerovo, Russian Federation, 650002

Abstract

The cohort of patients with postcapillary pulmonary hypertension (PH), associated with the left heart diseases, is the most numerous, but is still not fully understood. This review presents the pathophysiological aspects of the PH group 2 development as well as the influence of comorbid pathology on the course of the PH. The features of the differential diagnosis of post-capillary PH and combined post-/precapillary PH, as well as methods of the differential diagnosis of these forms of PH with pulmonary arterial hypertension using modern non-invasive and invasive approaches are discussed.

Keywords

Pulmonary hypertension associated with the left heart diseases • Combined post-/precapillary form of pulmonary hypertension • Pulmonary arterial hypertension • Pathophysiology of pulmonary hypertension • Differential diagnosis of pulmonary hypertension

Received: 25.08.2022; received in revised form: 16.09.2022; accepted: 20.10.2022

Список сокращений

| | |
|---|---|
| ДГД – диастолический градиент давления | СДЛА – систолическое давление в легочной артерии |
| ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии | СН – сердечная недостаточность |
| ЛА – легочная артерия | СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ |
| ЛАГ – легочная артериальная гипертензия | СНсФВ – сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса ЛЖ |
| ЛГ – легочная гипертензия | Еа – эффективная артериальная жесткость ЛА |
| ЛЖ – левый желудочек | Еes – конечная систолическая жесткость ПЖ |
| ЛП – левое предсердие | TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана |
| ЛСС – легочное сосудистое сопротивление | |
| ПЖ – правый желудочек | |

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – гетерогенный синдром, при котором повышение давления в легочной артерии (ЛА) сопровождается структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, что негативно отражается на прогнозе пациентов при отсутствии своевременного лечения. Наиболее многочисленной, при этом не до конца изученной является когорта лиц с посткапиллярной ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца в связи с наличием систолической/диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) на фоне ишемического поражения миокарда, артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца, ожирения и сахарного диабета, а также на фоне приобретенных клапанных пороков сердца и их сочетания, кардиомиопатий с обструкцией выходного тракта ЛЖ [1–3] (рис. 1). По клинической классификации ЛГ данные заболевания объединены во вторую группу, составляющую до 80% всех причин повышения давления в малом круге кровообращения [4].

Согласно определению, принятому на VI Всемирном конгрессе по ЛГ в 2018 г., вторая группа ЛГ характеризуется средним давлением в ЛА ≥ 20 мм рт. ст. и давлением заклинивания ЛА (ДЗЛА) ≥ 15 мм рт. ст. Однако Евразийская ассоциация кардиологов и отечественные специалисты сохранили ранее утвержден-

ные критерии ЛГ в виде среднего давления в ЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА ≥ 15 мм рт. ст. [5, 6].

Эпидемиология ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца

Точно определить распространенность ЛГ в популяции не представляется возможным. По некоторым данным, частота встречаемости ЛГ в мире составляет 1% населения, при этом у лиц старше 65 лет возрастает до 10% [7]. Среди всех больных с дисфункцией ЛЖ распространенность ЛГ, ассоциированная с заболеваниями левых отделов сердца, значительно варьирует в зависимости от принятых диагностических критериев – от 25 до 83% [8, 9].

ЛГ встречается у 60% пациентов с систолической и у 83% с диастолической дисфункцией ЛЖ. Среди лиц с приобретенными пороками сердца отмечена у 38% больных митральным стенозом (процент пациентов с систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА) > 50 мм рт. ст. по данным трансторакальной эхокардиографии), у 23% больных митральной недостаточностью (пациенты с СДЛА > 50 мм рт. ст.), у 29% больных аортальным стенозом (пациенты с СДЛА > 50 мм рт. ст.) и у 16% больных аортальной недостаточностью (пациенты с СДЛА ≥ 60 мм рт. ст.) [10, 11].

В зависимости от особенностей гемодинамического статуса пациентов с ЛГ группы 2 потенциально

могут различаться подходы к тактике лечения данной когорты лиц. Выделяют такие гемодинамические варианты ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца, как изолированная посткапиллярная и комбинированная пост- или прекапиллярная, различающиеся степенью сопротивления легочных сосудов (ЛСС) и диастолическим градиентом давления (ДГД): в первом случае ЛСС составляет ≤ 3 единиц Вуда и ДГД < 7 мм рт. ст., во втором – ЛСС > 3 единиц Вуда и ДГД ≥ 7 мм рт. ст. [5, 6]. Гемодинамический фенотип пациента с ЛГ, ассоциированной с поражением левых отделов сердца, классически представлен следующим образом: умеренно повышенное среднее давление в ЛА в пределах 25–40 мм рт. ст., ДЗЛА > 20 мм рт. ст., сердечный индекс $\leq 2,5$ л*мин⁻¹*м⁻², транспульмональный градиент давления > 12 мм рт. ст. в сочетании с нормальным ДГД < 3 мм рт. ст. и ЛСС от 3 до 4,9 единицы Вуда [12]. Именно присутствие и идентификация прекапиллярного компонента дополнительно к посткапиллярной ЛГ имеет решающее значение, поскольку может влиять на прогноз и принципы лечения данной группы больных [13–15].

Высказано предположение, что смешанный вариант ЛГ (наличие пре- и посткапиллярного компонента) может иметь генетический профиль, отличный от фенотипа с изолированной посткапиллярной ЛГ [15]. В ретроспективном анализе W.L. Miller и соавт. отмечено, что при уровне ДГД > 7 мм рт. ст. или ЛСС > 3 единиц Вуда частота встречаемости смешанной ЛГ (пре- и посткапиллярного компонента) у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) не превышает 8,8% [16]. Другие данные свидетельствуют об идентификации смешанной формы ЛГ у 22,6 и 18,8% лиц с СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) и с СН со сниженной ФВ ЛЖ (СНнФВ) соответственно

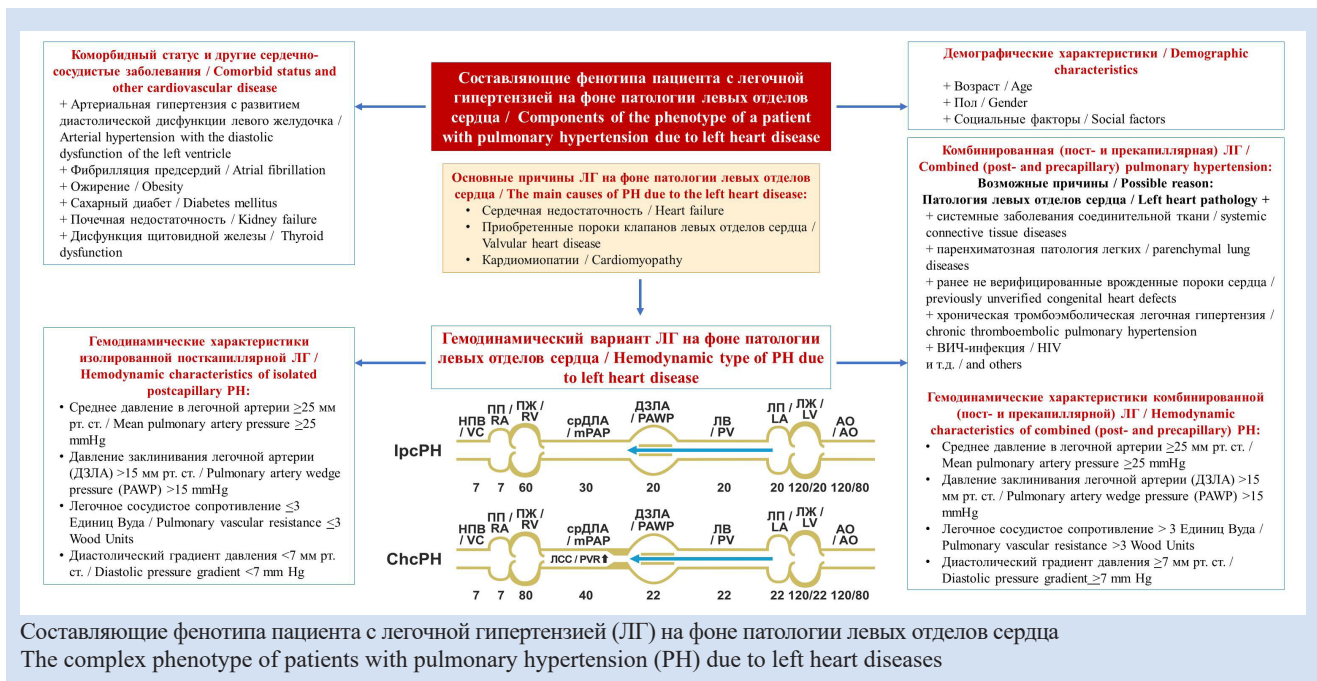
при учете только величины ДГД > 7 мм рт. ст. [17]. Достоверно судить о наличии изолированного посткапиллярного или смешанного (пре- или посткапиллярного) компонента ЛГ можно только по результатам инвазивной диагностики. Однако при изучении распространенности различных гемодинамических типов группы 2 ЛГ только в некоторых исследованиях использованы инвазивные параметры гемодинамики [18–20].

Целью данного обзора явилось изучение патофизиологических аспектов ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и особенностей дифференциального диагноза ЛГ второй группы с другими формами заболевания на основе современных методов как инвазивной, так и неинвазивной диагностики.

Патофизиологические аспекты ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Патофизиологической особенностью ЛГ при патологии левых отделов сердца как при СНнФВ, так и СНсФВ служит повышенное давление в левом предсердии (ЛП) вследствие нарушения расслабления и наполнения ЛЖ. В дальнейшем отмечена пассивная передача повышенного давления с развитием утолщения интимы легочных вен и гипертрофии медики артериальной микрососудистой сети [1, 21–24].

Первым компенсаторным механизмом правого желудочка (ПЖ) к повышению постнагрузки является его гипертрофия, что позволяет ПЖ адаптироваться к 4–5-кратному увеличению сократимости миокарда, процесс, которого описан патофизиологически как сопряжение ПЖ и ЛА. В дальнейшем ПЖ начинает дилатироваться, напряжение стенки увеличивается по закону Лапласа, наступает дисбаланс между потребностью в кислороде и его снабжением, что ведет к ишемии миокарда ПЖ и снижению его сократимости. ПЖ теряет способность поддерживать



сердечный выброс, неизбежно развиваются нарушение сопряжения ПЖ и ЛА и декомпенсация правожелудочковой СН. Развитие регургитации на трикуспидальном клапане из-за дилатации правых отделов сердца приводит к дополнительной объемной перегрузке ПЖ, снижая ударный объем. В свою очередь данные изменения приводят к снижению толерантности пациента к физической нагрузке и неблагоприятному исходу [2, 21–24].

Функция ПЖ часто нарушается и независимо от увеличения постнагрузки, приводящей к нарушению сопряжения ПЖ и ЛА [25–28]. Это особенно актуально для больных СНсФВ. Систолическая дисфункция ПЖ, оцененная с помощью эхокардиографии, по некоторым данным, прослеживается как минимум у 1/5 данной группы пациентов [25–28]. На повышение давления в ЛП оказывает влияние соотношение типа ремоделирования ЛЖ и адаптации ЛП к размерам и гемодинамике. Действительно, тип гипертрофии кардиомиоцитов ЛЖ и тип фиброзных изменений четко разделяют СНнФВ и СНсФВ [29].

Обширный коморбидный статуса пациентов с патологией левых отделов сердца в свою очередь также влияет на характер ремоделирования ЛЖ, приводя к развитию ЛГ. Так, наличие хотя бы двух составляющих метаболического синдрома (избыточная масса тела или ожирение, гипертоническая болезнь, дислипидемия, нарушения углеводного обмена) встречается более чем у 50% лиц с ЛГ, ассоциированной с заболеванием левых отделов сердца [30].

У пациентов с СНсФВ развивающаяся концентрическая гипертрофия ЛЖ и повышенная диастолическая жесткость в большинстве случаев выявлены на фоне сопутствующей артериальной гипертензии и ожирения [31, 32]. У 30% таких больных помимо этого может встречаться сахарный диабет и даже, в 10–15% случаях, инфильтративные заболевания, например амилоидоз сердца [15].

Коморбидные состояния при СНсФВ оказывают негативное влияние на миокард, стимулируют окислительный стресс и формируют гипертрофию [16]. Опираясь на эти данные, W.J. Paulus и C. Tschore [33] предложили гипотезу о центральной роли провоспалительных путей в изменении свойств миоцитов путем пролиферации коллагена. Высокая жесткость стенок поддерживается повышенным фосфорилированием белка тайтина, снижением продукции эластазы, высоким митохондриальным окислительным стрессом и эпигенетическими изменениями, окончательно ухудшающими клеточный гомеостаз кальция. При СНсФВ повышение конечного диастолического давления за счет потери эластичности ЛЖ развивается раньше, чем у больных со сниженной функцией ЛЖ [15]. Повышенная артериальная жесткость – дополнительный патогенетический субстрат для увеличения жесткости ЛЖ при СНсФВ, связанной

с возрастом [34] и дефицитом эстрогенов в период менопаузы у женщин [35].

При СНнФВ ремоделирование ЛЖ и адаптация миоцитов, вызванные чрезмерным напряжением стенки в большинстве случаев на фоне ишемических изменений и генетической основы, приводят к дилатации и эксцентрической гипертрофии ЛЖ. Нарушение баланса между процессами продукции и распада коллагена приводит к образованию неоднородных участков за счет замещения мертвых кардиомиоцитов соединительной тканью [29]. Изменения во внеклеточном матриксе дополнительно способствуют увеличению и нарушению эластичности ЛЖ, а в дальнейшем к повышению его жесткости.

Именно при комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ хроническое повышение давления в ЛП у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца вызывает более выраженное необратимое ремоделирование легочного микрососудистого русла и повышение ЛСС, что обычно не наблюдается при изолированном посткапиллярном варианте ЛГ. Больные смешанной пост- и прекапиллярной ЛГ, по-видимому, находятся в середине спектра прекапиллярной и изолированной посткапиллярной ЛГ с точки зрения их клинической и эхокардиографической характеристик [36].

Важно отметить, что смешанный вариант пост- и прекапиллярной ЛГ ассоциирован со сниженной переносимостью физических нагрузок и фенотипом, аналогичным легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) [37].

Дифференциальный диагноз ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца и легочной артериальной гипертензии

С учетом отсутствия специфических симптомов ЛГ и широкой распространенности данного патофизиологического состояния при различных заболеваниях диагностика требует мультидисциплинарного подхода и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом для исключения от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким [1].

Эксперты VI Всемирного симпозиума по ЛГ в 2018 г. предложили трехступенчатый подход к дифференциальной диагностике ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца: 1) идентификацию клинического фенотипа для установления характеристики ЛГ второй группы, 2) определение предтестовой вероятности верификации для выполнения инвазивной оценки и 3) гемодинамическая характеристика, которая может включать провокационное тестирование водной нагрузкой в отдельных случаях [38].

Клинические признаки ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, включают симптомы СН: одышка при физической нагрузке, ортопноэ и/или пароксизмальная ночная одышка,

боль в грудной клетке, обычно вызванная физической нагрузкой, учащенное сердцебиение, сухой кашель, пресинкопальные/синкопальные состояния, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и т. д. При аускультации сердца наблюдаются типичная картина ЛГ в виде акцента второго тона сердца в точке аускультации ЛА и пансистолический шум трикуспидальной регургитации. При этом у пациентов с прекапиллярной ЛГ – ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для больных с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ [2].

В ретроспективном исследовании А. Charalamporoulos и соавт. сравнивали больных ЛАГ, имеющих сердечно-сосудистые заболевания и компоненты метаболического синдрома, с пациентами с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца. Пациенты с ЛГ второй группы чаще имели периферические отеки и характеризовались более тяжелым функциональным классом после поправки на возраст, при этом достоверных различий в дистанции теста 6-минутной ходьбы по сравнению с лицами с ЛАГ не отмечено [39].

Пациенты с ЛГ второй группы обычно также

характеризуются нормальной сатурацией артериальной крови кислородом в покое с возможным ее снижением при выполнении физических упражнений кроме случаев сопутствующей респираторной патологии. Это отличает больных ЛГ второй группы от пациентов с ЛАГ на фоне врожденных пороков сердца с синдромом Эйзенменгера или на фоне системных заболеваний соединительной ткани (группа 1), пациентов с патологией легких (группа 3), хронической тромбоэмболической ЛГ (группа 4) [2].

Поскольку одной переменной недостаточно для точного дифференциального диагноза, сочетание характеристик может помочь определить предтестовую вероятность ЛГ второй группы. На основании комплексного подхода, включающего оценку клинико-anamnestических характеристик, особенностей коморбидного статуса, результатов инструментальных исследований составлены критерии, определяющие высокую, среднюю или низкую вероятность верификации диагноза ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца (группа 2) (таблица) [1].

Пациенты с ЛГ, ассоциированной с СНсФВ, зачастую представляют группу лиц пожилого возраста, женского пола с компонентами метаболического синдрома. При этом наличие синдрома у такой

Вероятность диагноза ЛГ вследствие патологии левых камер сердца
Probability of diagnosis of PH due to left heart disease

| Параметр / Parameters | Высокая вероятность / High probability | Средняя вероятность / Intermediate probability | Низкая вероятность / Low probability |
|---|---|--|--|
| Возраст / Age | >70 лет / years | 60–70 лет / years | <60 лет / years |
| Артериальная гипертензия, ожирение, дислипидемия, НТГ/СД / Arterial hypertension, obesity, dyslipidemia, glucose intolerance, diabetes mellitus | >2 факторов / factors | 1–2 фактора / factors | 0 факторов / factors |
| Предшествующее кардиохирургическое вмешательство / Prior cardiac surgery | Да / Yes | Нет / No | Нет / No |
| Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation | Постоянная форма / Persistent | Пароксизмальная форма / Paroxysmal | Отсутствует / No |
| Структурные заболевания левых отделов сердца / Structural left heart disease | Да / Yes | Отсутствует / No | Отсутствует / No |
| Электрокардиография / Electrocardiography | БЛНПГ или ГЛЖ / left bundle branch block or left ventricular hypertrophy | Умеренная ГЛЖ / Moderate left ventricular hypertrophy | Нормальная или признаки деформации ПЖ / Normal ECG or signs of right heart remodeling only |
| Трансторакальная эхокардиография / Transthoracic echocardiography | Дилатация ЛП или МР >2 ст. / Left atrium dilation or Mitral regurgitation >2 level | Нормальный размер ЛП, МР <2 ст. / Normal left atrium size or Mitral regurgitation <2 level | Нормальный размер ЛП, E/e' <13 / Normal left atrium size, E/e' <13 |
| Спирометрия / Cardiopulmonary exercise test | Слегка повышенное соотношение VE/VCO ₂ ; EO ₂ / Mildly elevated VE/VCO ₂ ; EO ₂ | Повышенное соотношение VE/VCO ₂ или EO ₂ / Elevated VE/VCO ₂ or EO ₂ | Высокое VE/CO ₂ ; нет EO ₂ / High VE/CO ₂ ; absent of EO ₂ |

Примечание: БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка; ЛП – левое предсердие; МР – митральная регургитация; НТГ – нарушение толерантности к глюкозе; ПЖ – правый желудочек; СД – сахарный диабет; ЭКГ – электрокардиограмма; E – максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; E' – максимальная скорость раннего диастолического смещения латерального сегмента кольца митрального клапана; EO₂ – осцилляторная вентиляция при нагрузке; VE/VCO₂ – вентиляционный эквивалент по углекислому газу.

Note: E – early diastolic transmitral flow velocity; E' – early diastolic mitral annular tissue velocity; EO₂ – exercise oscillatory ventilation; VE/VCO₂ – minute ventilation/carbon dioxide production.

когорты больных свидетельствует о наиболее тяжелом фенотипе ЛГ второй группы [30]. Дополнительными причинами, ассоциированными с СНсФВ, являются поражение микрососудистого коронарного русла, фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и хроническая обструктивная болезнь легких [40]. В свою очередь СНсФВ более распространена среди мужчин среднего возраста с ишемической болезнью сердца или дилатационной кардиомиопатией [16].

Стоит отметить, что характер коморбидной патологии и возраст могут влиять на физиологический уровень ДЛА. Так, у лиц старше 50 лет и у пациентов с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) СДЛА может достигать 40 мм рт. ст. У пациентов с сахарным диабетом по мере увеличения возраста отмечено увеличение СДЛА, что связано с повышением жесткости ЛА и давления наполнения ЛЖ при сопутствующей гипертонической болезни [19, 41]. Хроническая болезнь почек также провоцирует ремоделирование легочных сосудов вследствие воздействия уремических токсинов, что вызывает воспаление и эндотелиальную дисфункцию. Вследствие чего до 70% пациентов с хронической болезнью почек имеют сопутствующую посткапиллярную либо комбинированную (пост- и прекапиллярную) ЛГ, что коррелирует с высоким риском смертности в данной группе [42].

При дифференциальном диагнозе важно учесть, что и у больных ЛАГ могут присутствовать традиционные сердечно-сосудистые факторы риска [4, 7, 43]. Однако ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий, составляющие метаболического синдрома, такие как ожирение, системная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия, чаще встречаются у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, чем у больных ЛАГ. Еще в 2009 г. группа исследователей во главе с I.M. Robbins показали, что две или более составляющих метаболического синдрома присутствовали у 94,1% лиц с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, и только у 34,3% пациентов с ЛАГ [19, 20, 39]. Пожилой возраст, системная гипертензия и ишемическая болезнь сердца могут быть дополнительными условиями дифференциального диагноза ЛГ второй группы и ЛАГ совместно с эхокардиографическими и гемодинамическими параметрами [38].

Инвазивные и неинвазивные способы оценки гемодинамического типа ЛГ на фоне патологии левых отделов сердца

Катетеризация правых отделов сердца – «золотой стандарт» при дифференциальном диагнозе этиологии и гемодинамического варианта ЛГ. Нередко фенотип пациента с патологией левых камер сердца и имеющейся ЛГ может быть дополнительно представлен сопутствующей патологией в виде

системных заболеваний соединительной ткани, патологии легких, ВИЧ-инфекции, хронической тромбоэмболической ЛГ и т. д. В частности у больных с СНсФВ перечисленные заболевания могут вносить сомнения в гемодинамический вариант ЛГ и характеризуются добавлением прекапиллярного компонента к посткапиллярному.

В данных случаях определение ДЗЛА, ДГД, транспульмонального градиента, ЛСС при катетеризации правых отделов сердца позволит сделать выводы о гемодинамическом варианте ЛГ и решить вопрос о дальнейшей тактике ведения больного. Важно отметить, что из-за сложности фенотипа и интерпретации полученных данных катетеризацию правых отделов сердца следует проводить только в экспертных центрах ЛГ [1]. При наличии уровня ДЗЛА в пределах «серой зоны» (13–14 мм рт. ст.) может быть применимо провокационное тестирование «водной нагрузкой» с использованием внутривенной инфузии физиологического раствора во время катетеризации правых отделов сердца для понимания характера гемодинамического компонента [1, 38].

При ДЗЛА 13–15 мм рт. ст. и низкой предтестовой вероятности ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца исключена (см. таблица). При тех же показателях ДЗЛА и промежуточной или высокой предтестовой вероятности нельзя исключить ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, однако для подтверждения диагноза необходимы провокационные тесты «водной нагрузкой». На основании повышения ДЗЛА >15 мм рт. ст. в сочетании с промежуточной или высокой предтестовой вероятностью подтверждается ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [38, 44].

Важно понимать, что простое различие между пре- и посткапиллярными компонентами ЛГ может оказаться сложной, иногда невозможной задачей при оценке гемодинамики. Манометрические кривые при катетеризации правых отделов сердца могут быть некорректно оценены ввиду выполняемых измерений в неправильную фазу дыхательного цикла, динамики внутригрудного давления и т. д. Дыхательные движения могут быть глубокими и привести к варибельности полученных результатов и диагностическим сложностям [45]. По техническим особенностям и надежности регистрации давления водная нагрузка предпочтительнее физической в дифференциальной диагностике.

С учетом минимального, но все же возможного риска осложнений при инвазивной диагностике, а также противопоказаний у декомпенсированных пациентов, при аномалиях свертываемости крови (тромбоцитопения, гипокоагуляция на фоне антитромботических препаратов) для пациентов с ЛГ ведется поиск неинвазивных методов диагностики для определения вероятности ЛГ и ее причины, а также прогноза данной когорты больных.

За последние несколько лет созданы модели для балльной оценки вероятности ЛГ, ассоциированной с патологией левых отделов сердца, для избежания проведения катетеризации правых отделов сердца. Так, D. Bonderman с коллегами предложили модель, основанную на показателях продольной деформации (strain) миокарда ПЖ, параметрах электрокардиограммы и уровне мозгового натрийуретического пептида [46]. В свою очередь коллектив ученых во главе с W. Jacobs представили модель риска, включающую анамнез заболеваний левых отделов сердца, сумму зубца S в V1 и R в V6 на электрокардиограмме, дилатацию левого предсердия и поражение митрального или аортального клапана по результатам трансторакальной эхокардиографии [47].

Работа S.E. Richter и соавт. посвящена поиску предикторов посткапиллярной ЛГ (ДЗЛА >15 мм рт. ст.). Данным коллективом ученых предложен калькулятор для неинвазивной оценки вероятности посткапиллярной ЛГ, основанный на комплексе таких факторов, как возраст >68 лет, индекс массы тела >30 кг/м², отсутствие гипертрофии/дилатации ПЖ и дилатации ЛП по данным трансторакальной эхокардиографии [48].

Оценка сердечно-сосудистого сопряжения для дифференциального диагноза изолированной и смешанной (пост- и прекапиллярной) форм ЛГ

Результаты пилотных работ свидетельствуют о нарушении сердечно-сосудистого сопряжения у пациентов с СН как с сохранной, так и сниженной ФВ ЛЖ. Показатель сердечно-сосудистого сопряжения представляет собой адекватное функционирование сердечно-сосудистой системы, выраженное оптимальным взаимодействием желудочков сердца и магистральных сосудов, что обеспечивает их эффективную метаболическую и энергетическую работу.

Так, в исследовании T. Sugimoto и соавт. у пациентов с СН со сниженной или сохранной ФВ, сравниваемых со здоровой контрольной группой, оценена деформация ЛП и сердечно-сосудистое сопряжение в покое, во время физической нагрузки и фазы восстановления после нагрузки. Обе группы с СН показали более выраженное нарушение сердечно-сосудистого сопряжения, выражающееся в виде отношения величины систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана (TAPSE) к СДЛА при снижении деформации ЛП. Полученные данные указывают на вклад ремоделирования ЛП при СН в выраженность структурно-функциональных нарушений ПЖ и нарушения сопряжения ПЖ и ЛА [49].

Так, более низкое значение TAPSE/СДЛА отмечено у группы пациентов с СНсФВ с более тяжелым функциональным статусом [28]. Отношение TAPSE/СДЛА значительно снижается при смешанной форме (пост- и прекапиллярной) ЛГ по сравнению с изолированной посткапиллярной ЛГ и при СН без ЛГ, что указывает на более выраженное ремоделирова-

ние и структурно-функциональные нарушения ПЖ при наличии прекапиллярного компонента помимо посткапиллярного (ДГД ≥ 7 мм рт. ст.) [18]. При регрессионном анализе соотношение TAPSE/СДЛА было наиболее сильным параметром, различающим изолированный и смешанный типы ЛГ. Соотношение TAPSE/СДЛА представляется параметром сильной клинической значимости, однако его патофизиологическое значение требует дальнейшего изучения.

M. Gerges и соавт. оценивали сопряжение ПЖ и ЛА у пациентов с СНсФВ и СНнФВ и ЛГ инвазивным методом, определяя его как отношение конечной систолической жесткости ПЖ (Ees) к эффективной артериальной жесткости ЛА (Ea). Более выраженное нарушение сопряжения ПЖ и ЛА наблюдалось у пациентов со смешанной ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца. Так, у больных пост- и прекапиллярной ЛГ значение Ees/Ea составило $1,05 \pm 0,25$ для лиц с систолической дисфункцией ЛЖ ($p = 0,002$) и $1,17 \pm 0,27$ для лиц с нарушением диастолической функции ЛЖ ($p = 0,027$) по сравнению с пациентами с изолированной посткапиллярной ЛГ (Ees/Ea при систолической дисфункции $1,52 \pm 0,51$ и диастолической дисфункции $1,45 \pm 0,29$ ЛЖ).

У данных пациентов значение ДГД явилось определяющим в выраженности нарушения сопряжения ПЖ и ЛА. Больные ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, с ДГД <7 мм рт. ст. и ЛСС >3 единицами Вуда (изолированная посткапиллярная ЛГ) имели менее выраженные нарушения сопряжения ПЖ/ЛА (Ees/Ea $1,4 \pm 0,3$) по сравнению с теми, у кого ДГД равен 7 мм рт. ст. и ЛСС >3 единиц Вуда (Ees/Ea $1,1 \pm 0,3$, $p < 0,001$) [18].

Заключение

Сложный фенотип пациентов с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца обуславливает важность детальной оценки статуса больного, характера сопутствующей патологии, своевременного комплексного обследования для понимания гемодинамического варианта ЛГ второй группы. Это позволит оперативно скорректировать патологию левых отделов сердца и/или достичь медикаментозной компенсации.

Конфликт интересов

И.Н. Ляпина заявляет об отсутствии конфликта интересов. Ю.Е. Теплова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.В. Мартынюк заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование выполнено на базе НИИ КПССЗ, в рамках Поискового научного исследования «Разработка технологии ранней реабилитации у пациентов после операции по коррекции приобретенных пороков клапанов сердца» (приказ № 112 от 07.04.2020).

Информация об авторах

Ляпина Ирина Николаевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии, врач-кардиолог центра легочной артериальной гипертензии консультативно-диагностического отделения федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Теплова Юлия Евгеньевна, аспирант по специальности «кардиология», лаборант-исследователь лаборатории пороков сердца отдела хирургии сердца и сосудов федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7549-8075

Мартынюк Тамила Витальевна, доктор медицинских наук руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Научно-исследовательского института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-9022-8097

Author Information Form

Lyapina Irina N., PhD, researcher at the Rehabilitation Laboratory, the Department of Clinical Cardiology, Cardiologist of pulmonary arterial hypertension center, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-4649-5921

Teplova Yuliya E., postgraduate student in "cardiology", assistant-researcher at the laboratory of Valvular Heart Disease, the Department of Heart and Vessel Surgery, Federal State Budgetary Institution “Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases”, Kemerovo, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7549-8075

Martynyuk Tamila V., PhD, the head of department of pulmonary hypertension and heart diseases, A.L. Myasnikov Research Institute of Clinical Cardiology, Federal State Budgetary Institution “National medical research centre of cardiology named after academician E.I. Chazov”, the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-9022-8097

Вклад авторов в статью

ЛИИ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ТЮЕ – получение и анализ данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МТВ – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

LIN – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

TYuE – data collection and analysis, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

MTV – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M.. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J.* 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца. В кн. Легочная гипертензия». Под ред. С.Н. Авдеева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. с. 290-319.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Celutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk Noordegraaf A., Vachiery J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512.
- Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020;1:78-122. doi:10.24411/2076-4766-2020-10002.
- Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Режим доступа: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf (дата обращения 16.02.2021).
- Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., Klose H., Olschewski H., Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.
- Damy T., Goode K.M., Kallvikbacka-Bennett A., Lewinter C., Hobkirk J., Nikitin N.P., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Clark A.L., Cleland J.G. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2010;31(18):2280-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehq245.
- Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M., Nkomo V.T., Lam C.S., Weston S.A., Jiang R., Roger V.L. Pulmonary pressures

- and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(3):222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.
10. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A.K., Gupta M., Girish M.P., Aronow W.S. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci.* 2019;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938.
11. Теплова Ю.Е., Ляпина И.Н., Шалева В.А., Кузьмина О.К., Евтушенко А.В., Барбараш О.Л. "Портрет" пациентов с легочной гипертензией на фоне приобретенного порока митрального клапана сердца до хирургической коррекции. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2021;10(2S):83-88. doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-83-88.
12. Reddy Y., El-Sabbagh A., Nishimura R. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol* 2018; 3:453-454. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0318.
13. Alamri A.K., Ma C.L., Ryan J.J. Left heart disease-related pulmonary hypertension. *Cardiol Clin.* 2022;40(1):69-76. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.007.
14. Macera F., Vachiéry J.L. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J.* 2021;17(2):115-123. doi: 10.14797/RKQN5397.
15. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W., McCulloch A.D., Blaxall B.C., Agarwal R., Chirinos J.A., Collins S., Deo R.C., Gladwin M.T., Granzier H., Hummel S.L., Kass D.A., Redfield M.M., Sam F., Wang T.J., Desvigne-Nickens P., Adhikari B.B. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. *Circulation.* 2020;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
16. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail.* 2013;1(4):290-299. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
17. Vanderpool R.R., Saul M., Nouraei M., Gladwin M.T., Simon M.A. 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.
18. Gerges M., Gerges C., Pistrutto A.M., Lang M.B., Trip P., Jakowitsch J., Binder T., Lang I.M. Pulmonary hypertension in heart failure. epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(10):1234-46. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC.
19. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F., Hemnes A.R., Fremont R.D., Piana R.N., Zhao D.X., Byrne D.W. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest.* 2009;136(1):31-36. doi: 10.1378/chest.08-2008.
20. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M., Collander B., Vallakati A., Shroff P., Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2011;4(3):257-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.958801.
21. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J., Konik E.A., DuBrock H.M., Borlaug B.A., Frantz R.P., Jenkins S.M., Redfield M.M. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation.* 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
22. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P., Durrington C., Elliot C., Condliffe R., Sabroe I., Kiely D.G. Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
23. Nguyen Q.T., Nsaibia M.J., Sirois M.G., Calderone A., Tardif J.C., Fen Shi Y., Ruiz M., Daneault C., Gagnon L., Grouix B., Laurin P., Dupuis J. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res.* 2020;116(1):171-182. doi: 10.1093/cvr/cvz034.
24. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
25. Bosch L., Lam C.S.P., Gong L., Chan S.P., Sim D., Yeo D., Jaueferally F., Leong K.T.G., Ong H.Y., Ng T.P., Richards A.M., Arslan F., Ling L.H. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1664-1671. doi: 10.1002/ejhf.873.
26. Rommel K.P., von Roeder M., Oberueck C., Latuscynski K., Besler C., Blazek S., Stiermaier T., Fengler K., Adams V., Sandri M., Linke A., Schuler G., Thiele H., Lurz P. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops. *Circ Heart Fail.* 2018;11(2):e004121. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.004121.
27. Andersen M.J., Hwang S.J., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Fetterly K., Borlaug B.A. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015;8(3):542-50. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.002114.
28. Guazzi M., Dixon D., Labate V., Beussink-Nelson L., Bandera F., Cuttica M.J., Shah S.J. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(10 Pt B):1211-1221. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
29. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J.G., Diamant M., Borbély A., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Niessen H.W., Paulus W.J. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation.* 2008;117(1):43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Ranchoux B., Nadeau V., Bourgeois A., Provencher S., Tremblay É., Omura J., Coté N., Abu-Alhayja'a R., Dumais V., Nachbar R.T., Tastet L., Dahou A., Breuils-Bonnet S., Marette A., Pibarot P., Dupuis J., Paulin R., Boucherat O., Archer S.L., Bonnet S., Potus F. Metabolic Syndrome Exacerbates Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Circulation Research.* 2019;125(4):449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555.
31. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V., Melenovsky V., Borlaug B.A. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2017;136:6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
32. Hieda M., Sarma S., Hearon C.M.Jr., Dias K.A., Martinez J., Samels M., Everding B., Palmer D., Livingston S., Morris M., Howden E., Levine B.D. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-b heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2020;141(2):115-123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
33. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263-71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
34. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M., Koeppe K.E., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Borlaug B.A. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):136-148. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.
35. Sabbatini A.R., Kararigas G. Menopause-related estrogen

decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1074–82. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049.

36. Assad T.R., Hemnes A.R., Larkin E.K., Glazer A.M., Xu M., Wells Q.S., Farber-Eger E.H., Sheng Q., Shyr Y., Harrell F.E., Newman J.H., Brittain E.L. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-2536. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.

37. Caravita S., Faini A., Deboeck G., Bondue A., Naeije R., Parati G., Vachiéry J.L. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):754-762. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.011.

38. Vachiéry J.L., Tedford R.J., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M., Coghlan G., Chazova I., De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897.2018.

39. Charalampopoulos A., Howard L.S., Tzoulaki I., Gin-Sing W., Grapsa J., Wilkins M.R., Davies R.J., Nihoyannopoulos P., Connolly S.B., Gibbs J.S. Response to pulmonary arterial hypertension drug therapies in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular risk factors. *Pulm Circ*. 2014;4(4):669-78. doi: 10.1086/678512.

40. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7:367-77.

41. Ussavarungsi K., Thomas C.S., Burger C.D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J*. 2017;11(6):721-726. doi: 10.1111/crj.12406.

42. Edmonston D.L., Parikh K.S., Rajagopal S., Shaw L.K., Abraham D., Grabner A., Sparks M.A., Wolf M. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(5):713-724. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.027.

43. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C., Archer S., Fagan K., Hassoun P.M., Hill N.S., Humbert M., Kawut S.M., Krowka M., Michelakis E., Morrell N.W., Stenmark K., Tuder

R.M., Newman J.; ATS Committee on Pulmonary Hypertension Phenotypes. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST.

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

45. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41(01):217-223. doi: 10.1183/09031936.00074312.

46. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M., Heinzl H., Lang M.B., Sadushi R., Skoro-Sajer N., Lang I.M. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1096-103. doi: 10.1183/09031936.00089610.

47. Jacobs W., Konings T.C., Heymans M.W., Boonstra A., Bogaard H.J., van Rossum A.C., Vonk Noordegraaf A. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):422-30. doi: 10.1183/09031936.00202814.

48. Richter S.E., Roberts K.E., Preston I.R., Hill N.S. A simple derived prediction score for the identification of an elevated pulmonary artery wedge pressure using precatheterization clinical data in patients referred to a Pulmonary Hypertension center. *Chest*. 2016;149:1261-8. doi: 10.1378/chest.15-0819.

49. Sugimoto T., Bandera F., Generati G., Alfonzetti E., Barletta M., Losito M., Labate V., Rovida M., Caracciolo M., Pappone C., Ciconte G., Guazzi M. Left atrial dynamics during exercise in mitral regurgitation of primary and secondary origin: pathophysiological insights by exercise echocardiography combined with gas exchange analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):25-40. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.031.

REFERENCES

1. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903-75. doi: 10.1183/13993003.01032-2015.

2. Martyniuk TV. Pulmonary hypertension in left heart diseases. In *Pulmonary hypertension*. Avdeev S.N., editors. 2nd ed. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. p. 290-319 (In Russian)

3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., Gardner R.S., Baumbach A., Böhm M., Burri H., Butler J., Čelutkienė J., Chioncel O., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Crespo-Leiro M.G., Farmakis D., Gilard M., Heymans S., Hoes A.W., Jaarsma T., Jankowska E.A., Lainscak M., Lam C.S.P., Lyon A.R., McMurray J.J.V., Mebazaa A., Mindham R., Muneretto C., Francesco Piepoli M., Price S., Rosano G.M.C., Ruschitzka F., Kathrine Skibellund A.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk Noordegraaf A., Vachiéry J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942-54. doi: 10.1093/eurheartj/ehv512.

5. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eurasian heart journal*. 2020;1:78-122. doi:10.24411/2076-4766-2020-10002. (In Russian)

6. Legochnaya gipertenziya, v tom chisle khronicheskaya tromboembolicheskaya legochnaya gipertenziya. *Klinicheskie rekomendatsii* 2020. Available at: https://scardio.ru/content/Guidelines/2020/Clinic_rekom_LG.pdf (accessed 16.02.2021) (In Russian)

7. Hoeper M.M., Ghofrani H.A., Grünig E., Klose H., Olschewski H., Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(5):73-84. doi: 10.3238/arztebl.2017.0073.

8. Damy T., Goode K.M., Kallvikbacka-Bennett A., Lewinter C., Hobkirk J., Nikitin N.P., Dubois-Randé J.L., Hittinger L., Clark A.L., Cleland J.G. Determinants and prognostic value of pulmonary arterial pressure in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2010;31(18):2280-90. doi: 10.1093/eurheartj/ehq245.

9. Bursi F., McNallan S.M., Redfield M.M., Nkomo V.T., Lam C.S., Weston S.A., Jiang R., Roger V.L. Pulmonary pressures and death in heart failure: a community study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(3):222-31. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.076.

10. Mehra P., Mehta V., Sukhija R., Sinha A.K., Gupta M., Girish M.P., Aronow W.S. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci*. 2019;15(1):262-273. doi: 10.5114/aoms.2017.68938.

11. Teplova Yu.E., Lyapina I.N., Shaleva V.A., Kuzmina O.K., Evtushenko A.V., Barbarash O.L. "Portrait" of patients with pulmonary hypertension, associated with mitral valve diseases before cardiac surgery. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021;10(2S):83-88. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2021-10-2S-83-88.

12. Reddy Y., El-Sabbagh A., Nishimura R. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiol* 2018; 3:453–454. doi: 10.1001/jamacardio.2018.0318.
13. Alamri A.K., Ma C.L., Ryan J.J. Left heart disease-related pulmonary hypertension. *Cardiol Clin*. 2022;40(1):69-76. doi: 10.1016/j.ccl.2021.08.007.
14. Macera F., Vachiéry J.L. Management of pulmonary hypertension in left heart disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J*. 2021;17(2):115-123. doi: 10.14797/RKQN5397.
15. Shah S.J., Borlaug B.A., Kitzman D.W., McCulloch A.D., Blaxall B.C., Agarwal R., Chirinos J.A., Collins S., Deo R.C., Gladwin M.T., Granzier H., Hummel S.L., Kass D.A., Redfield M.M., Sam F., Wang T.J., Desvigne-Nickens P., Adhikari B.B. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction: national heart, lung, and blood institute working group summary. *Circulation*. 2020;141(12):1001-1026. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.041886.
16. Miller W.L., Grill D.E., Borlaug B.A. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):290-299. doi: 10.1016/j.jchf.2013.05.001.
17. Vanderpool R.R., Saul M., Nouraei M., Gladwin M.T., Simon M.A. 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.
18. Gerges M., Gerges C., Pistritto A.M., Lang M.B., Trip P., Jakowitsch J., Binder T., Lang I.M. Pulmonary hypertension in heart failure: epidemiology, right ventricular function, and survival. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(10):1234-46. doi: 10.1164/rccm.201503-0529OC.
19. Robbins I.M., Newman J.H., Johnson R.F., Hemnes A.R., Fremont R.D., Piana R.N., Zhao D.X., Byrne D.W. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension. *Chest*. 2009;136(1):31-36. doi: 10.1378/chest.08-2008.
20. Thenappan T., Shah S.J., Gomberg-Maitland M., Collander B., Vallakati A., Shroff P., Rich S. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4(3):257-65. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.110.958801.
21. Fayyaz A.U., Edwards W.D., Maleszewski J.J., Konik E.A., DuBrock H.M., Borlaug B.A., Frantz R.P., Jenkins S.M., Redfield M.M. Global pulmonary vascular remodeling in pulmonary hypertension associated with heart failure and preserved or reduced ejection fraction. *Circulation*. 2018;137(17):1796-1810. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031608.
22. Charalampopoulos A., Lewis R., Hickey P., Durrington C., Elliot C., Condliffe R., Sabroe I., Kiely D.G. Pathophysiology and diagnosis of pulmonary hypertension due to left heart disease. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:174. doi: 10.3389/fmed.2018.00174.
23. Nguyen Q.T., Nsaibia M.J., Sirois M.G., Calderone A., Tardif J.C., Fen Shi Y., Ruiz M., Daneault C., Gagnon L., Groulx B., Laurin P., Dupuis J. PBI-4050 reduces pulmonary hypertension, lung fibrosis, and right ventricular dysfunction in heart failure. *Cardiovasc Res*. 2020;116(1):171-182. doi: 10.1093/cvr/cvz034.
24. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(13):1718-1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
25. Bosch L., Lam C.S.P., Gong L., Chan S.P., Sim D., Yeo D., Jaufeerally F., Leong K.T.G., Ong H.Y., Ng T.P., Richards A.M., Arslan F., Ling L.H. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664-1671. doi: 10.1002/ejhf.873.
26. Rommel K.P., von Roeder M., Oberueck C., Latuscynski K., Besler C., Blazek S., Stiermaier T., Fengler K., Adams V., Sandri M., Linke A., Schuler G., Thiele H., Lurz P. Load-independent systolic and diastolic right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction as assessed by resting and handgrip exercise pressure-volume loops. *Circ Heart Fail*. 2018;11(2):e004121. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004121.
27. Andersen M.J., Hwang S.J., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Fetterly K., Borlaug B.A. Enhanced pulmonary vasodilator reserve and abnormal right ventricular: pulmonary artery coupling in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2015;8(3):542-50. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.002114.
28. Guazzi M., Dixon D., Labate V., Beussink-Nelson L., Bandera F., Cuttica M.J., Shah S.J. RV contractile function and its coupling to pulmonary circulation in heart failure with preserved ejection fraction: stratification of clinical phenotypes and outcomes. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(10 Pt B):1211-1221. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.12.024.
29. van Heerebeek L., Hamdani N., Handoko M.L., Falcao-Pires I., Musters R.J., Kupreishvili K., Ijsselmuiden A.J., Schalkwijk C.G., Bronzwaer J.G., Diamant M., Borbély A., van der Velden J., Stienen G.J., Laarman G.J., Niessen H.W., Paulus W.J. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117(1):43-51. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.728550.
30. Ranchoux B., Nadeau V., Bourgeois A., Provencher S., Tremblay É., Omura J., Côté N., Abu-Alhayja'a R., Dumais V., Nachbar R.T., Tastet L., Dahou A., Breuils-Bonnet S., Murette A., Pibarot P., Dupuis J., Paulin R., Bouchérat O., Archer S.L., Bonnet S., Potus F. Metabolic Syndrome Exacerbates Pulmonary Hypertension due to Left Heart Disease. *Circulation Research*. 2019;125(4):449-466. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.314555.
31. Obokata M., Reddy Y.N.V., Pislaru S.V., Melenovsky V., Borlaug B.A. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2017;136:6–19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
32. Hieda M., Sarma S., Hearon C.M.Jr., Dias K.A., Martinez J., Samels M., Everding B., Palmer D., Livingston S., Morris M., Howden E., Levine B.D. Increased myocardial stiffness in patients with high-risk left ventricular hypertrophy: the hallmark of stage-b heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2020;141(2):115-123. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040332.
33. Paulus W.J., Tschope C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:263–71. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.
34. Reddy Y.N.V., Andersen M.J., Obokata M., Koeppe K.E., Kane G.C., Melenovsky V., Olson T.P., Borlaug B.A. Arterial stiffening with exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(2):136-148. doi: 10.1016/j.jacc.2017.05.029.
35. Sabbatini A.R., Kararigas G. Menopause-related estrogen decrease and the pathogenesis of HFpEF: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1074–82. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.049.
36. Assad T.R., Hemnes A.R., Larkin E.K., Glazer A.M., Xu M., Wells Q.S., Farber-Eger E.H., Sheng Q., Shyr Y., Harrell F.E., Newman J.H., Brittain E.L. Clinical and biological insights into combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2525-2536. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.942.
37. Caravita S., Faini A., Deboeck G., Bondue A., Naeije R., Parati G., Vachiéry J.L. Pulmonary hypertension and ventilation during exercise: Role of the pre-capillary component. *J Heart Lung Transplant*. 2017;36(7):754-762. doi: 10.1016/j.healun.2016.12.011.

38. Vachiéry J.L., Tedford R.J., Rosenkranz S., Palazzini M., Lang I., Guazzi M., Coghlan G., Chazova I., De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019;53(1):1801897. doi: 10.1183/13993003.01897-2018.
39. Charalampopoulos A., Howard L.S., Tzoulaki I., Gin-Sing W., Grapsa J., Wilkins M.R., Davies R.J., Nihoyannopoulos P., Connolly S.B., Gibbs J.S. Response to pulmonary arterial hypertension drug therapies in patients with pulmonary arterial hypertension and cardiovascular risk factors. *Pulm Circ*. 2014;4(4):669-78. doi: 10.1086/678512.
40. Guazzi M. Pulmonary hypertension in heart failure preserved ejection fraction: prevalence, pathophysiology, and clinical perspectives. *Circ Heart Fail*. 2014;7:367-77.
41. Ussavarungsi K., Thomas C.S., Burger C.D. Prevalence of metabolic syndrome in patients with pulmonary hypertension. *Clin Respir J*. 2017;11(6):721-726. doi: 10.1111/crj.12406.
42. Edmonston D.L., Parikh K.S., Rajagopal S., Shaw L.K., Abraham D., Grabner A., Sparks M.A., Wolf M. Pulmonary hypertension subtypes and mortality in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020;75(5):713-724. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.027.
43. Dweik R.A., Rounds S., Erzurum S.C., Archer S., Fagan K., Hassoun P.M., Hill N.S., Humbert M., Kawut S.M., Krowka M., Michelakis E., Morrell N.W., Stenmark K., Tuder R.M., Newman J.; ATS Committee on Pulmonary Hypertension Phenotypes. An official American Thoracic Society Statement: pulmonary hypertension phenotypes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):345-55. doi: 10.1164/rccm.201311-1954ST.
44. Aleevskaya A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynyuk T.V. Problematic aspects of pulmonary hypertension due to left heart disease: focus on combined postcapillary and precapillary pulmonary hypertension. *Therapeutic Archive*. 2020;92(9):54-62. (In Russian) doi: 10.26442/00403660.2020.09.000450
45. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013;41(01):217-223. doi: 10.1183/09031936.00074312.
46. Bonderman D., Wexberg P., Martischinig A.M., Heinzl H., Lang M.B., Sadushi R., Skoro-Sajer N., Lang I.M. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1096-103. doi: 10.1183/09031936.00089610.
47. Jacobs W., Konings T.C., Heymans M.W., Boonstra A., Bogaard H.J., van Rossum A.C., Vonk Noordegraaf A. Noninvasive identification of left-sided heart failure in a population suspected of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;46(2):422-30. doi: 10.1183/09031936.00202814.
48. Richter S.E., Roberts K.E., Preston I.R., Hill N.S. A simple derived prediction score for the identification of an elevated pulmonary artery wedge pressure using precatheterization clinical data in patients referred to a Pulmonary Hypertension center. *Chest*. 2016;149:1261-8. doi: 10.1378/chest.15-0819.
49. Sugimoto T., Bandera F., Generati G., Alfonzetti E., Barletta M., Losito M., Labate V., Rovida M., Caracciolo M., Pappone C., Ciconte G., Guazzi M. Left atrial dynamics during exercise in mitral regurgitation of primary and secondary origin: pathophysiological insights by exercise echocardiography combined with gas exchange analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;13(1 Pt 1):25-40. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.12.031.

Для цитирования: Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Мартынюк 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): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129

To cite: Lyapina I.N., Teplova Yu.E., Martynyuk T.V. 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): 118-129. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129