

# Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения

Т.Е.Руденко<sup>✉1</sup>, М.П.Васильева<sup>2</sup>, И.Н.Бобкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>2</sup>Университетская клиническая больница №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119435, Россия, Москва, ул. Россолимо, д. 11

✉atianaer@yandex.ru

При хронической болезни почек часто отмечается развитие легочной гипертензии. Генез ее многофакторный, связанный со структурно-функциональными изменениями сердца и факторами, индуцируемыми уремией. В статье обсуждаются факторы риска, подходы к терапии и прогноз легочной гипертензии при хронической болезни почек.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, хроническая болезнь почек.

**Для цитирования:** Руденко Т.Е., Васильева М.П., Бобкова И.Н. Легочная гипертензия у больных хронической болезнью почек: распространенность, механизмы развития, перспективы лечения. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034

## Journal Article

### Pulmonary hypertension and chronic kidney disease: prevalence, potential mechanisms and treatment

T.E.Rudenko<sup>✉1</sup>, M.P.Vasilyeva<sup>2</sup>, I.N.Bobkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

<sup>2</sup>University Clinical Hospital №3 of I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119435, Russian Federation, Moscow, ul. Rossolimo, d. 11

✉atianaer@yandex.ru

#### Abstract

Pulmonary hypertension is highly prevalent in chronic kidney disease (CKD). The pathogenesis of pulmonary hypertension in CKD is complex and may be induced by left ventricular disorders and "uremic" risk factors. The article is discussed prognosis and therapeutic potential in patients with CKD.

**Key words:** pulmonary hypertension, chronic kidney disease.

**For citation:** Rudenko T.E., Vasilyeva M.P., Bobkova I.N. Pulmonary hypertension and chronic kidney disease: prevalence, potential mechanisms and treatment. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 55–60. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.000034

В последнее десятилетие внимание исследователей привлекает новый аспект кардиоренальных взаимоотношений – формирование легочной гипертензии (ЛГ) у пациентов с нарушением функции почек. ЛГ – группа заболеваний, характеризующаяся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти пациентов. Согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению легочной гипертензии ее наличие устанавливают, если при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) уровень среднего ДЛА превышает 25 мм в покое [1]. В норме среднее ДЛА в покое составляет в  $14 \pm 3$  мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. Классификация ЛГ на протяжении десятилетий пересматривалась. Пациенты с хронической болезнью почек (ХБП) были включены в раздел «ЛГ с неясной или многофакторной этиологией» относительно недавно, в 2008 г. – больные, получающие лечение программным гемодиализом (ГД), а в 2013 г. – пациенты на додиализных стадиях ХБП [2, 3]. Количество публикаций, посвященных ЛГ при ХБП, с 2012 г. прогрессивно увеличивается, что демонстрирует актуальность данной проблемы [4].

Современная клиническая классификация ЛГ включает 5 групп патологических состояний, ассоциированных с повышением ДЛА:

- 1) идиопатическая ЛГ (ИЛГ);
- 2) ЛГ вследствие поражения левых отделов сердца;
- 3) ЛГ вследствие нарушения респираторной системы;
- 4) ЛГ при хронической тромбоэмболии;
- 5) ЛГ неизвестного или смешанного генеза (см. таблицу) [1].

Обращает на себя внимание, что нарушение функции почек может встречаться при различных клинических состояниях, приводящих к ЛГ [5]. Так, у пациентов, входящих в 1-ю группу ЛГ, почечная дисфункция развивается вследствие выраженной коморбидности (диффузные заболевания соединительной ткани, цирроз печени, ВИЧ-инфекция и др.), а также вследствие эпизодов острого почечного повреждения при правожелудочковой недостаточности [5, 6]. Сердечную недостаточность выявляют у 30–40% больных, получающих диализную терапию [7, 8]. Поражение почек и легких часто сосуществует: у 26% пациентов с хронической обструктивной болезнью легких функция почек снижена [11], у 60% больных ХБП выявляют синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – в 60% [9, 10]. Риск тромбоэмболии легочных сосудов на додиализной стадии почти в 3 раза выше, чем в общей популяции, а в терминальной стадии ХБП он увеличивается в 8 раз [12]. Таким образом, с одной стороны, у многих больных ХБП повышение ДЛА можно объяснить заболеваниями, представленными в 1–4-й группах. С другой стороны, наличие ЛГ в отсутствие этих состояний позволило исследователям

| Клиническая классификация ЛГ [1, 5]                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Группа ЛГ                                                                 | Заболевания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Перекрест (overlap) с ХБП                                                                                                                    |
| 1. ЛАГ                                                                    | 1.1. ИЛГ<br>1.2. Наследуемая ЛГ (мутации генов BMPR2, ALK1 и др.)<br>1.3. Индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов<br>1.4. Ассоциированная с:<br>• диффузными заболеваниями соединительной ткани<br>• ВИЧ-инфекцией<br>• портальной гипертензией<br>• врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)<br>1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных | Повторяющиеся эпизоды острого почечного повреждения при ИЛГ<br>Поражение почек в рамках ВИЧ-инфекции, системной склеродермии, цирроза печени |
| 2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца                           | Систолическая дисфункция<br>Диастолическая дисфункция<br>Клапанные пороки сердца                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Высокая частота систолической и/или диастолической недостаточности при ХБП                                                                   |
| 3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией | Хроническая обструктивная болезнь легких<br>Интерстициальные заболевания легких<br>Синдром альвеолярной гиповентиляции<br>СОАС<br>Высокогорная ЛГ                                                                                                                                                                                                                      | Высокая частота распространенности хронической обструктивной болезни легких и СОАС при ХБП                                                   |
| 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ                                      | Тромбоэмболия легочных сосудов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Высокий риск тромбоэмболии при ХБП (тромбоз АВФ)                                                                                             |
| 5. Смешанные формы                                                        | Гематологические заболевания<br>Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз и др.<br>Метаболические нарушения<br>Другие (шистосомоз, компрессия легочных сосудов, хронический медиастинит, др.)<br>ХБП                                                                                                                                                      | «Необъяснимая» ЛГ при ХБП                                                                                                                    |

сформулировать понятие «необъяснимой» ЛГ (5-я группа) [13] и обсуждать самостоятельную роль уремии со своими расстройствами в генезе ЛГ при ХБП.

### Эпидемиология

По данным крупного метаанализа (n=7112, сроки наблюдения – 1–7 лет), у больных при широком спектре нарушения почечных функций от C1 до C5D частота ЛГ составила 23% [14]. У больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ), повышение ДЛА по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) регистрировалось в 30–58% случаев при лечении ГД и 12,5–42% при проведении перитонеального диализа (ПД) [13–20]. Срок диализной терапии был значим для развития ЛГ. Так, повышение ДЛА на додиализном этапе выявлялось у 25% больных, при лечении ГД в течение 1–2 лет – у 38%, при продолжении диализной терапии свыше 2 лет – у 58% [21]. Результаты другого метаанализа от 2017 г. (21 исследование, n=8012) продемонстрировали, что ЛГ у больных на додиализных стадиях ХБП выявлялась в 33% случаев: у больных ХБП C3–C5 повышение ДЛА регистрировали в 3 раза чаще по сравнению с пациентами с ХБП C1–C2 [4]. Обобщая эти данные, можно констатировать, что у больных с нарушением функции почек ЛГ развивается в 2–8 раз чаще, чем в общей популяции, где ее выявляют в 5–9% случаев [22, 23].

Вариабельность данных о распространенности ЛГ при ХБП можно объяснить дизайном исследований, размером выборки, стадией диализной терапии, временем измерения ДЛА в период диализного цикла. В подавляющем большинстве исследований определение ДЛА проводилось не с использованием «золотого стандарта» – КПОС, а с помощью ЭхоКГ. При данном методе исследования пороговый уровень систолического ДЛА (СДЛА) варьировал от 25 до 45 мм рт. ст. [4, 14–24]. В REPPER-Study у больных с продвинутой ХБП и необъяснимой одышкой использовали КПОС [25]. Авторы сообщают, что у больных ХБП IV/V стадий повышение давления в ЛГ диагностировали в 77% случаев, тогда как у пациентов, находящихся на ЗПТ, – в 72% случаев до начала сеанса ГД и 60% после. Однако, учитывая критерии включения больных, данная работа не может дать точную оценку распространенности ЛГ при ХБП. В то же время авторы убедительно показали роль гипер-

гидратации в развитии ЛГ и важность точного определения ДЛА только после ее устранения [25]. Таким образом, необходимы дальнейшие исследования частоты, выраженности и времени развития данного расстройства на разных стадиях ХБП.

### Патогенез

В формировании ЛГ при ХБП обсуждают вклад нескольких факторов. Нарушение функции почек тесно сопряжено со структурными и функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы. Персистирование повышенного давления в легочных капиллярах вследствие дисфункции миокарда приводит к ремоделированию легочного сосудистого русла. В большинстве исследований обнаружены корреляционные связи между наличием ЛГ и признаками сердечной дисфункции по данным ЭхоКГ [4, 14–21, 24]. Наличие у пациентов с терминальной стадией ХБП диастолической дисфункции миокарда левого желудочка сердца существенно увеличивало риск развития ЛГ (отношение шансов 21,9; 95% доверительный интервал 6,5–73,0) [26]. Данные ЭхоКГ об отсутствии различий в группах больных ЛГ и без нее подразумевают вклад других факторов риска [13].

Наличие артериовенозной фистулы (АВФ) обуславливает ряд гемодинамических эффектов: снижение системного сосудистого сопротивления, увеличение венозного возврата к сердцу и повышение сердечного выброса, что усиливает легочный кровоток и приводит к повышению ДЛА. Высокую частоту развития ЛГ у больных, получающих лечение ГД, по сравнению с пациентами, находящимися на ПД, отчасти связывают с ее наличием. Сообщается о взаимосвязи между развитием ЛГ и скоростью кровотока в фистуле, временем ее функционирования и локализацией [27–29], но в ряде работ такой связи обнаружить не удалось [17, 30]. При временной компрессии АВФ или успешной трансплантации почки показатели СДЛА и сердечного выброса снижались, что подтверждает вклад АВФ и уремии в развитие ЛГ [27].

Перегрузка объемом может способствовать хроническому венозному застою в легких, а также нарушать диастолическую функцию левого желудочка [12, 31]. У больных ЛГ, находящихся на ГД, отмечалась более выраженная меж-

диализная прибавка массы тела по сравнению с лицами с нормальным ДЛА [15]. Значимое снижение ДЛА по данным КПОС фиксировалось сразу после диализной сессии [25]. У пациентов, находящихся на ПД, частота ЛГ при гиперволемии была достоверно выше, чем при нормоволемии (27 и 3,6% соответственно) [20]. Кроме того, у больных ХБП часто обнаруживают связь между гиперволемией и СОАС, характеризующимся эпизодами гипоксемии, что способствует формированию ЛГ [5, 31].

При сравнении групп больных с нормальным и сниженным уровнем гемоглобина в отношении развития ЛГ получены противоречивые результаты. Известный неблагоприятный эффект анемии в отношении высокого сердечно-сосудистого риска при ХБП, вероятно, можно экстраполировать на легочное сосудистое русло, поскольку гипоксия является мощным триггером формирования ЛГ [3, 4, 12, 32].

Другой возможный патогенетический фактор развития ЛГ при ХБП – развитие сосудистой кальцификации, приводящей к жесткости и утолщению стенки легочных сосудов и способствующей эндотелиальной дисфункции [5, 12, 31]. В экспериментальной работе в условиях уремии продемонстрировано влияние вторичного гиперпаратиреоза на развитие кальцификации легочных сосудов со снижением их податливости [33]. После паратиреоидэктомии эти изменения регрессировали. По данным аутопсии у больных, леченных ГД, отмечается выраженная эктопическая кальцификация как паренхимы легких, так и легочных сосудов [34]. Однако, несмотря на то что по данным скинтиграфии кальцификацию легких фиксировали почти у 40% больных, находящихся на программном ГД, связи данных изменений с повышением ДЛА обнаружить не удалось [35]. В то же время выявлена взаимосвязь между наличием ЛГ и кальцификацией периферических сосудов у больных, находящихся на ЗПТ [36]. Данные о влиянии изменений уровней фосфора, кальция, паратиреоидного гормона на развитие ЛГ у пациентов с нарушением функции почек противоречивы, что требует уточнения роли этого звена в формировании ЛГ [5, 12, 26, 27, 36].

Снижение функции почек сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции [37]. У больных, имеющих ЛГ и получающих терапию ГД, выявляли низкий уровень оксида азота (NO) по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ДЛА. После проведения диализной терапии концентрация метаболитов NO в обеих группах увеличивалась более значимо у больных без ЛГ. Уровень эндотелина-1 был высоким у всех больных и значимо не изменялся после сеансов ГД [27]. Сообщается о повышении уровня тромбосана у пациентов с ХБП, развивших ЛГ. Повышение его концентрации во время сеанса ГД связывают с дегрануляцией нейтрофилов при контакте крови с диализной мембраной [26]. Следствием его активации в легочных венах считается повышение давления в сосудах микроциркуляторного русла легких с нарушением нормального газообмена, гипоксией и легочной вазоконстрикцией. Несмотря на то что увеличение уровня асимметричного диметиларгинина не являлось фактором риска развития ЛГ у больных, находящихся на ПД [20], данные, свидетельствующие о его роли в развитии ХБП, СОАС, легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) при сохранной функции почек, позволяют обсуждать вклад асимметричного диметиларгинина в развитие ЛГ при ХБП [5, 12, 38].

Еще одним механизмом ЛГ, связанным с повышением легочного сосудистого сопротивления, считают повторные эпизоды тромбоэмболий из АВФ или диализных магистралей. Обструкция микротромбами приводит к воспалению, активации комплемента, ишемии и склерозу в микроциркуляторном русле легких [39].

Среди других факторов развития ЛГ, непосредственно связанных с уремией, обсуждают вклад хронического системного воспаления, уремических токсинов, биосовмести-

мости диализных мембран. В исследовании с участием 39 больных ЛГ, находящихся на программном ГД, выявлено повышение концентрации фракционного выдыхаемого NO (FeNO) – показателя локального легочного воспаления и маркеров системного воспаления и цитокинов (С-реактивного белка, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). Между биомаркерами системного и локального воспаления легочной ткани обнаружена тесная связь [29]. Прямое влияние уремических токсинов на развитие ЛГ оценить трудно. Тем не менее накапливаются данные, что у больных на программном ГД, развивших ЛГ, показатели Kt/V и клиренса мочевины были хуже, чем у пациентов с нормальным ДЛА [18, 40]. Таким образом, адекватность диализной терапии может быть одной из детерминант развития ЛГ при ХБП. При проведении диализной терапии через центральный венозный катетер с применением высокопоточной синтетической диализной мембраны из полисульфона регистрировали не зависящее от объема ультрафильтрации более выраженное снижение уровня СДЛА, чем при использовании целлюлозной мембраны [41]. Считают, что при контакте крови с целлюлозной мембраной происходят выраженная активация нейтрофилов, их секвестрация в легочных капиллярах с нарушением микроциркуляции и развитием воспаления.

Таким образом, наличие ХБП сопряжено с развитием ЛГ. Формирование последней при нарушении функции почек происходит при сочетанном воздействии ряда факторов: сердечной дисфункции, гипергидратации, уремической васкулопатии, эндотелиальной дисфункции, диализной терапии. Необходимы дальнейшие исследования механизмов, вызывающих повышение ДЛА при ХБП.

## Последствия

Прогностическую значимость повышения ДЛА убедительно доказывают результаты крупного метаанализа (n=7112 пациентов, срок наблюдения 1–7 лет). Наличие ЛГ достоверно увеличивало риск общей и сердечно-сосудистой смертности, а также сердечно-сосудистых событий у всех категорий больных ХБП. На додиализных стадиях ХБП этот риск был ниже, чем у пациентов, получающих ЗПТ. Риск смертности при наличии ЛГ был сопоставим при любом виде диализного лечения [14].

У кандидатов на пересадку почки повышение давления в правом желудочке сердца более 50 мм рт. ст. до операции приводило почти к 4-кратному снижению их выживаемости после трансплантации почки – отношение рисков 3,75 (1,17–11,97;  $p=0,016$ ) [21]. В другой работе у реципиентов почечного трансплантата наличие ЛГ до операции было предиктором его раннего отторжения в основном при пересадке трупного донорского органа. По мнению авторов, это может быть связано как с гемодинамическими изменениями, так и с дисбалансом между вазоактивными веществами. Восстановление функций почек после успешной трансплантации приводило к снижению уровня ДЛА [42].

## Лечение

Лечение ЛГ определяется ее этиологией. В настоящее время разработаны рекомендации только для терапии ЛАГ (1-я группа) [1, 2]. Для пациентов с вторичной ЛГ вследствие нарушения функции левых отделов сердца, заболеваний легких, хронической тромбоэмболии целью лечения является воздействие на причину патологических состояний. Сочетанное воздействие нескольких факторов при ХБП подчеркивает важность точного определения причин повышения ДЛА у этих больных, что поможет выработать адекватные терапевтические подходы.

В настоящее время отсутствуют исследования, посвященные лечению ЛГ у больных с почечной дисфункцией. Учитывая, что большинство пациентов с ХБП относятся ко 2-й группе ЛГ, у них может быть оправдано использова-

ние кардиотропных препаратов, улучшающих функцию левых отделов сердца, эффективно применяемых в общей популяции [5, 12].

Трудно переоценить меры, направленные на устранение гипергидратации: терапию диуретиками, ограничение приема поваренной соли, адекватность дозы диализа. Если, несмотря на устранение гиперволемии и лечение дисфункции левого желудочка сердца, ЛГ персистирует, то требуется проведение КПОС. После определения давления заклинивания и СДЛА методом выбора является либо интенсификация диуретической и/или кардиотропной терапии, либо лечение препаратами, рекомендованными для терапии ЛАГ (простагландины, антагонисты рецепторов эндотелина, селективные ингибиторы фосфодиэстеразы 5-го типа) [5, 12]. Данные вазодилататоры обладают специфическими механизмами, устраняющими эндотелиальную дисфункцию, с доказанной эффективностью в отношении улучшения качества жизни, течения заболевания и прогноза при ЛАГ [1, 2]. Сообщается о значимом снижении уровня ДЛА, выраженности сердечной недостаточности и лучшей выживаемости у пациентов с ЛАГ, находящихся на ГД, при лечении антагонистами рецепторов эндотелина (бозентан) [43, 44]. В то же время исследование, оценивающее эффективность вазодилататора эпопростенола у больных со 2-м классом ЛГ и выраженной сердечной недостаточностью, было досрочно прекращено из-за высокой частоты летальных исходов у пациентов [45].

Несмотря на противоречивые результаты о влиянии вторичного гиперпаратиреоза на развитие ЛГ, показано, что применение активаторов рецепторов витамина D было ассоциировано с низким риском формирования ЛГ у больных на программном ГД, что в том числе может быть связано с их положительным влиянием на диастолическую функцию миокарда левого желудочка сердца [18].

Снижение ДЛА вследствие нормализации сердечного выброса отмечалось после компрессии АВФ, а также при ее хирургическом лигировании или проведении гемодиализной терапии через туннельный яремный катетер [27, 46]. После успешной трансплантации почки также выявляли регресс ЛГ, что наряду с гемодинамическими механизмами (снижение сердечного выброса) может быть связано с улучшением воспалительного статуса на фоне иммуносупрессивной терапии, снижением уровня цитокинов, удалением уремических токсинов, устранением эндотелиальной дисфункции и ремоделированием сосудистого русла [27, 42]. Таким образом, лечение ЛГ при ХБП представляет собой дилемму. С одной стороны, диализная терапия позволяет сохранить пациенту жизнь, с другой стороны, частота ЛГ после начала диализной терапии значительно возрастает и неблагоприятно влияет на прогноз у этой категории больных. С учетом прогностического значения ЛГ целесообразно определение ДЛА у кандидатов для трансплантации почки.

Таким образом, ЛГ у больных ХБП имеет сложный генез, необходимо дальнейшее изучение механизмов ее развития. Остается открытым вопрос лечения ЛГ у пациентов с ХБП. Определение ДЛА может служить новым полезным параметром в стратификации сердечно-сосудистого риска у больных уремии.

#### Литература/References

1. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Терапевтический архив. 2014; 9: 4–23. / Chazova I.E., Avdeev S.N., Tsareva N.A. i dr. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu legochnoi gipertenzii. Therapeutic Archive. 2014; 9: 4–23. [in Russian]
2. Galie N, Hoeper MM, Humbert M et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 2009; 30: 2493–537.
3. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2013; 62: D34–D41.
4. Shang W, Li Y, Ren Y et al. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with chronic kidney disease without dialysis: a meta analysis. International Urology and Nephrology. Electronic supplementary material.
5. Sise ME, Courtwright A, Channick RN. Pulmonary hypertension in patients with chronic and end-stage kidney disease. Kidney Int 2013; 84: 682–92.
6. Haddad F, Fuh E, Peterson T et al. Incidence, correlates, and consequences of acute kidney injury in patients with pulmonary arterial hypertension hospitalized with acute right-side heart failure. J Card Fail 2011; 17: 533–9.
7. Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int 2004; 65: 2380–9.
8. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. Am J Kidney Dis 2001; 38: 992–1000.
9. Kraus MA, Hamburger RJ. Sleep apnea in renal failure. Adv Perit Dial 1997; 13: 88–92.
10. Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med. 1993; 328: 1230–5.
11. Kumar G, Sakhuja A, Taneja A et al. Pulmonary embolism in patients with CKD and ESRD. Clin J Am Soc Nephrol 2012; 7: 1584–90.
12. Bolognani D, Rastelli S, Agarwal R, et al. Pulmonary Hypertension in CKD. Am J Kidney Dis 2013; 61(4): 612–22.
13. Yigla M, Fruchter O, Aharonson D et al. Pulmonary hypertension is an independent predictor of mortality in hemodialysis patients. Kidney Int 2009; 75: 969–75.
14. Tang M, Batty J, Lin C et al. Pulmonary Hypertension, Mortality, and Cardiovascular Disease in CKD and ESRD Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. AJKD 2018; 72: 75–8.
15. Fabbian F, Cantelli S, Molino C et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients: a cross-sectional Italian study. Int J Nephrol 2010; 2011: 283475.
16. Ramasubbu K, Deswal A, Herdejurgan 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: 279–86.
17. 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.
18. Agarwal R. Prevalence, determinants and prognosis of pulmonary hypertension among hemodialysis patients. Nephrology Dialysis Transplantation 2012; 27: 3908–14.
19. Бородулина Е.О., Карпунин С.А., Шутов А.М. Легочная гипертензия у больных на гемодиализе. Клин. нефрология. 2015; 1: 19–22. / Borodulina E.O., Karpunin S.A., Shutov A.M. Legochnaia gipertenzia u bol'nykh na gemodialize. Klin. nefrologia. 2015; 1: 19–22. [in Russian]
20. Unal A, Sipahioğlu M, Oguz F et al. Pulmonary hypertension in peritoneal dialysis patients: prevalence and risk factors. Perit Dial Int 2009; 29: 191–8.
21. Issa N, Krowka MJ, Griffin MD et al. Pulmonary hypertension is associated with reduced patient survival after kidney transplantation. Transplantation 2008; 86: 1384–8.
22. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. Circulation 2009; 119: 2663–70.
23. Strange G, Playford D, Stewart S et al. Pulmonary hypertension: prevalence and mortality in the Armadale echocardiography cohort. Heart 2012; 98: 1805–11.
24. Руденко Т.Е., Васильева М.П., Соломахина Н.И., Кутырина И.М. Факторы риска развития легочной гипертензии на додиализном этапе хронической болезни почек. Терапевтический архив. 2016; 88 (6): 33–9. / Rudenko T.E., Vasil'eva M.P., Solomakhina N.I., Kutyryna I.M. Faktory riska razvitiia legochnoi gipertonii na dodializnom etape khronicheskoi bolezni pochek. Therapeutic Archive. 2016; 88 (6): 33–9. [in Russian]
25. 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.
26. Abdelwhab S, Elshinnawy S. Pulmonary hypertension in chronic renal failure patients. Am J Nephrol 2008; 28: 990–7.
27. Nakhoul F, Yigla M, Gilman R et al. The pathogenesis of pulmonary hypertension in haemodialysis patients via arterio-venous access. Nephrol Dial Transplant 2005; 20: 1686–92.
28. Havlucic Y, Kursat S, Ekmekci C et al. Pulmonary hypertension in patients with chronic renal failure. Respiration 2007; 74: 503–10. DOI: 10.1159/00010295343
29. Yu TM, Chen YH, Hsu JY et al. Systemic inflammation is associated with pulmonary hypertension in patients undergoing haemodialysis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 1946–51. DOI: 10.1093/ndt/gfn751
30. Yigla M, Banderski R, Azzam ZS et al. Arterio-venous access in end-stage renal disease patients and pulmonary hypertension. Ther Adv Respir Dis 2008; 2: 49–53.

31. Kawar B, Ellam T, Jackson C, Kiely D. Pulmonary Hypertension in Renal Disease: Epidemiology, Potential Mechanisms and Implications. *Am J Nephrol* 2013; 37: 281–90.
32. Kosmadakis G, Aguilera D, Carceles O et al. Pulmonary hypertension in dialysis patients. *Renal Failure* 2013; 35 (4): 514–20.
33. Akmal M, Barndt RR, Ansari AN et al. Excess PTH in CRF induces pulmonary calcification, pulmonary hypertension and right ventricular hypertrophy. *Kidney Int* 1995; 47: 158–63.
34. Kuzela DC, Huffer WE, Conger JD et al. Soft tissue calcification in chronic dialysis patients. *Am J Pathol* 1977; 86: 403–24.
35. Yigla M, Keidar Z, Safadi I et al. Pulmonary calcification in hemodialysis patients: correlation with pulmonary artery pressure values. *Kidney Int* 2004; 66: 806–10.
36. Sun C, Chang HJ, Kim MG et al. Relation ship between pulmonary hypertension, peripheral vascular calcification, and major cardiovascular events indialys is patients. *Kidney Res Clin Pract* 2015; 34: 28–34.
37. Thambyrajah J, Landray MJ, McGlynn FJ et al. Abnormalities of endothelial function in patients with predialysis renal failure. *Heart* 2000; 83: 205–9.
38. Казымлы А.В., Гончарова Н.С., Березина А.В. и др. Исследование сывороточного уровня асимметричного диметиларгинина у больных легочной гипертензией. Артериальная гипертензия. 2014; 1 (20): 45–52. / Kazymly A.V., Goncharova N.S., Berezina A.V. i dr. Issledovanie syvorotochnogo urovnia asimmetrichnogo dimetilarginina u bol'nykh legochnoi gipertenziei. *Arterial'naia gipertenziia*. 2014; 1 (20): 45–52. [in Russian]
39. Barak M, Nakhoul F, Katz Y. Pathophysiology and clinical implications of microbubbles during hemodialysis. *Semin Dial* 2008; 21 (3): 232–8.
40. Zhao LJ, Huang SM, Liang T, Tang H. Pulmonary hypertension and right ventricular dysfunction in hemodialysis patients. *Eur Rev Med Pharmacological Sci* 2014; 18: 3267–73.
41. Kiykim AA, Horoz M, Ozcan T et al. Pulmonary hypertension in haemodialysis patients without arteriovenous fistula: the effect of dialyzer composition. *Ren Fail* 2010; 23: 1148–52.
42. Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transpl* 2010; 25: 3090–6.
43. Nishimura M, Tokoro T, Yamazaki S, Hashimoto T et al. Idiopathic pre-capillary pulmonary hypertension in patients with end-stage kidney disease: effect of endothelin receptor antagonists. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21: 1088–96.
44. Liefeldt L, van Giersbergen PL, Dingemans J et al. Treatment of secondary pulmonary hypertension with bosentan and its pharmacokinetic monitoring in ESRD. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 923–6.
45. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.
46. Clarkson MR, Giblin L, Brown A et al. Reversal of pulmonary hypertension after ligation of a brachiocephalic arteriovenous fistula. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: E8.

# СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Руденко Татьяна Евгеньевна** – канд. мед. наук, ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: atatianaer@yandex.ru

**Васильева Мария Павловна** – канд. мед. наук, врач-нефролог отделения «Искусственная почка» Клиники ревматологии, нефрологии и нефропатологии им. Е.М.Тареева УКБ №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: gelianna@mail.ru

**Бобкова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова». E-mail: irbo.mma@mail.ru