

# Роль артериовенозной фистулы в формировании легочной гипертензии у пациентов на заместительной почечной терапии

## Обзор литературы

**Р.Т. Исхаков<sup>1,2</sup>, Е.М. Зельтень-Абрамов<sup>1,2</sup>, Н.Г. Потешкина<sup>1</sup>, Н.И. Белавина<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра общей терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ  
117997 Москва, ул. Островитянова, 1, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ "ГКБ № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы"  
123182 Москва, ул. Пехотная, д. 3/2, Россия

## The role of arterio-venous fistula in formation of pulmonary hypertension in patients on renal replacement therapy

### A Review

**R.T. Ishakov<sup>1,2</sup>, E.M. Zeltyn-Abramov<sup>1,2</sup>, N.G. Potheshkina<sup>1</sup>, N.I. Belavina<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Chair of Therapy Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),  
Ostrovitianov Str. 1, 117997, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Moscow City Hospital 52, 3/2 Pekhotnaya Str., 123182, Moscow, Russian Federation

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, артериовенозная фистула, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, заместительная почечная терапия

### Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) представляет собой сложный патофизиологический и клинический феномен, характеризующийся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ДЛА). Рост ДЛА может привести к необратимым структурным изменениям легочного сосудистого русла. Клиническим проявлением патоморфологических изменений является формирование тяжелой, часто необратимой, правожелудочковой недостаточности. ЛГ широко распространена среди пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП), в том числе, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), являясь независимым предиктором летальности и сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции. Патогенетические механизмы формирования ЛГ у пациентов на ЗПТ многообразны и остаются предметом дискуссии. В ряде случаев в качестве причины формирования ЛГ выступают заболевания, коморбидные диализ-потребной ХБП или непосредственно приведшие к ее развитию. Однако в настоящее время внимание экспертов сосредоточено на изучении нейрогуморальных и гемодинамических паттернов развития ЛГ, связанных как с особенностями патоморфоза ХБП, так и с воздействием функционирующей артериовенозной фистулы (АВФ) на центральную гемодинамику. Уточнение гемодинамических аспектов формирования ЛГ у пациентов с АВФ и выработка доказательных лечебных и обсервационных стратегий невозможны без дальнейшего определения влияния АВФ *per se* на сердечно-сосудистую систему конкретного пациента. Диагностический подход к оценке вероятных клинических сценариев включает

Адрес для переписки: Евгений Мартынович Зельтень-Абрамов  
e-mail: ezelty@mail.ru

Corresponding author: Evgeni M.M. Zeltyn-Abramov  
e-mail: ezelty@mail.ru

в себя этапное эхо-кардиографическое наблюдение, катетеризацию правых отделов сердца, пробу временной окклюзии АВФ. Все диагностические маневры следует проводить с учетом закономерных колебаний волемического статуса пациента, находящегося на программном гемодиализе. Корректная методологическая оценка вклада АВФ в формирование ЛГ позволит сформулировать конкретные лечебные стратегии в диапазоне от реконструкции сосудистого доступа до смены вида ЗПТ.

### Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a complex pathophysiological and clinical phenomenon characterized by a progressive rise of the pulmonary artery pressure (PAP). The rise of PAP may lead to irreversible structural alterations in pulmonary vascular bed. The clinical manifestation of these alterations is severe, often irreversible, right ventricular failure. PH is widespread among patients suffering from advanced stages of chronic kidney disease (CKD), including those who receive renal replacement therapy (RRT). PH is an independent predictor of lethal outcomes and cardiovascular complications in the above-mentioned patient's population. Pathogenetic mechanisms of PH formation in patients on RRT are multiple and still are the subject of discussion. In some cases PH formation is directly associated with a variety of diseases, which are comorbid to dialysis-dependent CKD or actually cause CKD itself.

However, at the present time, the attention of the expert community is focused on the neurohumoral and hemodynamic patterns of PH formation connected both with specific features of CKD pathomorphosis and the impact of working arterio-venous fistula (AVF) on central hemodynamics. Updating hemodynamic aspects of PH formation in the patients with working AVF and elaborating evidence-based treatment and observational strategies are impossible without further identification of AVF influence *per se* on cardiovascular system of a given patient. The diagnostic approach to the evaluation of possible clinical scenarios includes serial echocardiographic examinations, right heart catheterization and the test of temporary AVF occlusion. All diagnostic manoeuvres must be provided by taking into account regular fluctuations of volume status of patient on long-term hemodialysis. The proper methodological evaluation of AVF's impact on PH formation will allow defining concrete treatment strategies in the range of vascular access reconstruction to change of RRT modality.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, артериовенозная фистула, сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом, заместительная почечная терапия

### Список сокращений:

АВФ	– артериовенозная фистула	СВ	– сердечный выброс
АТП	– аллотрансплантация трупной почки	СИ	– сердечный индекс
АВФ КМП	– АВФ-индуцированная кардиомиопатия	ССС	– системное сосудистое сопротивление
АД	– артериальное давление	СДЛА	– систолическое давление в легочной артерии
ДЛА	– давление в легочной артерии	СНВСВ	– сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом
ДЗЛА	– давление заклинивания легочной артерии	УОлж	– ударный объем левого желудочка
ДДЛЖ	– диастолическая дисфункция левого желудочка	УОф	– ударный объем фистулы
ЗПТ	– заместительная почечная терапия	ХБП	– хроническая болезнь почек
ЗСН	– застойная сердечная недостаточность	ХПН	– хроническая почечная недостаточность
КПОС	– катетеризация правых отделов сердца	ХТЭЛА	– хроническая тромбоэмболия легочной артерии
КФР	– кардиофистульная рециркуляция	ЦГД	– центральная гемодинамика
ЛГ	– легочная гипертензия	ЭД	– эндотелиальная дисфункция
ЛЖ	– левый желудочек	ЭХОКГ	– эхокардиография
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление	VTR <sub>макс</sub>	– максимальная скорость струи трикуспидальной регургитации
НПВ	– нижняя полая вена	PGTR <sub>макс</sub>	– максимальный градиент трикуспидальной регургитации
ПГД	– программный гемодиализ		
ПЖ	– правый желудочек		
ПП	– правое предсердие		
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система		

### Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) широко распространена среди пациентов с продвинутыми стадиями хронической болезни почек (ХБП), в том числе,

получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), являясь независимым предиктором летальности и сердечно-сосудистых осложнений в данной популяции [1, 2, 3]. ЛГ у пациентов на ЗПТ представляет собой одну из практически крайне важных

проблем кардиоренальных взаимодействий, однако патогенетические механизмы ее формирования многообразны и остаются предметом дискуссии.

### Легочная гипертензия – современное состояние вопроса, классификация, диагностические критерии

Легочная гипертензия (ЛГ) – сложный патофизиологический феномен, характеризующийся прогрессирующим повышением давления в легочной артерии (ЛА). Прогрессирующий рост ЛА может привести к необратимым последствиям в виде структурной перестройки стенок легочных сосудов с последующим фиброзом интимы и мышечной оболочки, пролиферации внеклеточного матрикса в адвентиции и пристеночному тромбозу [4]. Клиническим проявлением описанных патоморфологических изменений является формирование тяжелой правожелудочковой недостаточности. Характерные клинические стигмы последней: одышка при минимальных физических нагрузках и в покое, застой по большому кругу кровообращения с развитием периферических отеков, асцита, анasarки, кардиального фиброза печени и прогрессирующей почечной

недостаточности по механизму кардиоренального синдрома II типа [5, 6, 7]. В этом свете понимание основных звеньев патогенеза ЛГ как самостоятельного заболевания или осложнения ряда других нозологий, выработка подходов к диагностике и оптимальному лечению ЛГ имеет большой исследовательский и клинический потенциал.

С начала 1970-х годов ЛГ как мультикаузальная и междисциплинарная проблема является предметом пристального изучения. В 1973 г. в Женеве под эгидой ВОЗ прошла первая международная конференция по ЛГ, на которой была предложена классификация ЛГ, согласно которой выделялись всего 2 группы: первичная ЛГ (неустановленной этиологии) и вторичная (в случае установления причин или факторов риска) [8]. Спустя 25 лет в Эвиане на второй международной конференции была представлена новая клиническая классификация, включающая в себя пять различных групп [9]. Претерпев ряд изменений, она легла в основу ныне действующей классификации ЛГ, утвержденной в Руководстве по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) от 2015 г. [10] (Рис. 1).

<p><b>Легочная артериальная гипертензия (группа 1)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– идиопатическая</li> <li>– наследственная</li> <li>– лекарственная и токсин-индуцированная</li> <li>– ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца</li> <li>– ВИЧ-инфекцией</li> </ul> <p><b>группа 1'</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ВОБЛ</li> </ul>	<p><b>Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии (группа 3)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ХОБЛ</li> <li>– ИЗЛ</li> <li>– синдромы альвеолярной гиповентиляции</li> </ul>
<p><b>Легочная гипертензия вследствие заболеваний левых отделов сердца (группа 2)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– систолическая/диастолическая дисфункция ЛЖ</li> <li>– клапанные дисфункция</li> </ul>	<p><b>Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ХТЭЛГ</li> <li>– обструкция легочного кровотока опухолевого или воспалительного генеза</li> </ul>
	<p><b>Легочная гипертензия с неясной идиомногофакторной природой (группа 5)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гематологические заболевания</li> <li>– системные нарушения (саркоидоз, гистиоцитоз)</li> <li>– метаболические нарушения (болезни накопления)</li> <li>– другие заболевания (в том числе ХБП продвинутых стадий, в т. ч. диализ-потребная)</li> </ul>

Рис. 1. Упрощенная современная клиническая классификация легочной гипертензии

ХОБЛ, хроническая обструктивная болезнь легких; ХТЭЛГ, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ВИЧ, вирус иммунодефицита человека; ИЗЛ, интерстициальные заболевания легких; ЛАГ, легочная артериальная гипертензия; ВОБЛ, вено-окклюзивная болезнь легких; ХБП, хроническая болезнь почек.

Fig. 1. A simplified form of the modern classification of pulmonary hypertension

COPD, Chronic obstructive lung disease; CTEPH, chronic thromboembolic pulmonary hypertension; HIV, human immunodeficiency virus; ILD, interstitial lung disease; PAH, pulmonary arterial hypertension; PVOD, pulmonary veno-occlusive disease; CKD, chronic kidney disease.

Примечательно, что в 2008 г. впервые к 5 группе (с неясной или многофакторной этиологией) были отнесены пациенты с хронической почечной недостаточностью (ХПН), в том числе, получающие лечение программным гемодиализом (ПГД) [11].

В клинической практике основным неинвазивным методом диагностики ЛГ является трансторакальная эхокардиография (Эхо-КГ), с помощью которой проводится оценка систолического давления в легочной артерии (СДЛА). В отсутствии стеноза легочного клапана и обструкции выносящего тракта правого желудочка (ПЖ), систолическое давление в ПЖ приблизительно равно СДЛА. Методом постоянно-волновой доплерографии определяется пиковая скорость струи трикуспидальной регургитации ( $V_{TR\text{ макс}}$ ), используя модифицированное уравнение Бернулли, рассчитывается максимальный систолический градиент давления между ПЖ и правым предсердием (ПП):  $PG_{TR\text{ макс}} = 4 \times V_{TR\text{ макс}}^2$  [12, 13].

Существуют некоторые малозначительные разногласия по поводу того, какие значения  $V_{TR\text{ макс}}$  и  $PG_{TR\text{ макс}}$  считать верхней границей нормы. В последних рекомендациях Американского Общества Эхокардиографии по эхокардиографической оценке правых отделов сердца у взрослых в качестве нормы предлагаются значения  $V_{TR\text{ макс}}$  и  $PG_{TR\text{ макс}}$  в диапазоне 2,8-2,9 м/с и 35-36 мм рт.ст. соответственно [14]. Согласно действующим рекомендациям ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 года вероятность ЛГ у пациента считается высокой, если  $V_{TR\text{ макс}}$  находится в диапазоне 2,9-3,4 м/с и сочетается другими Эхо-КГ признаками ЛГ, или превышает значение 3,4 м/с без таковых. [10]. Для определения величины СДЛА к  $PG_{TR\text{ макс}}$  прибавляется величина давления в ПП. Давление в ПП определяется, исходя из диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее способности реагировать на вдох, в случае отсутствия возможности визуализации НПВ, давление в ПП принято считать равным 8 мм рт.ст. [14]. Таким образом, диагноз ЛГ считается высоко вероятным при СДЛА, превышающим 40-50 мм рт.ст. Однако в повседневной клинической практике, в большинстве эхокардиографических лабораторий мира верхней границей нормы СДЛА полагается 35 мм рт.ст.

Результаты Эхо-КГ-исследования в совокупности с клиническим контекстом определяют показания к проведению катетеризации правых отделов сердца (КПОС) с целью окончательной верификации ЛГ.

КПОС является общепризнанным "золотым стандартом" диагностики ЛГ [15-18]. Со времени первой публикации, посвященной прямому измерению ключевых параметров центральной гемодинамики (ЦГА), прошло около 50 лет [19]. В настоящее время метод по-прежнему является незаменимым диагностическим инструментом объективизации ЛГ и возможных патогенетических механизмов ее формирования. КПОС стандартным "плавающим" ка-

тетером Сван-Ганца позволяет измерить давление в ПП и ПЖ, давление заклинивания легочной артерии (ДЗА) – показатель, отражающий актуальное давление наполнения ЛЖ, сердечный выброс (СВ) и сатурацию смешанной венозной крови (в легочной артерии) –  $SvO_2$ . Исходя из полученных данных, определяются расчетные гемодинамические параметры, включающие в себя легочное сосудистое сопротивление (ЛСС), системное сосудистое сопротивление (ССС), среднее давление в легочной артерии (ДЛА<sub>ср</sub>) и, при необходимости, ряд других показателей [18]. Таким образом формируется индивидуальный гемодинамический профиль пациента, позволяющий ориентироваться в механизме формирования ЛГ и динамически оценивать эффективность проводимого лечения [20]. Однако при всех несомненных достоинствах КПОС имеет ряд особенностей, ограничивающих ее применение в качестве диагностического инструмента первого выбора. В частности, процедура катетеризации правых отделов может сопровождаться рядом осложнений, связанных с пункцией центральной вены, продвижением катетера и его нахождением в правых отделах сердца, кроме того, врач-оператор и медицинский персонал должны иметь опыт проведения инвазивного мониторинга параметров ЦГА [14, 16, 18, 21-23]. В этой связи метод трансторакальной Эхо-КГ, обладая высокой диагностической эффективностью, имеет определенные преимущества с точки зрения безопасности пациента. Большой практический интерес представляют данные S. Greiner et al., обобщивших опыт сравнительной оценки результатов КПОС и Эхо-КГ у 15516 пациентов с точки зрения диагностики ЛГ [15]. По мнению авторов, неинвазивная диагностика ЛГ, основанная на определении СДЛА, имеет высокую диагностическую чувствительность (87%) и специфичность (79%). Такого же мнения придерживается и ряд других исследователей [14, 17, 24-26], подчеркивающих, что трансторакальное Эхо-КГ является методикой первой линии в диагностике ЛГ.

Тем не менее, критерием, позволяющим окончательно установить диагноз ЛГ, является повышение ДЛА<sub>ср</sub> > 25 мм рт.ст., определенное методом КПОС [17]. Нормальные показатели ДЛА<sub>ср</sub> в покое составляют от  $14 \pm 3$  до 20 мм рт.ст., пациенты, имеющие ДЛА<sub>ср</sub> в диапазоне от 21 до 24 мм рт.ст., относятся к группе риска по развитию ЛГ [17].

Современные представления о гемодинамических механизмах формирования ЛГ позволяют выделить два основных патогенетических варианта: прекапиллярная ЛГ и посткапиллярная ЛГ. Прекапиллярная ЛГ формируется вследствие препятствия кровотоку непосредственно в ЛА и ее ветвях, вплоть до артериол. Посткапиллярная ЛГ обусловлена пассивным увеличением давления в легочных венах со стороны левых отделов сердца вследствие систолической/диастолической дисфункции ЛЖ. Дан-

ные КПОС четко дифференцируют оба варианта: в случае прекапиллярной ЛГ  $\Delta\Delta\text{ср} \geq 25$  мм рт.ст. и  $\Delta\text{ЗЛА} \leq 15$  мм рт.ст.; при формировании посткапиллярной ЛГ  $\Delta\Delta\text{ср} \geq 25$  мм рт.ст. и  $\Delta\text{ЗЛА} \geq 15$  мм рт.ст. К прекапиллярной ЛГ относятся: ЛАГ (1-я группа), ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии (3-я группа), хроническая тромбоэмболическая ЛГ (4-я группа). К посткапиллярной относится ЛГ 2-ой группы клинической классификации – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца. Следует подчеркнуть, что гемодинамические механизмы формирования ЛГ 5-й группы, в том числе у пациентов с ХБП, получающих ЗПТ, считаются до конца не ясными [10].

### Легочная гипертензия у пациентов, получающих заместительную почечную терапию

ЛГ у пациентов, находящихся на ЗПТ, стала объектом пристального изучения в начале XXI века. В 2003 и 2005 гг. были опубликованы результаты исследования M.Yigla et al., свидетельствующие о неожиданно широком распространении ЛГ в диализной популяции [1, 3]. Интересно, что эти данные были отмечены на очередном международном конгрессе по диагностике и лечению ЛГ (Дана Пойнт, 2008 г.), тогда впервые к 5 группе ныне действующей классификации были отнесены пациенты на ПГД. В работах M.Yigla et al. анализировались результаты наблюдения над небольшими когортами пациентов, получающих лечение ПГД. Было установлено, что примерно у 40% имела место ЛГ, диагностированная методом трансторакальной Эхо-КГ. Результаты годичного наблюдения подтвердили предположение исследователей о том, что ЛГ является самостоятельным фактором риска летальных исходов и тяжелых кардиоваскулярных событий в диализной популяции. Были выдвинуты две основные гипотезы, которые могли бы объяснить столь большую частоту встречаемости ЛГ у пациентов на ПГД. Первая заключалась в очевидном преобладании вазоконстрикторов (эндотелин-1 и тромбоксан $\text{A}_2$ ) над вазодилататорами (оксид азота, простаглицлин), характерном для пациентов с продвинутыми стадиями ХБП, сопровождающимися трудно корригируемой азотемией. Вазоконстрикторные субстанции и, прежде всего, эндотелин-1, приводили к стойкому спазму легочного сосудистого русла. С определенного момента этот спазм становился необратимым, вызывая ремоделирование легочной артерии и ее ветвей вплоть до артериол. Таким образом формировался механизм развития стойкой и, часто не имеющей обратного развития, ЛГ. Однако по мере совершенствования диализных программ, позволяющих полностью контролировать азотемию, описанный дисбаланс удавалось ликвидировать у большинства пациентов, но распространенность ЛГ в диализной

популяции принципиально не снижалась. Вторая гипотеза, предложенная авторами, заключалась в том, что функционирование артериовенозной фистулы (АВФ) как доминирующего сосудистого доступа для ПГД, непосредственно влияет на ключевые параметры ЦГД, формируя предпосылки для развития ЛГ. Было отмечено, что постоянное повышение СВ и венозного возврата (преднагрузки) вследствие функционирования АВФ ассоциировалось с развитием стойкой ЛГ. Авторами предпринимались попытки временного закрытия АВФ, что приводило к снижению СВ [3]. Впоследствии те же исследователи продемонстрировали, что ЛГ у пациентов на ПГД является предиктором летальных исходов, не связанных с поражением собственно почек [2]. Частота встречаемости ЛГ в изучаемой популяции составила 40-50%. В более поздних работах, проведенных на больших выборках пациентов на ПГД, предсказательная ценность ЛГ в плане развития летальных исходов и сердечно-сосудистых катастроф была подтверждена другими исследователями [27]. По мере дальнейшего изучения влияния ЛГ на течение диализ-потребной ХБП были сформулированы новые методологические требования к проведению трансторакальной Эхо-КГ и, соответственно, к интерпретации ее результатов [28, 29, 30]. Было отмечено, что показатели СДЛА существенно колебались в зависимости от волеического статуса пациентов, находящихся на ПГД. В этой логике данные Эхо-КГ-исследования, проведенного перед диализной сессией, не могли считаться валидными для оценки истинной распространенности ЛГ в изучаемой популяции. Особенности диализной программы, комплаентность пациента в отношении диетических рекомендаций, сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, колебания сухого веса в совокупности могут привести к развитию гипергидратации перед сеансом ПГД. В сложившейся ситуации перегрузка сердца объемом меняет гемодинамический профиль конкретного пациента и является самостоятельной причиной overload-индуцированной персистирующей легочной гипертензии. Изучению этой проблемы посвящено одно из самых репрезентативных исследований, в которое вошло 288 пациентов на ПГД [28]. Полученные данные свидетельствовали, что при проведении Эхо-КГ-исследования через час после диализной сессии у 38% пациентов стойко регистрировалось СДЛА более 35 мм рт.ст., у 16% – более 45 мм рт.ст. В другом исследовании [31], также проведенном с поправкой на возможную преддиализную гипергидратацию, были получены несколько иные результаты: СДЛА более 35 мм рт.ст. было выявлено у 47% пациентов, а СДЛА более 45 мм рт.ст. – у 20%. Авторы исследования полагали, что определение степени ЛГ и оценку ее динамики необходимо проводить, опираясь на показатели  $VTR_{\text{макс}}$  и  $PGTR_{\text{макс}}$ , поскольку в диализной популяции диаметр НПВ

и способность реагировать на акт дыхания в большей степени отражает уровень волемии и напрямую зависит от степени гидратации конкретного пациента. Следует отметить, что диагностическая ценность показателей  $VTR_{\max}$  и  $PGTR_{\max}$  подчеркивается и в ныне действующих рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ [10]. Возвращаясь к работам Agarwal R. et al., необходимо подчеркнуть еще один аспект, имеющий стратегически важное значение: смертность пациентов с ЛГ более, чем в 2 раза превосходит таковую у пациентов без ЛГ и не зависела от колебаний волемического статуса. Эти данные, полученные на большой выборке пациентов, продемонстрировали независимую предсказательную ценность ЛГ как фактора высокого риска летальных исходов и явились веским основанием для дальнейших исследований.

Последующее развитие изучения ЛГ у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП получило в ряде публикаций итальянских исследователей [30, 32-34] в период 2011-2015 гг. Опираясь на накопленный другими авторами опыт, они сформулировали новое направление, "дорожную карту" [35] поиска основных звеньев патогенеза ЛГ. Были получены данные, свидетельствующие о наличии у пациентов с ЛГ эндотелиальной дисфункции (ЭД), обусловленной снижением NO-синтазы, приводящей к недостаточному синтезу оксида азота и росту концентрации сывороточного эндотелина. Прогрессирование ЭД заканчивается экстенсивным ростом клеток эндотелия, в ряде случаев приводящим к полной облитерации просвета легочных сосудов. Морфологическим субстратом тяжелой неконтролируемой ЭД является миоинтимальная пролиферация, концентрический и эксцентрический фиброз, ведущие к полной обструкции легочного сосудистого русла. С другой стороны, большое внимание авторы уделяли гемодинамической модели формирования ЛГ, делая акцент на повышении СВ у пациентов с не скорректированной анемией и функционирующей АВФ. При этом подчеркивалась роль повышения преднагрузки и развития диастолической дисфункции ЛЖ как важных звеньев патогенеза ЛГ в диализной популяции. По мере углубленного изучения патогенеза, клинической и эпидемиологической роли ЛГ в течении и прогнозе продвинутых стадий ХБП, все более очевидной становилась необходимость междисциплинарного взаимодействия разных специалистов. Этот запрос был сформулирован Di Lullo в статье с характерным названием: "Легочная гипертензия и правожелудочковая недостаточность при хронической болезни почек – новый вызов кардиологам и нефрологам 21 века". В контексте этого вызова, внимание специалистов привлекли публикации, выполненные в формате case report [36-41]. Анализировались случаи лигирования АВФ и после успешной аллотрансплантации трупной почки (АТП) [42-46]. Пациентов, включенных в исследования, объединяла

удовлетворительная функция аллографта, с одной стороны, и наличие сформированной ЛГ – с другой. Во всех ситуациях было принято решение о закрытии сосудистого доступа, поскольку отсутствовала необходимость в проведении ПГД. Лигирование АВФ привело к полному купированию клинико-инструментальных признаков ЛГ: нормализовалось СДЛА, разрешились явления правожелудочковой недостаточности, существенно улучшилось качество жизни. Подобные результаты были получены в репрезентативном проспективном исследовании Movilli E. et al, выполненном на большой выборке пациентов с АТП и находящихся на ПГД [47]. Авторы обратили внимание на уменьшение частоты встречаемости ЛГ в группе после успешной АТП по сравнению с пациентами, находящимися на ПГД. Влияние АТП на течение и прогноз ЛГ стало предметом дальнейшего изучения. По данным Ramasubbu K. et al., основанным на изучении Национальных регистров США и Канады, распространенность ЛГ среди пациентов после успешной АТП оказалась существенно меньше, чем среди получающих ПГД: 5-14% и 16-58% соответственно [31]. Аналогичные данные были получены при анализе Национальных регистров стран ближневосточного региона [37]. В фокусе внимания специалистов оказалась еще одна крайне важная дилемма: уменьшение частоты встречаемости ЛГ является следствием АТП как таковой или обусловлено закрытием АВФ?

Прогресс современной трансплантологии привел к формированию широкой популяции пациентов с адекватно функционирующим аллографтом, не нуждающихся в проведении других методов ЗПГ. Однако в подавляющем большинстве случаев АТП предшествовал определенный период времени, в течение которого осуществлялся ПГД через АВФ в качестве сосудистого доступа. Успешная АТП автоматически не приводила к закрытию сосудистого доступа в связи с рисками возврата диализ-потребной почечной недостаточности в силу целого ряда причин. С другой стороны, гладкое течение послеоперационного периода, стабильное функционирование аллографта, отсутствие консенсуса в отношении сроков и показаний к лигированию функционирующей, но "бесполезной" АВФ, привели к формированию субпопуляции пациентов с успешной АТП и действующим сосудистым доступом. Такое сочетание оказалось перспективной моделью для изучения влияния АТП на частоту встречаемости, прогноз и исходы ЛГ. В ретроспективном исследовании De Lima существенного влияния АТП на динамику ЛГ выявлено не было [48], однако последующие исследования Savage и Van Duijnhover продемонстрировали снижение частоты встречаемости ЛГ в посттрансплантационном периоде [49, 50]. Следует отметить, что авторы упомянутых исследований не анализировали особенности течения ЛГ как таковой, а рассматривали ее как одно из проявлений

сердечной недостаточности, наблюдаемой у ряда реципиентов. В репрезентативном ретроспективном исследовании Manca et al., проведенном на большой выборке пациентов, было отмечено статистически значимое снижение частоты встречаемости ЛГ после АТП [51]. Авторы связали полученные результаты не столько с нормализацией комплекса метаболических расстройств, сколько с лигированием АВФ. Manca et al. полагали, что для окончательного определения роли АВФ в формировании симптомокомплекса сердечной недостаточности и, следовательно, для решения вопроса о лигировании АВФ как лечебного вмешательства, необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований. Подобное исследование было опубликовано спустя три года [52]. Полученные результаты свидетельствовали в пользу негативного влияния функционирующей АВФ на ключевые параметры ЦГД, включая ЛГ. Аналогичные данные продемонстрированы в более поздней работе, посвященной целевому изучению динамики ЛГ после АТП [53].

Исследование, фокусированное на проблеме ЛГ, было проведено Vozbas et al. [54]. 42 пациентам до и после АТП проводились этапные Эхо-КГ исследования. Ключевым диагностическим и контрольным параметром были показатели СДЛА. Авторы продемонстрировали статистически значимое снижение СДЛА в ходе 53-х месячного наблюдения после АТП, однако частота встречаемости ЛГ осталась на прежнем уровне (17%). Опираясь на собственные данные и результаты целого ряда предыдущих исследований [44, 51, 52, 55, 56], авторы сделали вывод, что дальнейшее изучение проблемы ЛГ при любых вариантах ЗПТ требует проведения КПОС.

С этой точки зрения несомненный интерес представляет проспективное одноцентровое исследование REPPER на базе Боннского университета [57]. 62 пациентам, включенным в исследование, проводилась КПОС с определением ключевых параметров ЦГД. Авторы особо акцентировали внимание на показателях ДЛАСр и ДЗЛА. Полученные результаты оказались неожиданными для самих исследователей: была выявлена высокая интегральная частота встречаемости прекапиллярной ЛГ (13%), генез которой в изучаемой когорте пациентов остался неясным. Тем не менее, преимущественным гемодинамическим вариантом, независимо от стадии ХБП и потребности в ЗПТ, была посткапиллярная ЛГ. Несмотря на строго выверенный методический подход к инструментальной оценке гемодинамического профиля ЛГ, результаты REPPER оставили без ответа ряд важных для понимания изучаемой проблемы вопросов. Среди них: какова роль СВ, СИ и ССС в формировании ЛГ? Каковы возможные механизмы формирования пре- и посткапиллярной ЛГ в изучаемой группе пациентов? Какова роль функционирующей АВФ в патогенезе ЛГ? Кроме того, за рамками исследования остался анализ нозологий, которые

могли осложниться развитием не только ХБП продвинутой стадии, но прекапиллярной ЛГ как таковой (например, системные заболевания соединительной ткани) или явиться ее самостоятельной причиной (например, хроническая тромбоэмболия легочной артерии – ХТЭЛА).

В контексте поставленных вопросов был проведен ряд небольших по выборке исследований, посвященных дальнейшему изучению механизмов формирования ЛГ у пациентов с функционирующей АВФ [58-66]. Включение в обследование анализа таких показателей ЦГД как СВ, СИ, ССС (в случае возможности осуществления КПОС) позволило исследователям по-новому взглянуть на вероятные причины развития ЛГ. В частности, авторы упомянутых работ проявили интерес к более ранним исследованиям MacRae et al. [67, 68], в которых была сформулирована концепция АВФ-индуцированной сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом (СНВСВ), составной частью которой являлась ЛГ. Данные Raza et al., основанные на собственном опыте КПОС с последующим лигированием неиспользуемых АВФ и анализе результатов большого количества ранее проведенных исследований, заслуживают отдельного упоминания [69]. Авторам удалось добиться полного регресса клинико-инструментальных признаков ЛГ и, в более широком смысле, сердечной недостаточности после лигирования АВФ. Во всех описываемых клинических наблюдениях до лигирования АВФ был диагностирован симптомокомплекс СНВСВ. Эти данные на новом методическом уровне (проведение КПОС) свидетельствовали в пользу ранее опубликованных данных MacRae et al., касающихся возможных механизмов развития ЛГ у пациентов с функционирующей АВФ. Последующие исследования, проведенные на больших выборках пациентов и включающие в себя результаты КПОС, оценку гемодинамического профиля и объемного кровотока по АВФ, подтвердили зависимость ЛГ от наличия функционирующего сосудистого доступа и определили необходимость проведения дальнейших научных изысканий [46, 70-73].

#### **Ключевые аспекты влияния АВФ на системную гемодинамику и формирование легочной гипертензии**

В настоящее время АВФ является наиболее распространенным сосудистым доступом для проведения ПГД и используется примерно у 65% пациентов мировой диализной популяции [74]. Прошло более 50-ти лет с момента внедрения в клиническую практику результатов короткой (три страницы с рисунками) статьи Brescia, Cimino и Appel, предложивших новый концептуальный подход к обеспечению диализных пациентов надежным сосудистым доступом [75]. По мере прогресса медицинских тех-

нологий совершенствуются методы и хирургические подходы к формированию искусственных артериовенозных коммуникаций для обеспечения адекватного ПГД, в качестве альтернативного сосудистого доступа применяются тоннельные центральные венозные катетеры, однако нативная АВФ по-прежнему рекомендуется в качестве доступа первого выбора [75]. Главными аргументами этой рекомендации являются возможность продолжительного использования АВФ и низкая вероятность инфицирования. Однако АВФ не столь безопасна для пациента, как это может представляться на первый взгляд. Нормальная анатомия и физиология человека не подразумевает наличия в организме прямых сообщений между артериальным и венозным руслом. Формирование подобного рода коммуникаций как вследствие врожденных мальформаций и травм, так и в результате хирургического вмешательства, приводит к развитию ряда особенностей функционирования центральной и периферической гемодинамики, напрямую обусловленных шунтированием значительных объемов крови.

Изучение влияния АВФ на работу сердечно-сосудистой системы человека имеет историю более давнюю, чем заместительная почечная терапия. Первый документированный в научной медицинской литературе случай описания воздействия АВФ на ЦГД принадлежит американскому хирургу Н.М. Branham [76]. Автор был приглашен на консультацию в окружную тюрьму города Brunswick, штат Georgia, для осмотра 24-х летнего заключенного, ранее физически здорового молодого человека, получившего в ходе конфликта с надзирателями огнестрельное ранение левого бедра на 4,5 дюйма ниже паупартовой связки. При осмотре пациент задыхался, находился в положении ортопноэ, отмечалась выраженная тахикардия. Локально определялись характерные для формирования травматического артериовенозного свища шум и вибрация над областью ранения. Признаков активного кровотечения не было, однако состояние пациента было достаточно тяжелым. Branham пережал рукой травматическую АВФ, ориентируясь на зону максимальной выраженности шума и вибрации. Через несколько секунд было отмечено значительное снижение пульса (до 30-40 уд. в мин) и купирование явлений острой сердечной недостаточности. Впоследствии пациент был успешно прооперирован, явления сердечной недостаточности не рецидивировали. Описанный случай – первая документированная проба мануальной окклюзии АВФ с клинической оценкой эффективности данного маневра.

В конце 19 века ранения, подобные описанному Branham, встречались редко. Последующий трагический опыт двух Мировых войн привел к формированию устойчивого контингента пациентов с огнестрельными и осколочными ранениями, осложнившимися посттравматическими АВФ раз-

личных локализаций. Армейские хирурги обратили внимание на то, что у ранее здоровых, физически крепких мужчин, находящихся не на поле боя (т.е. не подвергающихся физическим и эмоциональным стрессам), часто развивается симптомокомплекс сердечной недостаточности (СН) в виде снижения толерантности к физическим нагрузкам, одышки, появления периферических отеков. После хирургической коррекции посттравматических АВФ симптоматика исчезала без дополнительного лечения. Для уточнения причин развития СН у неоперированных пациентов проводился комплекс обследований сердечно-сосудистой системы, включавший все доступные на тот период времени методики – от баллистокордиографии до катетеризации сердца с прямым измерением СВ методом Фика [77, 78]. В методическое обеспечение более поздних исследований вошла острая проба с временной окклюзией функционирующей АВФ манжетой тонометра [78]. Полученные результаты и сегодня представляются весьма актуальными для понимания гемодинамических последствий функционирования АВФ. Было установлено, что ключевыми параметрами ЦГД, кардинально меняющимися вследствие патологического шунтирования крови, оказались СВ и ССС. В ходе пробы с временной окклюзией АВФ отмечалось значительное снижение СВ и рост ССС, сопровождающиеся снижением ЧСС и, в ряде случаев, повышением АД. Таким образом, исследователи пришли к двум практически важным выводам: ведущую роль в патогенезе сердечной недостаточности при функционирующей АВФ играет стойкое повышение СВ, которое, в свою очередь обусловлено перманентным снижением ССС. Авторы упомянутых работ, решая узкие, на первый взгляд, задачи хирургического лечения посттравматических АВФ, остановились в шаге от формулировки концепции СНВСВ. За время, прошедшее с публикации данных Warren et al., сформировалась многотысячная популяция пациентов с искусственно созданными АВФ для проведения ПГД, а проблема СНВСВ оказалась предметом пристального междисциплинарного интереса в рамках понимания кардиоренальных взаимодействий.

Дальнейшее изучение гемодинамических эффектов АВФ развивалось по двум направлениям: влияние фистулы на параметры ЦГД и уточнение модели формирования СНВСВ в диализной популяции.

Реализация гемодинамических эффектов АВФ начинается уже на 7-10 день после ее формирования [49, 79]. Часть объема циркулирующей крови, минуя микроциркуляторное русло, шунтируется через АВФ из артериальной системы в венозную, приводя к стойкому повышению венозного возврата (преднагрузки). По закону Франка-Старлинга постоянное повышение преднагрузки, в свою очередь, обуславливает увеличение СВ и, как правило, тахикардию. Артерио-венозное шунтирование приводит к артериализации венозного сегмента кровообращения,



следствием чего является стойкое снижение ССС [80]. Снижение ССС, уменьшая постнагрузку, поддерживает механизм сохранения высокого СВ и приводит к усилению контрактильной способности миокарда. Ответная активация симпатической нервной системы создает следующую модель функционирования сердечно-сосудистой системы: сердце постоянно работает в гиперактивном режиме, независимо от реальных потребностей конкретного пациента. Такой мобилизационный режим функционирования гемодинамики может привести к запуску процессов ремоделирования миокарда в виде изменения его геометрии, гипертрофии и дилатации полостей, нарушения релаксации с последующим формированием диастолической дисфункции. Ответная активация гуморальных факторов, прежде всего рост концентрации предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, поддерживает высокий уровень периферической вазодилатации. Таким образом, снова замыкается круг: высокий СВ – низкая ССС – тахикардия [68, 81-83]. Представляется уместной аналогия с автомобильным двигателем, все время работающим на максимальных оборотах, даже если машина стоит на месте. Подобного рода затратная модель функционирования ЦГД может закончиться прогрессированием СН, если предпосылки для нее уже сложились перед формированием АВФ. Однако особенности гемодинамической модели функционирования АВФ сами по себе могут обусловить развитие в перспективе СН [84].

Понимание универсальных гемодинамических последствий формирования АВФ получило развитие в фундаментальных работах MacRae J., Amerling R., Basile C., Alkhouli M. [67, 68, 71, 85-87]. Базовым методическим подходом к объективизации негативного влияния АВФ на ключевые параметры ЦГД было изучение объемной скорости кровотока по сформированному доступу методом доплерографии в рамках цветового дуплексного сканирования АВФ. Исходя из полученных результатов проводился расчет кардиофистульной (кардиопульмональной) рециркуляции (КФР), представляющей собой соотношение ударного объема ЛЖ (УО<sub>лж</sub>) и ударного объема фистулы (УО<sub>ф</sub>), выраженное в процентах.

Таким образом объективизировалась та часть СВ, которая с каждым сердечным сокращением шунтировалась из общей системы циркуляции крови. Очевидно, что чем выше КФР, тем больший гемодинамический урон наносит АВФ, поскольку единственным компенсаторным механизмом является дальнейшее увеличение СВ.

Рост СВ не может быть бесконечным, с определенного момента компенсаторные резервы сердечно-сосудистой системы начинают истощаться, что приводит к развитию СН [67, 68, 71, 86, 87]. Интерпретация полученных данных привела к поляризации мнений в отношении роли АВФ как самостоятельной причины развития СН у пациентов

диализной популяции. Amerling R. и Ronco C. ввели термин "АВФ-обусловленная кардиальная токсичность", который впоследствии трансформировался в АВФ-индуцированную кардиомиопатию (АВФ КМП) [81]. Эти авторы полагали, что безальтернативными последствиями функционирования АВФ будут формирование дилатации полостей сердца, ЛГ, диастолическая дисфункция ЛЖ (ДЛЛЖ) и СНВСВ. Полностью противоположного мнения придерживались Basile C. et al., считавшие, что развитие АВФ КМП является редким осложнением высокопоточковых АВФ и никоим образом не может скомпрометировать АВФ как сосудистый доступ первого выбора для диализ-потребных пациентов [88]. Практическим результатом проведенных исследований стало использование КФР как объективного расчетного показателя, определяющего как риск развития АВФ КМП, так и показания к реконструкции/лигированию АВФ в случае ее развития.

В настоящее время критические значения КФР строго не определены. Одни авторы полагают, что риск развития АВФ КМП начинается с КФР > 25% [64, 68]. Результаты других исследований, опирающихся на данные динамического наблюдения пациентов до и после лигирования сосудистого доступа, свидетельствуют в пользу того, что негативные последствия для ЦГД начинаются в случае превышения порога КФР > 30% (собственные данные).

Подробное изучение гемодинамических последствий функционирования АВФ позволило уже на междисциплинарном уровне определить основной патофизиологический паттерн формирования АВФ КМП. В этой связи большой интерес представляет концепция СНВСВ, сформулированная в начале 2000-х годов [80, 89]. Авторы убедительно продемонстрировали, что целый ряд нозологий и патологических состояний может привести к формированию классической клинической картины застойной СН (ЗСН) при высоком СВ. Результаты исследований Anand I.S. и Mehta P.A. существенно расширили понимание врачебным сообществом симптомокомплекса ЗСН, поскольку в традиционном представлении она всегда ассоциировалась с низким или сохранным СВ. Патофизиологическим механизмом, лежащим в основе формирования СНВСВ является стойкое снижение ССС, т.е. постнагрузки. В этих обстоятельствах ключевым фактором, определяющим поддержание адекватного кровоснабжения органов и тканей, является сохранение системного артериального давления (АД). В этой логике компенсаторные реакции организма развиваются по двум направлениям: гемодинамическому и нейрогуморальному. Первое направление – безальтернативное повышение СВ, второе – активация симпатического звена нервной системы, запуск ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада (РААС) и ряд других нейрогуморальных реакций. С определенного момента, индивидуального для каждого

пациента, начинается трансформация компенсаторных механизмов в патологические, что в конечном счете приводит к развитию ЗСН. Авторы выделили две фундаментальные причины стойкого снижения ССС: артериовенозное шунтирование крови и периферическая вазодилатация [80, 89].

Таким образом, функционирующая АВФ создает серьезные гемодинамические предпосылки для развития СНВСВ. Вначале формируется т.н. статус высокого СВ, когда, в отсутствие клинических проявлений, инструментально определяется СВ > 8 л/мин и СИ > 3,9 л/мин/м кв. Статус высокого СВ характеризует особое состояние ЦГА, не имеет специфических клинических особенностей и может сохраняться неопределенно долго. Говорить о трансформации статуса высокого СВ в СНВСВ можно только в случае развития характерной симптоматики ЗСН. В статье Reddy et al., обобщающей 15-ти летний опыт КПОС у пациентов с СНВСВ (525 пациентов со статусом высокого СВ, из них 130 пациентов с СНВСВ – общее количество катетеризаций более 16462) АВФ как причина формирования данного симптомокомплекса, была диагностирована в 22% случаев. Остальные клинические ситуации распределялись между морбидным ожирением, заболеваниями легких, печени и системы кроветворения. Примечательно, что авторы исследования не включили в когорту изучаемых случаев тяжелую анемию и тиреотоксикоз, расценивая данные состояния как "слишком очевидные" причины формирования СНВСВ. Особый интерес представляют результаты данного исследования, касающиеся пациентов с функционирующими АВФ: в течение 5-ти летнего периода наблюдения общее количество летальных исходов в этой группе составило 58%. По мнению авторов, такие впечатляющие результаты обусловлены тяжелыми нарушениями ЦГА, выявленными при КПОС. У пациентов с СНВСВ и АВФ определялись высокие показатели ЛГ, ДЗЛА, стойкое снижение ССС. В течение 5-ти летнего наблюдения эти изменения прогрессировали, что, с точки зрения авторов, и обусловило такой высокий процент летальности [90]. В более поздней работе те же авторы анализировали долгосрочные последствия функционирования АВФ для сердечно-сосудистой системы пациентов диализной популяции [91]. Было установлено, что АВФ-индуцированная дилатация ПЖ в исходе ЛГ является независимым фактором риска летальных исходов. Похожие выводы были сделаны группой экспертов клиники Mayo, но уже на основании динамической эхокардиографической оценки состояния сердечно-сосудистой системы пациентов перед началом и в процессе проведения ПГА [92]. В двух крупных эпидемиологических исследованиях, включивших в себя более 3 тысяч пациентов на разных стадиях ХБП, ЛГ также независимо ассоциировалась с неблагоприятными исходами [93, 94].

## Заключение

Таким образом, ЛГ представляет собой широко распространенный, мощный, самостоятельный фактор риска, негативно влияющий на качество жизни и основные детерминанты прогноза пациентов, находящихся на ЗПТ. В ряде случаев причиной формирования ЛГ являются заболевания, коморбидные диализ-потребной ХБП или непосредственно приведшие к ее развитию (системные заболевания соединительной ткани и васкулиты, болезни органов кровообращения и дыхания, ХТЭЛА и др.). Современная патогенетическая терапия будет способствовать в том числе и купированию клинико-инструментальных проявлений ЛГ. Намного сложнее представляется выделение основных звеньев патогенеза и определение лечебных стратегий в тех случаях, когда формирование ЛГ у пациентов на ЗПТ не имеет четкой групповой принадлежности согласно действующим Рекомендациям по диагностике и лечению ЛГ. Анализ литературных данных свидетельствует, что в патогенезе обсуждаемого варианта ЛГ, помимо очевидной мультикаузальности, ключевую роль играют нейрогуморальные и гемодинамические феномены, присущие как ХБП продвинутой стадии, так и ЗПТ как таковой. В первом случае речь идет о прогрессирующем поражении сосудистого ложа легочной артерии и ее ветвей вследствие эндотелиальной дисфункции, уремической васкулопатии и внекостной кальцификации. Во втором случае следует учитывать не только влияние фоновых сердечно-сосудистых заболеваний и вклад колебаний волемического статуса в развитие ЛГ, но, что представляется критически важным, уникальное воздействие функционирующей АВФ на ключевые параметры центральной гемодинамики. В контексте изучаемых явлений, уточнение гемодинамических аспектов формирования ЛГ у пациентов с АВФ и выработка доказательных лечебных и наблюдательных стратегий невозможны без дальнейшего определения влияния АВФ *per se* на функционирование сердечно-сосудистой системы конкретного пациента. Диагностический подход к оценке вероятных клинических сценариев включает в себя этапное эхокардиографическое наблюдение, катетеризацию правых отделов сердца, пробу временной окклюзии АВФ. Все диагностические маневры следует проводить с учетом закономерных колебаний волемического статуса пациента, находящегося на программном гемодиализе. Корректная методологическая оценка вклада АВФ в формирование ЛГ позволит сформулировать конкретные лечебные стратегии в диапазоне от реконструкции сосудистого доступа до смены вида ЗПТ.

*Авторы не имеют конфликта интересов*

*The authors declare no conflict of interests*

## Список литературы

1. *Nakboul F., Yigla M., Gilman R. et al.* The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arteriovenous access. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1686-1692.
2. *Yigla M., Fruchter O., Abaronson D. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2009; 75:969-975.
3. *Yigla M., Nakboul F., Sabag A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease. *Chest* 2003; 123:1577-1582.
4. *Tuder R.M., Stacher E., Robinson J. et al.* Pathology of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2013; 34(4):639-650.
5. *Ronco C.* Cardiorenal and renocardiac syndromes: clinical disorders in search of a systematic definition. *Int J Artif Organs* 2008; 31:1-2.
6. *Ronco C., Di Lullo L.* Cardiorenal Syndrome in Western Countries: Epidemiology, Diagnosis and Management Approaches *Kidney Dis* 2016; 2:151-163.
7. *Scabbia E. V., Scabbia L.* The Cardio-renal Syndrome (CRS) *IJC Metabolic & Endocrine*, Vol. 9, 2015;1-4.
8. *Hatano S., Strasser T.* Primary Pulmonary Hypertension. Geneva: World Health Organization; 1975. p. 2012. Report on a WHO Meeting. October 15-17, 1973.
9. *Fishman A.P.* Clinical classification of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001; 22:385-91.
10. *Galiè N., Humbert M., Vachiery J-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Noordegraaf A.V., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez Sanchez M.A., Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh T., Pieper L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M.* ESC Scientific Document Group; 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT), *Eur Heart J* 2016; 37(1): 67-119.
11. *Simonneau G., Robbins I.M., Beghetti M. et al.* Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:43-54.
12. *Hatle L., Angelsen B.A., Tromsdal A.* Non-invasive estimation of pulmonary artery systolic pressure with Doppler ultrasound. *Br Heart J* 1981; 45(2):157-65.
13. *McQuillan B.M., Picard M.H., Leavitt M., Weyman A.E.* Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001; 104(23):2797-80.
14. *Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J., Hua L., Handschumacher M.D., Chandrasekaran K., Solomon S.D., Louie E.K., Schiller N.B.* Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010; 23:685-713.
15. *Greiner S., Jud A., Aurich M.* 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; 21;3(4):e001103.
16. *Guillinta P., Peterson K.L., Ben-Yehuda O.* Cardiac catheterization techniques in pulmonary hypertension. *Cardiol. Clin.* 2004; 22:401-405.
17. *Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al.* Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(Suppl):42-50.
18. *Oudiz R.J., Langleben D.* Cardiac catheterization in pulmonary arterial hypertension: An updated guide to proper use. *Adv. Pulm. Hypertens.* 2005; 4: 15-25.
19. *Swan H.J., Ganz W., Forrester J. et al.* Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283:447-451.
20. Легочная гипертензия С.Н. Авдеев и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 416 с.
21. *Legochnaya gipertenziya S.N. Avdeev i dr. M.: GEOTAR-Media, 2015. 416 s.*
22. *Davidson C.J., Bonow R.O.* Cardiac catheterization. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Vol. 1 Eds P. Libby, R.O. Bonow, D.L. Mann, D.P. Zipes. Philadelphia: Saunders, 2007. P. 439-463.
23. *Kelly C.R., Rabbani L.E.* Pulmonary-artery catheterization. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369:e35.
24. *Summerhill E.M., Baram M.* Principles of pulmonary artery catheterization in the critically ill. *Lung* 2005; 183:209-219.
25. *Farber H.W., Foreman A.J., Miller D.P. et al.* REVEAL Registry: correlation of right heart catheterization and echocardiography in patients with pulmonary arterial hypertension. *Congest Heart Fail.* 2011; 17:56-64.
26. *Fisher M.R., Forfia P.R., Chamera E. et al.* Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179:615-621.
27. *Yock P.G., Popp R.L.* Noninvasive estimation of right ventricular systolic pressure by Doppler ultrasound in patients with tricuspid regurgitation. *Circulation.* 1984; 70:657-662.
28. *Reque J., Quiroga B., Ruiz C. et al.* Pulmonary hypertension is an independent predictor of cardiovascular events and mortality in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2016; 21(4):321-326.
29. *Agarwal R.* Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3908-3914.
30. *Amin M., Fawzy A., Hamid M.A. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure: role of parathyroid hormone and pulmonary artery calcifications. *Chest* 2003; 124: 2093-2097.
31. *Fabbian F., Cantelli S., Molino C. et al.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. *Int J Nephrol* 2011; 28-34.
32. *Ramasubbu K., Deswal A., Herdejürgen C. et al.* A prospective echocardiographic evaluation of pulmonary hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States: prevalence and clinical significance. *Int J Gen Med* 2010; 3:279-286.
33. *Bolignano D., Lennartz S., Leonardis D. et al.* High esti-

mated pulmonary artery systolic pressure predicts adverse cardiovascular outcomes in stage 2-4 chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88:130-136.

33. *Di Lullo L., Floccari F., Rivera R. et al.* Pulmonary Hypertension and Right Heart Failure in Chronic Kidney Disease: New Challenge for 21st-Century Cardionephrologists. *Cadiorenal Med* 2013; 3:96-103.

34. *Zoccali C.* Pulmonary hypertension in dialysis patients: a prevalent, risky but still uncharacterized disorder. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27:3674-3677.

35. *Sofia M., Stanziola A.A.* Kidney pulmonary hypertension: another road on the map? *Multidisc Resp Med* 2011; 6(3):150-152.

36. *Зельтень-Абрамов Е.М., Котенко О.Н., Андрусов А.М. и др.* Сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом у пациентки на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ*.

*Zel'tyn-Abramov E.M., Kotenko O.N., Andrusov A.M. et al.* High-output heart failure in hemodialysis patient (Case Study and Short Review) *Nephrology and dialysis* 2016; 18 (3):319-327 (In Russ.)

37. *Albamad N.E., Al-Ghonaim M., Alfaleh H.F. et al.* Pulmonary hypertension in end-stage renal disease and post renal transplantation patients *J Thorac Dis* 2014; 6(6):606-16.

38. *Babadjanov J., Miler R., Niebauer K., Kirksey L.* Arteriovenous Fistula Creation for End-Stage Renal Disease May Worsen Pulmonary Hypertension. *Ann Vasc Surg* 2016; 36:293.

39. *Pabst S., Hammerstingl C., Hundt F.* Pulmonary hypertension in end-stage renal disease: three case reports. *Dtsch Med Wochenschr* 2011;136(18):944-7.

40. *Ragupathi L., Johnson D., Marhejka G.D.* Right Ventricular Enlargement within Months of Arteriovenous Fistula Creation in 2 Hemodialysis Patients. *Tex Heart Inst J* 2016 1;43(4):350-3.

41. *Riolo G., Bader B. A., D'Arsigny Cb.* Pulmonary hypertension: Tortuous route to diagnosis. *Respirol Case Rep* 2013; 1(1): 8-9.

42. *Зельтень-Абрамов Е.М., Исхаков Р.Т., Артюхина Л.Ю. и др.* Обратимая легочная гипертензия у пациентки после трансплантации почки с длительно функционирующей артериовенозной фистулой. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2017; 19(1):57-62.

*Zel'tyn-Abramov E.M., Iskhakov R.T., Artyukhina L.Y. et al.* Reversible pulmonary hypertension in post-renal transplantation patient with longstanding arteriovenous fistula. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs* 2017;19(1):57-62. (In Russ.)

43. *Bertrand D., Desbuissons G., Pallet N. et al.* Acute renal failure and volume overload syndrome secondary to a femoro-femoral arteriovenous fistula angioplasty in kidney transplant recipient. *Case Rep in Transpl* 2013; ID 197524.

44. *Bozbas S.S., Akcay S., Altin C. et al.* Pulmonary hypertension in patients with end-stage renal disease undergoing renal transplantation 2009; 41:2753-2756.

45. *Kabitç H-J., Walterspacher S., Geyer M. et al.* Reversible pulmonary hypertension in a kidney transplant with patent A-V fistula *Clin Kidney J* 2012; 5(4): 347-9.

46. *Rao N., Worthley M., Disney P., Faull R.* Dramatic improvement in decompensated right heart failure due to se-

vere tricuspid regurgitation following ligation of arteriovenous fistula in a renal transplant recipient. *Semin Dial* 2014; 27(2):E24-6.

47. *Movilli E., Viola B. F., Brumori G. et al.* Long-term effects of AVF closure on echocardiographic functional and structural findings in HD patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55:682-689.

48. *De Lima J.J., Vieira M.L.C., Molnar L.J. et al.* Cardiac effects of persistent hemodialysis arteriovenous access in recipient of renal allograft. *Cardiology* 1999; 92:236-39.

49. *Savage M.T., Ferro C.J., Sassano A. et al.* The impact of arteriovenous fistula formation on central hemodynamic pressures in chronic renal failure patients: a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2002; (40):753-9.

50. *Van Duijnboer E.C.M., Cberix E.C.M., Tordoir J.H.M. et al.* Effect of closure of the arteriovenous fistula on left ventricular dimensions in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 368-72.

51. *Manca O., Pisano G.L., Carta P. et al.* The management of haemodialysis arteriovenous fistulas in well-functioning renal transplanted patients: Many doubts, few certainties. *J Vasc Acc* 2005; 6:182-86.

52. *Cridlig J., Selton-Suty Cb., Alla F.* Cardiac impact of the arteriovenous fistula after kidney transplantation: a case-controlled, match-paired study. *Transplant* 2008; 21:948-954.

53. *Casas-Aparicio G., Castillo-Martinez L., Orea-Tejeda A. et al.* The effect of Successful Kidney Transplantation on ventricular Dysfunction and Pulmonary Hypertention. *Transplant Proc* 2010; 42:3524-8.

54. *Bozbas S.S., Kanyilmaz S., Akcay S. et al.* Renal transplant improves pulmonary hypertension in patients with end stage renal disease. *Multidiscipl Resp Med* 2011; 6(3):155-60.

55. *Abassi Z., Nakboul F., Khanke E. et al.* Pulmonary hypertension in chronic dialysis patients with arteriovenous fistula: pathogenesis and therapeutic prospective. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15:353-360.

56. *Issa N., Krowka M.G., Griffin M.D. et al.* Pulmonary hypertension in associated with reduced patient survival after kidney transplantation. *Transplantation* 2008; 86:1384-1388.

57. *Pabst S., Hammerstingl C., Hundt F. et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease on dialysis and without dialysis: results of the PEPPER-study. *PLoS One* 2012; 7:e35310.

58. *Abedini M., Sadeghi M., Naini A.E. et al.* Pulmonary hypertension among patients on dialysis and kidney transplant recipients *Ren Fail* 2013; 35:560-65.

59. *Beigi A.A., Sadeghi A.M.M., Khosravi A.R. et al.* Effects of the arteriovenous fistula on pulmonary artery pressure and cardiac output in patients with chronic renal failure. *J Vasc Access* 2009; 10(2):160 -166.

60. *Clarkson M.R., Giblin L., Brown A. et al.* Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002;40: E8

61. *Kavar B., Ellam T., Jackson C. et al.* Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol* 2013; 37(3):281-290.

62. *Malborta K., Dhawan V., Dalal P. et al.* Decompensated high-output congestive heart failure in a patient with AVF and

the role of right heart catheterization: a case study. *Hemodial Int* 2012; 16:58-61.

63. *Najafian J., Taberi S., Mahaki B. et al.* Comparing right ventricular function and pulmonary artery pressure before and shortly after hemodialysis in patients with end-stage renal disease *Adv Biomed Res.* 2015; 4:197.

64. *Schier T., Göbel G., Bösmüller C. et al.* Incidence of arteriovenous fistula closure due to high output cardiac failure in kidney transplanted patients. *Clin transplant* 2013; 27:858-865.

65. *Tedford R.J., Forfia P.* Hemodynamic evaluation of pulmonary hypertension in chronic kidney disease. *Adv Pulmonary Hypertension.* 2013; 12(2):82-85.

66. *Yaffe H.C., Greenstein S.M.* Should functioning AV fistulas be ligated after renal transplantation? *J Vasc Access* 2012; 13(4):405-8.

67. *MacRae J.M., Levin A., Belenkie I.* The cardiovascular effects of arteriovenous fistulas in chronic kidney disease: a cause for concern? *Semin Dial.* 2006; 19(5):349-52.

68. *MacRae J.M., Pandeya S., Humen D.P. et al.* Arteriovenous fistula-associated high-output cardiac failure: a review of mechanisms. *Am J Kidney Dis.* 2004; 43:e17-e22.

69. *Raza F., Alkhouli M., Rogers F.* Case series of 5 patients with end-stage renal disease with reversible dyspnea, heart failure, and pulmonary hypertension related to arteriovenous dialysis access. *Pulm Circ* 2015; 5(2):398-406.

70. *Aitken E., Kerr D., Geddes C. et al.* Cardiovascular changes occurring with occlusion of a mature arteriovenous fistula. *J Vasc Access* 2015; 16(6):459 – 466.

71. *Alkhouli M., Sandhu P., Boobes K. et al.* Cardiac complications of arteriovenous fistulas in patients with end-stage renal disease. *Nefrología* 2015; 35:234-45.

72. *O'Leary J.M., Assad T.R., Meng Xu et al.* Pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease: invasive hemodynamic etiology and outcomes *Pulmonary Circulation* 2017; 7(3):674-683.

73. *Voorzaat B.M., van Schaik J., Siebelink H.M. et al.* The pros and cons of preserving a functioning arteriovenous fistula after kidney transplantation. *J Vasc Access* 2016;17 Suppl 1:S16-22.

74. Clinical Practices Guidelines for Vascular Access. Update 2006. NKF KDOQI 2006.

75. *Brescia M.J., Cimino A.E., Appel K.* Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. *N Engl J Med* 1966; 275:1089-1092.

76. *Branham H.M.* Aneurismal varix of the femoral artery and vein following a gunshot wound. *Int J Surg* 1890; 3:250.

77. *Matas R.* On the systemic of cardiovascular effects of arteriovenous fistula. *Trans South Surg Assoc* 1923; 36:623.

78. *Warren J.V., Nickerson J.L., Elkin D.C.* The cardiac output in patients with arteriovenous fistulas. *J Clin Invest.* 1951; 30(2):210-214.

79. *Ori Y., Korzets A., Katz M. et al.* Haemodialysis arteriovenous access- a prospective haemodynamic evaluation. *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(1):94-7.

80. *Mebta P.A., Dubrey S.W.* High output heart failure. *Q J Med* 2009; 102:235-41.

81. *Amerling R., Ronco C., Kublmann M. et al.* Arteriovenous fistula toxicity. *Blood Purif.* 2011; 31:113-120.

82. *Iwashima Y., Horio T., Takami Y. et al.* Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002; 40:974-982.

83. *London G.M., Marchais S.J., Guerin A.P. et al.* Contributive factors to cardiovascular hypertrophy in renal failure. *Am J Hypertens.* 1989; 2:261-265.

84. *Unal A., Tasdemir K., Oymak S. et al.* The long-term effects of arteriovenous fistula creation on the development of pulmonary hypertension in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2010; 14:398-402.

85. *Amerling R.* Con: On cardiovascular outcomes and the arteriovenous fistula: lesser of evils *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:3756-3757.

86. *Basile C., Lomonte C., Vernaglione L. et al.* The relationship between the flow of arteriovenous fistula and cardiac output in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2008; 23(1):282-87.

87. *MacRae J.M., Oliver M., Clark E. et al.* Arteriovenous vascular access selection and evaluation *Can J Kidney Health Dis* 2016; 3:1-13.

88. *Basile C., Lomonte C.* Pro: The arteriovenous fistula is a blessing of God. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27:3752-3756.

89. *Anand I.S., Florea V.G.* High Output Cardiac Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2001; 3(2):151-59.

90. *Reddy Y.N., Melenovsky V., Redfield M.M. et al.* High-output heart failure: a 15-year experience. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 68:473-482.

91. *Reddy Y.N., Obokata M., Dean P.G. et al.* Long-term cardiovascular changes following creation of arteriovenous fistula in patients with end stage renal disease. *Eur Heart J* 2017; 38: 1913-1923.

92. *Hickson L.J., Negrotto S.M., Onuigbo M. et al.* Echocardiography Criteria for Structural Heart Disease in Patients with End-Stage Renal Disease Initiating Hemodialysis. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(10):1173-1182.

93. *Navaneethan S.D., Roy J., Tao K.* Prevalence, Predictors, and Outcomes of Pulmonary Hypertension in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27(3):877-86.

94. *Selvaraj S., Shah S.J., Ommerborn M.J. et al.* Pulmonary hypertension is associated with a higher risk of heart failure hospitalization and mortality in patients with chronic kidney disease: The Jackson Heart Study. *Circ Heart Fail* 2017; 10(6): e003940.

Дата получения статьи: 08.01.2019

Дата принятия к печати: 05.02.2019

Submitted: 08.01.2019

Accepted: 05.02.2019