

Евразийская ассоциация кардиологов

**КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ
ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Москва 2019

Оглавление

Состав рабочей группы	3
1. Введение	7
2. Определения	8
3. Классификации	9
4. Этиология и патогенез	16
5. Эпидемиология и прогноз	200
6. Диагностика	233
6.1. Клинические признаки и симптомы	24
6.2. Физикальный осмотр	266
6.3. Инструментальные методы обследования	266
6.3.1. Электрокардиография	266
6.3.2. Рентгенография органов грудной клетки	278
6.3.3. Исследование функции внешнего дыхания / анализ газового состава артериальной крови	28
6.3.4. Трансторакальная эхокардиография	29
6.3.5. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	322
6.3.6. Компьютерная томография	322
6.3.7. Магнитно-резонансная томография	333
6.3.8. УЗИ органов брюшной полости	333
6.3.9. Лабораторные тесты	344
6.3.10. Оценка функционального статуса	345
6.3.11. Оценка гемодинамики	356
6.3.12. Биопсия легких	39
6.3.13. Оценка риска у больных с ЛАГ	400
6.3.14. Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ	400
7. Лечение	422
7.1. Общие рекомендации	422
7.1.1. Физическая активность	43
7.1.2. Путешествия	433
7.1.3. Беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе	444
7.1.4. Профилактика инфекционных заболеваний	455
7.1.5. Хирургическая помощь	455
7.1.6. Контроль уровня гемоглобина	466
7.1.7. Психологическая помощь	466
7.2. Лекарственная терапия	466
7.2.1. Поддерживающая терапия	477
7.2.1.1. Антикоагулянты и дезагреганты	477
7.2.1.2. Диуретики	48
7.2.1.3. Оксигенотерапия	50
7.2.1.4. Сердечные гликозиды и инотропные препараты	500
7.2.1.5. Лечение аритмий	512
7.2.1.6. Лечение прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности	522
7.2.2. Специфическая терапия	544
7.2.2.1. Блокаторы кальциевых каналов	544
7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина	556
7.2.2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	59
7.2.2.4. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы	60
7.2.2.5. Простаноиды	611
7.2.2.6. Агонисты рецепторов простаглицлина	622
7.2.2.7. Комбинированная терапия	633
7.2.2.8. Стратегия переключения при применении специфической терапии	65

7.2.2.9. Потенциальные лекарственные взаимодействия	68
7.3. Хирургическое лечение	69
7.3.1. Предсердная септостомия.....	69
7.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие.....	71
7.4. Целевая стратегия и алгоритм лечения пациентов с ЛАГ	722
7.5. Перечень ЛАГ-специфических препаратов в странах Евразийского содружества.....	76
8. Особенности диагностики и лечения пациентов с различными формами ЛАГ и ЛГ	77
9. Требования к Экспертному центру.....	85
10. Приложения	86
Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы	86
Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу	86
Приложение 3. Информация для пациентов	87
Приложение 4. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ	89
Список литературы.....	90

Состав рабочей группы

Чазова Ирина Евгеньевна (председатель), директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, руководитель отдела гипертензии, акад. РАН, профессор, д.м.н., президент Евразийской ассоциации кардиологов и Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (Москва, Россия)

Мартынюк Тамила Витальевна (зам. председателя), руководитель отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, д.м.н., председатель секции легочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (Москва, Россия)

Валиева Зарина Солтановна (секретарь), научный сотрудник отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия)

Азизов Васадат Али-Оглы, заведующий кафедрой внутренних болезней Азербайджанского медицинского университета, профессор, д.м.н.

Барбараш Ольга Леонидовна, директор НИИ КПССЗ, член-корр. РАН, профессор, д.м.н. (Кемерово, Россия)

Веселова Татьяна Николаевна, ведущий научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, д.м.н. (Москва, Россия)

Галявич Альберт Сарварович, заведующий кафедрой факультетской терапии и кардиологии Казанского государственного медицинского университета, вице-президент Российского кардиологического общества, профессор, д.м.н., главный кардиолог Приволжского ФО (Казань, Россия)

Горбачевский Сергей Валерьевич, руководитель отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, профессор, д.м.н. (Москва, Россия)

Зелвеян Парунак Арутюнович, директор Центра превентивной Кардиологии, главный кардиолог г. Еревана, президент Армянской медицинской ассоциации, профессор, д.м.н. (Ереван, Армения)

Лазарева Ирина Валентиновна, зав. отделением, Республиканский научно-практический центр Кардиология, к.м.н. (Минск, Республика Беларусь).

Мукаров Мурат Аманжолович, зав. отделением, Национальный научный кардиохирургический центр, к.м.н. (Нур-Султан, Казахстан)

Наконечников Сергей Николаевич, директор Российского медицинского общества по артериальной гипертонии, проф. кафедры кардиологии ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Саидова Марина Абдулатиповна, руководитель отдела ультразвуковой диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, профессор, д.м.н. (Москва, Россия)

Сарыбаев Акпай Шогайбович, директор Национального центра кардиологии и терапии им. академика М. Миррахимова при Минздраве Кыргызской Республики, профессор, д.м.н. (Бишкек, Кыргызстан)

Стукалова Ольга Владимировна, старший научный сотрудник отдела томографии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, к.м.н. (Москва, Россия)

Шалаев Сергей Васильевич, заведующий кафедрой, заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Тюменской области, главный кардиолог Уральского ФО (Тюмень, Россия)

Шмальц Антон Алексеевич, ведущий научный сотрудник отдела заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева» МЗ РФ, доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, д.м.н. (Москва, Россия)

Список сокращений

BMPR2 -	(bone morphogenetic protein receptor 2) рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза
BNP/ NT-proBNP	мозговой натрийуретический пептид/ N-концевой фрагмент BNP
DLCO -	(diffuse lung carbon dioxide) диффузионная способность легких в отношении монооксида углерода
PaO ₂ / PaCO ₂ -	парциальное давление кислорода/ углекислого газа
NO -	оксид азота
NYHA - ppm -	(New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца (parts per million) – частиц NO на миллион в газовой смеси
SaO ₂ / SvO ₂ -	сатурация O ₂ артериальной / венозной крови
СПП -	площадь правого предсердия
АРЭ -	антагонисты рецепторов эндотелина
БАП -	баллонная ангиопластика
БИТ -	блок интенсивной терапии
БКК -	блокаторы кальциевых каналов
ВИЧ -	вирус иммунодефицита человека
ВКГ -	векторкардиография
ВЛГ -	высокогорная ЛГ
ВПС -	врожденные пороки сердца
Д6МХ -	дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
ДДЛА -	диастолическое давление в легочной артерии
ДЗЛА -	давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА/ ср.ДЛА -	давление в легочной артерии/ среднее давление в легочной артерии
ДМЖП -	дефект межжелудочковой перегородки
ДМПП -	дефект межпредсердной перегородки
ДПП -	давление в правом предсердии
ЕД -	единицы
ИЛГ -	идиопатическая легочная гипертензия
ИЛФ -	идиопатический легочный фиброз
КПОС -	катетеризация правых отделов сердца
КТ -	компьютерная томография
ЛАГ/ ЛГ -	легочная артериальная гипертензия/ легочная гипертензия
ЛВОБ -	легочная вено-окклюзионная болезнь
ЛКГА -	легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛА -	легочная артерия
ЛЖ -	левый желудочек
ЛСС -	легочное сосудистое сопротивление
МНО -	международное нормализованное отношение
МРТ -	магнитно-резонансная томография
НЛАГ -	наследуемая ЛАГ
НПВ -	нижняя полая вена
ОАК -	оральные антикоагулянты
ОАП -	открытый артериальный проток
ОФП -	острая фармакологическая проба

ОФВ ₁ -	объем форсированного выдоха за 1 секунду
ПГ/ПГЕ1 –	простагландины/ простагландин E1
ПЖ/ПП -	правый желудочек/ правое предсердие
ПЛГ -	первичная легочная гипертензия
портоЛГ -	портолегочная гипертензия
ПЦ -	простациклин
рГЦ -	растворимая гуанилатциклаза
РКИ -	рандомизированное контролируемое исследование
СВ/СИ -	сердечный выброс/ сердечный индекс
СДЛА -	систолическое давление в легочной артерии
СЗСТ -	системное заболевание соединительной ткани
СОАС -	синдром обструктивного апноэ сна
ССД -	системная склеродермия
ТБМХ -	тест 6-минутной ходьбы
ТР -	трикуспидальная регургитация
ТЭЛА -	тромбоэмболия легочной артерии
ТЭЭ -	тромбэндартерэктомия
ФВД -	функция внешнего дыхания
ФЖЕЛ –	форсированная жизненная емкость легких
ФК -	функциональный класс
ФР -	фактор риска
ХОБЛ -	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН -	хроническая сердечная недостаточность
ХТЭЛГ -	хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЧСС -	частота сердечных сокращений
ЦВД -	центральное венозное давление
цГМФ -	циклический гуанозинмонофосфат
ЭКГ -	электрокардиография
ЭКМО -	экстракорпоральная мембранная оксигенация
ЭТ-1 -	эндотелин-1
ЭхоКГ	эхокардиография

1. Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой патологией сердечно-сосудистой системы, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз.

В 2007г. в РФ были приняты первые национальные рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, далее в 2013г. и 2016гг. разрабатывались новые версии документа [1,2,3]. В 2015г. российскими экспертами разработаны национальные рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ) [4,5]. До настоящего времени в странах Евразийского содружества отсутствовали единые рекомендации по диагностике и лечению ЛГ.

Основной задачей при разработке настоящего документа явился анализ национальных и международных рекомендаций и руководств по проблеме ЛГ, данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы, с целью оптимизации диагностического процесса и лечения данной категории больных.

Таблица 1.1. Классы и уровни доказательности рекомендаций

Класс рекомендаций	
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными.
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
II а	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
II б	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены.
III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.
Уровень доказательности рекомендаций	
A	Данные получены по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или мета-анализов.
B	Данные получены по результатам одного РКИ или масштабных исследований с неопределенными результатами.
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

Диагностические и лечебные мероприятия различаются по классам и уровням доказательности рекомендаций в соответствии с руководствами Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) (**табл. 1.1.**).

На VI Всемирном симпозиуме (Ницца, Франция, 2018 г.) предложено изменить диагностический критерий ЛГ в виде снижения величины среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. до ≥ 20 мм рт. ст. [6]. Вместе с тем, в плане диагностики ХТЭЛГ – группы IV принято решение о сохранении величины ср.ДЛА без изменений. Учитывая тот факт, что многие предложения экспертов пока находятся в поле дискуссии и не нашли отражения в европейских рекомендациях, в настоящем документе за основу взяты утвержденные положения и принятые ранее концепции.

В данном документе, разработанном экспертами Евразийской ассоциации кардиологов, учтены национальные особенности в подходах к обследованию и лечению пациентов с ЛГ. Рекомендации призваны улучшить раннюю диагностику этой тяжелой патологии, своевременно выявить операбельных пациентов и выбрать оптимальную лечебную стратегию. Практическое руководство предназначено для широкого спектра специалистов – врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, ревматологов, фтизиатров, гематологов, инфекционистов, хирургов.

2. Определения

Легочная гипертензия – это группа заболеваний с гемодинамической картиной прогрессирующего повышения легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), что приводит к дисфункции правого желудочка (ПЖ) и развитию правожелудочковой сердечной недостаточности [1-3,7].

Диагностическим критерием ЛГ является повышение среднего давления в легочной артерии (ср.ДЛА.) ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [2,7]. В норме этот показатель в покое, в среднем, составляет 14 ± 3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. [7]. При повышении ср.ДЛА в диапазоне 21-24 мм рт. ст. всегда требуется тщательный динамический контроль в группах риска – при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), у родственников больных с наследуемой ЛАГ (НЛАГ) и т.д. [1.3].

Легочная артериальная гипертензия – это прекапиллярная форма ЛГ, которая развивается при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии в систему легочной артерии (ТЭЛА), других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения ДЛА [1-3,7].

Диагностическими критериями легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) являются следующие гемодинамические параметры в покое по данным манометрии при КПОС:

- ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.,
- давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.

- легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД. Вуда [3,7,8].

3. Классификации

Клиническая классификация ЛГ необходима для стандартизации диагностических и лечебных подходов и включает пять групп (табл. 3.1.).

Группа I представлена идиопатической ЛГ (ИЛГ), наследуемой формой (НЛАГ); ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, а также ассоциированными формами вследствие врожденных пороков сердца (ВПС) (системно-легочных шунтов), СЗСТ, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, шистосомоза [3,7].

Таблица 3.1. Клиническая классификация

I. Легочная артериальная гипертензия:
1.1. Идиопатическая (ИЛГ)
1.2. Наследуемая (мутации BMPR2, другие)
1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4. Ассоциированная с:
1.4.1. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.3. портальной гипертензией
1.4.4. ВИЧ-инфекцией
1.4.5. шистосомозом
1.5. ЛГ с признаками поражения легочных вен/ капилляров (легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз)
1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных
II. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:
2.1. Систолическая дисфункция
2.2. Диастолическая дисфункция
2.3. Клапанные пороки
2.4. Врожденная/ приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка
2.5. Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен
III. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии:
3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2. Интерстициальные заболевания легких
3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
3.4. Гипоксия при отсутствии заболеваний легких
3.5. Нарушения дыхания во время сна
3.6. Синдром альвеолярной гиповентиляции
3.7. Высокогорная ЛГ
3.8. Аномалии развития легких
IV. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий:
4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2. Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)
V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза:
5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия)
5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты)
5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше)
5.4. Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)
5.5. Сложные врожденные пороки сердца

Для установления диагноза необходимо выявить критерии ЛАГ, исключить наследственный анамнез и возможные ассоциированные формы [7,8]. НЛАГ диагностируется при наличии семейного анамнеза и/ или выявлении мутаций генов, кодирующих рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза – BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) (80% случаев), реже обнаруживаются мутации активин-подобной киназы – ALK1 или ENG (эндоглина), а также Smad9 [7]. В последние годы примерно у 20% семей с ЛАГ обнаружены мутации генов CAV1 (кавеолин-1) и KCNK3, которые кодируют, соответственно, мембранный белок эндотелиальных клеток и белок калиевых каналов [3].

Перечень лекарственных препаратов и токсинов, которые рассматриваются в качестве факторов риска (ФР) индуцированной ЛАГ представлен в **таблице 3.2**. ФР можно классифицировать по степени ассоциации с ЛГ, наличием установленной или предполагаемой причинно-следственной связи [8,9]. Различают «**определенные**» ФР при наличии взаимосвязей, подтвержденных в ряде независимых наблюдений, включая контролируемые исследования и доказанные эпидемии; «**вероятные**», в пользу которых свидетельствует несколько не противоречащих друг другу наблюдений, в том числе серии случаев.

Таблица 3.2. Лекарства и токсины – факторы риска ЛАГ

Определенный	Вероятный
<ul style="list-style-type: none"> • Аминорекс • Фенфлюрамин • Дексфенфлюрамин • Токсическое рапсовое масло • Бенфлюорекс • Дазатиниб • Метамфетамины 	<ul style="list-style-type: none"> • Кокаин • Фенилпропаноламин • Амфетаминоподобные препараты • Интерферон α и β • Алкилирующие препараты • Экстракт травы зверобоя продырявленного • Бозутиниб • Антивирусные препараты против вируса гепатита С прямого действия • Лефлуномид • Индирубин

Согласно предложению экспертов, на VI Всемирном симпозиуме, в группе I обсуждалась рубрика «ЛАГ с сохраненной вазореактивностью» [9]. Simonneau G. и соавт. в качестве критериев длительного ответа на терапию блокаторами кальциевых каналов» (БКК) указали: достижение/ сохранение ФК I/II в сочетании со значительным улучшением гемодинамических параметров в течение не менее одного года лечения - сохранение/ улучшение показателей по сравнению с достигнутыми во время острого фармакологического теста (ОФП) с достижением ср.ДЛА<30 мм рт. ст. и нормализацией/ улучшением сердечного выброса (СВ). По данным Российского регистра, положительная ОФП (снижение ср.ДЛАСр. ≥ 10 мм рт. ст. с достижением абсолютной величины ≤ 40 мм рт. ст. при отсутствии снижения СВ) выявлена у 8,6% пациентов ИЛГ и НЛАГ [10].

Однако нередко клиническое ухудшение у больных наблюдается не только в первые месяцы, но и спустя год от начала лечения БКК, что требует эскалации специфической терапии и, следовательно, позволяет рассматривать это дополнение не целесообразным.

В классификации ЛАГ, ассоциированной с ВПС – врожденными системно-легочным шунтами, учитываются тип и размеры дефекта, наличие или отсутствие экстракардиальных аномалий и статус коррекции ВПС (табл. 3.3). В клинической классификации выделяют четыре основные группы ЛАГ-ВПС: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции пороков (табл. 3.4) [3,7,8].

Среди простых пороков следует отметить наиболее частые – дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытый артериальный проток (ОАП).

Таблица 3.3. Анатомо-патологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, ассоциированных с легочной артериальной гипертензией

<p>1 Тип</p> <p>1.1. Простые претрикуспидальные шунты</p> <p>1.1.1. Дефект межпредсердной перегородки</p> <p>1.1.1.1. Вторичное соустье</p> <p>1.1.1.2. Венозный синус</p> <p>1.1.1.3. Первичное соустье</p> <p>1.1.2. Полный или частичный аномальный дренаж легочных вен</p> <p>1.2. Простые посттрикуспидальные шунты</p> <p>1.2.1. Дефект межжелудочковой перегородки</p> <p>1.2.2. Открытый аортальный проток</p> <p>1.3. Комбинированные шунты</p> <p>1.4. Комплексные врожденные пороки сердца</p> <p>1.4.1. Полный дефект атриовентрикулярной перегородки</p> <p>1.4.2. Артериальный ствол</p> <p>1.4.3. Физиология единого желудочка с необструктивным легочным потоком крови</p> <p>1.4.4. Транспозиция магистральных артерий с ДМЖП (без легочного стеноза) и/или открытым артериальным протоком</p> <p>1.4.5. Другие</p>	<p>2 Размер</p> <p>2.1. Гемодинамические (указать Qp/QS)</p> <p>2.1.1. Рестриктивные (градиент давления через дефект)</p> <p>2.1.2. Нерестриктивные</p> <p>2.2. Анатомические</p> <p>2.2.1. от малых до умеренных (ДМПП $\leq 2,0$ см и ДМЖП $\leq 1,0$ см)</p> <p>2.2.2. Большие (ДМПП $> 2,0$ см и ДМЖП $> 1,0$ см)</p> <p>3 Направление шунта</p> <p>3.1. Преимущественно системно-легочный</p> <p>3.2. Преимущественно легочно-системный</p> <p>3.3. Двухнаправленный</p> <p>4 Ассоциированные кардиологические и экстракардиальные нарушения</p> <p>5 Статус восстановления</p> <p>5.1. Неоперабельный</p> <p>5.2. Паллиативный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]</p> <p>5.3. Восстановительный [указать тип операции(й), возраст при проведении операции]</p>
---	--

Обычно ранняя хирургическая коррекция ВПС предотвращает развитие ЛГ. У ряда больных тяжелая резидуальная ЛАГ развивается после хирургической коррекции порока. В таких клинических ситуациях можно подозревать наличие необратимого поражения легочных сосудов до оперативного лечения порока сердца. Нельзя исключить, что ремоделирование легочных сосудов прогрессирует, несмотря на успешно проведенную операцию. В современных рекомендациях прописаны критерии операбельности у больных ВПС, что позволяет минимизировать риск развития резидуальной ЛАГ (табл. 3.5.) [3,7].

Таблица 3.4. Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с ВПС — системно-легочными шунтами

<p>1. Синдром Эйзенменгера</p> <p>Включает все большие интра- и экстракардиальные дефекты — системно-легочные шунты, которые приводят к значительному повышению ЛСС и двунаправленному или обратному (легочно-системному) сбросу крови.</p> <p>Присутствуют цианоз, вторичный эритроцитоз и полиорганные нарушения.</p>
<p>2. ЛАГ, ассоциированная с преобладающими системно-легочными шунтами</p> <p>Корректируемые (с помощью хирургического или чрескожного вмешательства)</p> <p>Некорректируемые (включает средние и большие дефекты; ↑ЛСС – от незначительного до умеренного, преобладает системно-легочное шунтирование. Цианоз в покое не характерен).</p>
<p>3. ЛАГ с малыми/ случайными дефектами (для взрослых больных)</p> <p>Значительное ↑ ЛСС при наличии небольших дефектов (ДМЖП <1 см и ДМПП <2 см). Клиническая картина идентична ИЛГ. Коррекция ВПС противопоказана.</p>
<p>4. ЛАГ после хирургической коррекции порока</p> <p>В этих случаях после хирургической коррекции ВПС ЛАГ сохраняется после операции (персистирующая ЛАГ) или развивается через несколько месяцев или лет после операции (резидуальная ЛАГ) при отсутствии значимых послеоперационных остаточных поражений или врожденных дефектов.</p>

Таблица 3.5. Оценка операбельности у больных с ВПС

Рекомендации			Класс рекомендаций/ уровень доказательности
Индекс ЛСС, ЕД. Вуда/м ²	ЛСС, ЕД. Вуда	Корректируемый ВПС?	
<4	<2,3	да	Па – С
>8	>4,6	нет	Па – С
4-8	2,3-4,6	Индивидуальная оценка	Па – С

ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ (ЛАГ-СЗСТ), развивается при системной склеродермии (ССД), системной красной волчанке, смешанном заболевании

соединительной ткани, более редко - ревматоидном артрите, дерматомиозите или синдроме Шегрена. Частота ЛАГ надежно установлена только при ССД – 7-12% [2,3]. У больных со ср.ДЛА 21-24 мм рт. ст. имеется высокий риск развития ЛАГ в ближайшие 3 года, что требует тщательного динамического наблюдения [7].

Повышение давления в системе воротной вены приводит к развитию портальной гипертензии (портоЛГ). Гемодинамические исследования показали, что ЛАГ при портальной гипертензии выявляется у 2-6% больных [3,7]. Риск ее развития не зависит от тяжести патологии печени. ЛАГ является редким осложнением ВИЧ: распространенность составляет около 0,5% [8]. ЛАГ развивается исключительно при гепатолиенальной форме шистосомоза примерно в 5% случаев [7].

Легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА) (группа 1.5.) – редкие формы патологии, которые имеют сходные с ИЛГ гистологические, клинические и гемодинамические особенности, могут возникать при СЗСТ, ВИЧ, применении аноректиков [2,7,11]. В настоящее время в качестве ФР указывается воздействие органических растворителей, в частности, трихлорэтилена, имеется значительное снижение DLCO <50% от должного при оценке диффузионной способности легких, выраженная гипоксемия в артериальной крови, КТ-картина в виде утолщения межлобулярных септ, феномен «матового стекла», увеличение размеров лимфатических узлов средостения [9]. Поражение легочных венул/ капилляров ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, риском развития отека легких в ответ на назначение или эскалацию ЛАГ-специфической терапии [11].

Группа II. Поражения левого желудочка (ЛЖ) или клапанного аппарата левых отделов сердца приводят к повышению давления в левом предсердии; пассивное повышение ДЛА является следствием обратной передачи давления. ЛСС обычно в пределах нормы или незначительно повышено, градиент между ср.ДЛА и ДЗЛА отсутствует. Причинами ЛГ группы II являются: систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ, поражение клапанов левых отделов сердца, врожденная/ приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта ЛЖ (**табл. 3.1.**) [3,7,12,13].

В течение длительного времени поддерживается нормальная величина транслёгочного градиента давления и, следовательно, ЛСС (<12-15 мм рт. ст. и <3 ЕД. Вуда соответственно) [7]. При выраженном повышении давления в легочных венах (≥ 25 мм рт. ст.) отмечается диспропорциональное повышение ДЛА за счёт присоединения реактивного компонента. Его выраженность может варьироваться с достижением транслёгочного градиента давления >15-18 мм рт. ст. и ЛСС>3 ЕД. Вуда [12,13]. Гемодинамические нарушения, подобные ЛАГ, развиваются у 19–35% больных [7].

Группа III. При ЛГ, ассоциированной с паренхиматозными заболеваниями легких, повышение ср.ДЛА обычно умеренное (<35 мм рт. ст.) [14]. У ряда больных отмечается диспропорциональное повышение ДЛА, не соответствующее степени гипоксии. В ретроспективном исследовании у 998 больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) при проведении КПОС только в 1% случаев выявлялась высокая ЛГ с величиной ср.ДЛА >35 мм рт. ст. Эти больные имели умеренно выраженную или тяжелую обструкцию дыхательных путей, тяжелую гипоксемию, гипокапнию, низкую величину диффузионной способности легких в отношении монооксида углерода DLCO [7,8,14].

У многих людей длительное (месяцы и годы) пребывание или постоянное проживание на высокогорье приводит к повышению ср.ДЛА >20 мм рт. ст. Однако у некоторых лиц значительное повышение ДЛА может приводить к развитию гипертрофии ПЖ, правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти, иногда внезапной из-за нарушений сердечного ритма [15]. При отсутствии других причин повышения ДЛА диагностируется высокогорная ЛГ (ВЛГ), которая относится к группе III. ФР ВЛГ являются наследственность, гиперреактивность легочных сосудов на гипоксию, курение, тяжелые физические нагрузки и синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) [16].

Группа IV. В эту группу включаются различные формы обструкции легочных сосудов: тромбы/ эмболы, опухоли, инородные тела [4,7,8]. В зависимости от причины развития ЛГ клиническая и морфологическая картина болезни различается, что требует дифференцированных подходов к лечебной тактике. Каждый пациент с ХТЭЛГ должен направляться в экспертный центр для решения вопроса о возможности хирургического лечения, что зависит от локализации обструктивных поражений, тяжести гемодинамических нарушений, наличия сопутствующих заболеваний, желания больного, опыта хирурга [5,17].

Группа V. Серповидно-клеточная анемия, талассемия, врожденный сфероцитоз, стоматоцитоз, микроангиопатическая гемолитическая анемия могут приводить к развитию прекапиллярной ЛГ [2]. Она отличается от ЛАГ как по гистопатологическим признакам и гемодинамическим характеристикам, так и по ответу на ЛАГ-специфическую терапию. В трех гемодинамических исследованиях при ЛГ вследствие хронической гемолитической анемии при умеренном повышении ср.ДЛА (30–60 мм рт. ст.) отмечался высокий СВ (8–9 л/мин), а величина ЛСС оказалось в 3-4 раза меньше, чем при ассоциированных формах ЛАГ [7].

В группу V включается сегментарная ЛГ, выявляемая в одной и более долях одного или обоих легких [7,9]. Некоторых больных с ЛГ бывает трудно классифицировать, например, после реконструктивных операций при ВПС с транспозицией крупных сосудов. В каждом случае необходимо уточнять анатомические и патофизиологические

особенности поражения сердца и сосудов, оценивать тяжесть ЛГ, степень повышения ЛСС, особенно у больных после операций Фонтена, когда создаются атрио- и кавапульмональные анастомозы, как паллиативное вмешательство при наличии единственного желудочка [8]. Хирургические возможности при таком пороке крайне ограничены.

Согласно гемодинамической классификации выделяют прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ (табл. 3.6.).

Критериями прекапиллярной ЛГ по данным КПОС в покое являются:

- ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.;
- ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.;
- ЛСС > 3 ЕД. Вуда [3,7].

Такой гемодинамический вариант можно выявить при ЛАГ (группа I), ЛГ вследствие патологии легких (группа III), ЛГ вследствие обструкции легочных артерий, в частности, при ХТЭЛГ (группа IV), смешанных формах ЛГ (группа V).

Посткапиллярная форма ЛГ определяется при ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА > 15 мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа II), а также может наблюдаться при ЛГ группы V.

Таблица 3.6. Гемодинамическая классификация

Определение	Характеристики	Клинические группы
Легочная гипертензия	Ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	Ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. ЛСС > 3 ЕД. Вуда	I. Легочная артериальная гипертензия III. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии IV. ЛГ вследствие обструкции легочных артерий/ ХТЭЛГ V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ	Ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст.	II. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ЛСС ≤ 3 ЕД. Вуда Диастолический градиент < 7 мм рт. ст.	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ЛСС > 3 ЕД. Вуда Диастолический градиент ≥ 7 мм рт. ст.	

Диастолический градиент = диастолическое ДЛА - ДЗЛА

Диастолический градиент рассматривался в качестве наиболее информативного показателя, определяющего гемодинамический вариант легочной сосудистой болезни [3,13]. В норме он находится в пределах 1-3 мм рт. ст., у пациентов с заболеваниями сердца – до 5 мм рт. ст. Величина диастолического градиента как разница между диастолическим ДЛА (ДДЛА) и ДЗЛА позволяет выделить подтипы посткапиллярной ЛГ [18]. При изолированной посткапиллярной ЛГ величина ЛСС ≤ 3 ЕД. Вуда и диастолический градиент < 7 мм рт. ст. Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ характеризуется показателями ЛСС > 3 ЕД. Вуда и диастолического градиента ≥ 7 мм рт. ст. [7].

Функциональная классификация ЛГ представляет собой адаптированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) для больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) (табл. 3.7.) [1,2,7].

Таблица 3.7. Функциональная классификация

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

4. Этиология и патогенез

Группа I (легочная артериальная гипертензия): в патогенезе играют роль генетические, молекулярные и гормональные нарушения [1,19]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патофизиологического фактора. Независимо от вида иницирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз *in situ* [2,7]. Процессы вазоконстрикции связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. При исследовании вазоактивных субстанций показана повышенная продукция тромбоксана и эндотелина-1 (ЭТ-1), дефицит вазодилататоров – простациклина (ПЦ) и оксида азота (NO), что обозначает мишени для терапевтического воздействия простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ) и др. [19,20]. Ремоделирование легочных сосудов является

результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. У больных ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных легочных артериях и артериолах, а также легочных артериях эластического типа [3,8,21].

У большинства больных ЛАГ с семейным анамнезом (НЛАГ) и у ряда больных со спорадическими случаями (ИЛГ) выявляется ассоциация с мутациями гена, кодирующего рецептор типа II к белку костного морфогенеза BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) (2 хромосома), который участвует в контроле пролиферации сосудистых клеток [1,7]. Характерно аутосомно-доминантное наследование с низкой пенетрацией: лишь в 20% случаев мутации приводит к манифестации заболевания. Гетерозиготные мутации BMPR2 выявляются у 75% пациентов с семейными формами ЛАГ и до 25% спорадических случаев. Низкая пенетрация указывает на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Описаны полиморфизмы генов, кодирующих NO-синтазу, карбимил-фосфат синтазу, синтез переносчиков серотонина, а также другие стимулы, ответственные за контроль роста легочных сосудистых клеток [19]. У пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Ослера-Вебера-Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли, активин-подобной киназы 1, эндоглина. При секвенировании экзома определены редкие гетерозиготные мутации в генах, кодирующих такие белки, как кавеолин 1 (CAV1) и элемент 3 подсемейства калиевого канала (KCNK3) [3,7].

Недавно установлена мутация гена, кодирующего эукариотический иницирующий 2-й фактор трансляции α -киназы 4 (EIF2AK4), которая определяет изменение экспрессии генов в ответ на депривацию аминокислот. Би-аллельная мутация выявляется у всех больных с семейными формами ЛВОБ/ЛКГА и 25% пациентов с гистологически подтвержденными спорадическими формами [7].

Основными патофизиологическими факторами развития ЛАГ-ВПС является увеличение кровотока и давления в легочных артериях (повреждение эндотелия, эндотелиальная дисфункция, запуск каскада биохимических реакций и ремоделирование легочных сосудов), высокое напряжение кислорода в легочных артериях (повреждение эндотелия), полицитемия с повышением вязкости крови (легочные микроэмболии), а также повышение давления в легочных венах (посткапиллярная ЛГ) [22-24].

Механизмы развития ЛАГ при пре- и посттрикуспидальных дефектах различаются. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (ДМЖП, ОАП и дефект аорто-легочной перегородки) высокая ЛАГ существует с рождения и вызвана массивным

артериовенозным сбросом крови. Патологическое воздействие на легочные сосуды оказывают как легочная гиперволемиа, так и прямая передача давления из левых камер сердца [3]. Некоторые пациенты с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения легочных сосудов, с развитием синдрома Эйзенменгера. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах легочно-сосудистая болезнь у взрослых может носить обратимый характер, а устранение сброса крови сопровождается нормализацией или снижением ДЛА.

Механизм развития ЛАГ при сложных ВПС, включающих посттрикуспидальный сброс крови в качестве компонента порока (общий артериальный ствол, полная форма атриовентрикулярного канала и др.), в целом соответствует таковому при простых посттрикуспидальных дефектах. При цианотичных ВПС с ЛАГ (транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек сердца и др.) легочно-сосудистая болезнь может усугубляться за счет микроэмболий, а при транспозиции магистральных сосудов – за счет повреждающего воздействия кислорода на эндотелий легочных артерий [22].

При претрикуспидальных дефектах (ДМПП, частичная форма атриовентрикулярного канала и частичный аномальный дренаж легочных вен) патологическое воздействие на легочные сосуды оказывает исключительно гиперволемиа, в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позднее, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирование ЛАГ происходит соответственно усугублению легочно-сосудистой болезни. Устранение артериовенозного сброса крови при сохранении повышенного ЛСС может не привести к значимому снижению ДЛА [8].

Генез ЛГ у больных с шистосомозом многофакторный и включает портальную гипертензию, местный васкулит, вызванный яйцами гельминтов. Гемодинамические изменения подобны таковым при портоЛГ [7,8].

Группа II. У больных с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца не обнаруживается генетического субстрата заболевания. Механизмы, ответственные за повышение ДЛА при патологии левых отделов сердца или клапанного аппарата левых отделов сердца включают, прежде всего, пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная ЛГ). Повышение ЛСС обусловлено увеличением вазомоторного тонуса легочной артерии и/или фиксированным структурным ремоделированием легочных артерий [12,13]. До настоящего времени не установлено,

какие факторы ответственны за развитие тяжелой ЛГ у ряда больных с развитием обструктивных изменений легочного сосудистого русла.

Группа III. При респираторных заболеваниях основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия [1,7]. Она вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и опосредованных механизмов. Дисфункция эндотелия легочных сосудов может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением [14,23]. К другим структурным факторам относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, что характерно для эмфиземы и фиброза. При ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии только в одном исследовании у больных с ХОБЛ описан полиморфизм гена серотонина [2].

Группа IV. Точная распространенность этой формы ЛГ не установлена. Считается, что ХТЭЛГ отмечается примерно у 0,1-9,1% больных, перенесших острую ТЭЛА [7,8]. Обструкция легочных сосудов может быть вызвана не только эмболами (ХТЭЛГ), но и опухолями, инородными телами и др. [3]. При ХТЭЛГ генетического субстрата заболевания не обнаруживается. Основой патобиологических процессов является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий [4,8]. ТЭЛА или тромбозы *in situ* могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [17]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов. В большинстве случаев остается не ясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при ТЭЭ. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, антифосфолипидные антитела - у 20% больных [4]. У 39% пациентов ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения в дистальных легочных артериях могут быть связаны с такими факторами, как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации.

Группа V. Часто патофизиологические особенности остаются не установленными или выявляются множественные механизмы [3]. Наиболее частой формой этой группы является саркоидоз. ЛГ является следствием фиброзно-кистозного поражения паренхимы легких и гипоксемии, однако в редких случаях развивается саркоидное поражение

легочных сосудов с развитием прекапиллярного варианта ЛГ [7]. Гистиоцитоз Х может приводить к поражению легочных сосудов, которое не зависит от степени поражения дыхательных путей и паренхимы легких [8]. ЛГ может также развиваться вследствие компрессии легочных сосудов, которая выявляется при рентгенологическом исследовании грудной клетки.

Механизм ЛАГ при хроническом гемолизе связан с интенсивным потреблением оксида азота (NO), что приводит к снижению его биологической активности. Известно, что при хронической гемолитической анемии также снижается продукция и активность мессенджера NO — циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках легочных сосудов [2].

Посткапиллярные формы ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца при гематологических заболеваниях встречаются чаще (3,3-6,3%) по сравнению с прекапиллярными формами (2,9–3,7%) [9]. Механизмы развития ЛГ могут включать хроническую ТЭЛА, состояние после спленэктомии, часто выявляется высокий СВ, поражения левых отделов сердца и повышенная вязкость крови [3].

Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия-антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле. Развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах приводит к повышению ЛСС, перегрузке и декомпенсации ПЖ [1,2,7]. Функция последнего определяет функциональную способность и прогноз больных ЛГ. Не ясно, почему у некоторых больных ПЖ длительно сохраняет способность поддерживать функцию, в то время как у других быстро развивается декомпенсация, которая проявляется как истончение стенки, дилатация полости, уменьшение фракции выброса. ПЖ новорожденного лучше адаптируется к повышению ЛСС, что может объяснить лучшую выживаемость при ЛАГ вследствие ВПС [8,22].

5. Эпидемиология и прогноз

В настоящее время точные эпидемиологические данные о распространенности ЛГ в мире отсутствуют. Известно, что в Великобритании она составляет 97 пациентов на миллион в популяции при соотношении женщины/ мужчины 1,8:1 [3,7]. По данным зарубежных наблюдений, при скрининге с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 4579 больных признаки ЛГ (систолическое ДЛА (СДЛА) >40 мм рт. ст.) обнаружены у 10,5%

больных [8]. Из них 78,7% пациентов имели ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, 9,7% – на фоне патологии легких, 4,2% и 0,6% – ЛАГ и ХТЭЛГ соответственно, в 6,8% случаев установить причину патологии не представлялось возможным. Таким образом, ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа II) является наиболее распространенной формой патологии.

Группа I. ЛАГ – орфанное заболевание с распространенностью в общей популяции 15-60 случаев на миллион населения и заболеваемостью 2,4-10 случаев на миллион населения в год [3]. Распространенность ИЛГ составляет 5,9 случаев на миллион населения, а заболеваемость - не более 1-2 случаев на миллион населения в год [7].

ИЛГ может возникнуть в любом возрасте независимо от пола и расы. Согласно данным первого регистра NIH (США), выполненном в 1981-1985гг., средний возраст у 187 больных составил 36 лет, соотношение женщины/ мужчины – 1,7:1 [24]. Наиболее часто дебют заболевания отмечался в 20-30 лет у женщин, в 30-40 лет – у мужчин. 9% пациентов были старше 60 лет, 8% – моложе 20 лет. Средний период от появления симптомов до установления диагноза составлял около 2 лет. За последние годы данные зарубежных регистров указывают на изменение демографических характеристик. Так, в Европе средний возраст больных ИЛГ на момент установления диагноза составил 52 года, соотношение женщины/ мужчины – 1,6:1 [3]. По данным Российского регистра, у пациентов с ИЛГ возраст на момент установления диагноза составляет $41,0 \pm 12,8$ года, за последнее 10-летие отмечается возрастание соотношения женщины/мужчины до 5,4:1 [25]. Период времени с момента появления жалоб до установления диагноза сохраняется около 24 мес.

В структуре ЛАГ, по данным регистров, около половины пациентов имеют ИЛГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарств и токсинов. По данным Российского регистра, группа ИЛГ составляет 41%, 36,6% – ЛАГ-ВПС, 19,3% – ЛАГ-СЗСТ, 1,8% – портоЛГ, 0,6% – ЛАГ-ВИЧ, 0,4% – НЛАГ, 0,4% – ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов [8,10].

По данным зарубежных регистров, среди ассоциированных форм ЛАГ наиболее частой причиной являются СЗСТ и ВПС — системно-легочные шунты [26-28]. Пациенты с синдромом Эйзенменгера старше 18 лет демонстрируют более благоприятный гемодинамический профиль и лучшую выживаемость по сравнению с группой ИЛГ [22]. ЛАГ при ССД характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом: так, если годовая смертность при ИЛГ составляет 15%, то при ЛАГ при ССД – 30% [7]. Ранняя диагностика и своевременное начало лечения способствуют улучшению прогноза.

В литературе обнаруживаются противоречивые сведения о выживаемости больных с портоЛГ. В регистре REVEAL (США) 3-летняя выживаемость этих больных составила

40% в сравнении с 64% при ИЛГ [27]. Напротив, во французском регистре 3-летняя выживаемость пациентов с портоЛГ была несколько лучше, чем при ИЛГ (68%) [26]. Различия могут быть связаны с различной выраженностью поражения печени. Если в регистре США большинство больных с портоЛГ направлялись в центры трансплантации, то во Французском регистре у больных отмечался цирроз печени легкой степени.

До появления высокоэффективной антиретровирусной терапии и внедрения ЛАГ-специфических препаратов годовая выживаемость пациентов с ЛАГ-ВИЧ составляла около 50%. По данным Французского регистра, в эру современной терапии выживаемость больных в течение 5 лет достигает 70%. Нормализация показателей гемодинамики после нескольких лет лечения наблюдается примерно в 20% случаев [7,26].

Смертность больных с ЛАГ вследствие шистосомоза составляет около 15% в течение 3 лет. Неконтролируемые исследования показали, что ЛАГ-специфическая терапия может улучшить клинические исходы [3]. Прогноз больных с ЛВОБ и ЛКГА существенно хуже по сравнению с ИЛГ [11].

Группа II. По эпидемиологическим данным, у 75% больных ЛГ обусловлена патологией левых отделов сердца [3,12]. Распространенность ЛГ при ХСН возрастает по мере ухудшения ФК. Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН вследствие систолической дисфункции ЛЖ и до 70% пациентов, имеющих изолированную диастолическую дисфункцию ЛЖ [13]. Распространенность ЛГ при наличии клапанных пороков левых отделов сердца зависит от тяжести гемодинамических нарушений. ЛГ развивается практически во всех случаях поражений митрального клапана и до 65% случаев при стенозе устья аорты [7].

Группа III. Распространенность ЛГ при ХОБЛ при наличии, по меньшей мере, одной госпитализации вследствие дыхательной недостаточности составляет до 20% случаев. В развернутой стадии ХОБЛ частота ЛГ возрастает (>50%), при интерстициальных заболеваниях легких распространенность ЛГ достигает 32-39%. Небольшое повышение ДЛА часто встречается при тяжелом интерстициальном заболевании легких и тяжелой ХОБЛ [7,14]. Сочетание фиброза и эмфиземы легких способствует более частому возникновению ЛГ, при этом отмечается тяжелая ЛГ.

Группа IV. Распространенность ХТЭЛГ составляет 8-40 случаев на миллион населения. В Испанском регистре распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составили соответственно 3,2/ 1 млн. и 0,9 случаев на миллион в год [4]. Предполагается, что истинная распространенность ХТЭЛГ может быть значительно выше.

ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой ТЭЛА с частотой развития 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [4,7,17]. По данным

международного регистра, у 50-75% больных ХТЭЛГ в анамнезе отмечалась перенесенная ТЭЛА или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [3]. По данным Российского регистра, у 205 больных с впервые выявленной ХТЭЛГ указания на тромбозы вен нижних конечностей в анамнезе имелись у 38%, наследственные тромбофилии – у 25% [28].

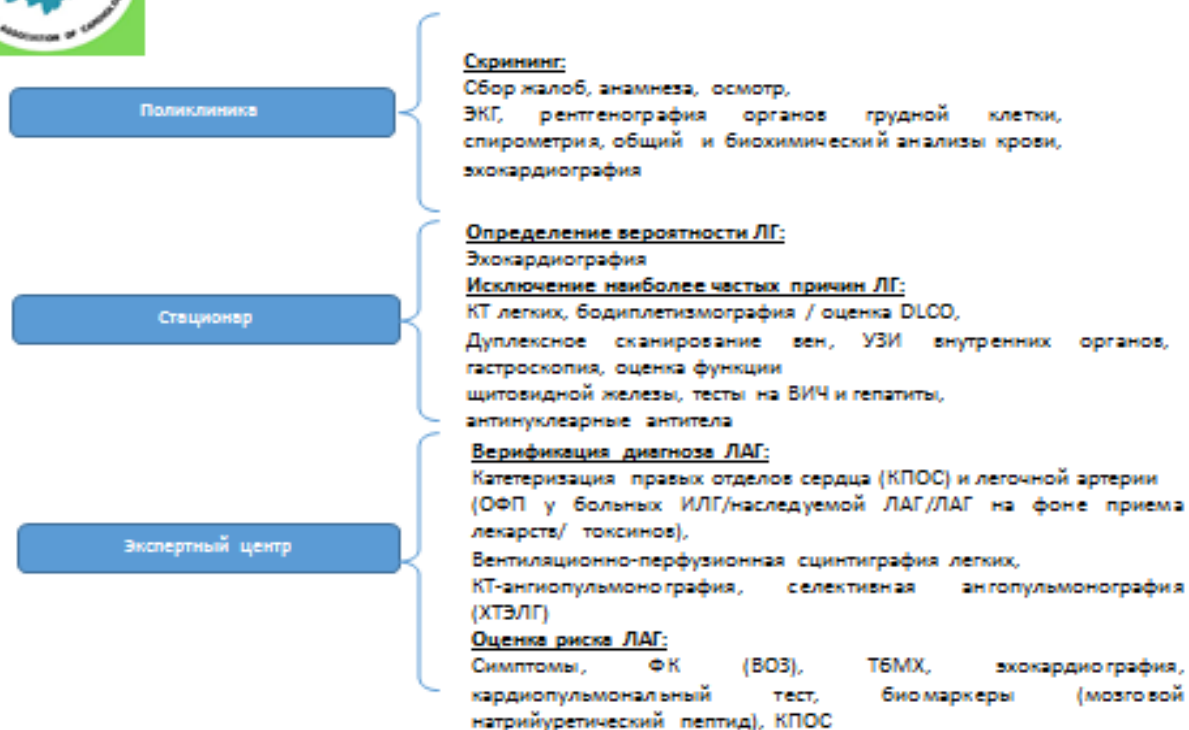
Группа V. Учитывая гетерогенность группы, оценить распространенность и заболеваемость не представляется возможным. У 6,2–10% пациентов серповидно-клеточной анемией имеется повышение ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. [8].

6. Диагностика

Стратегия диагностики при ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза и клинической группы, функционального и гемодинамического статуса пациентов [1,2]. Основными задачами являются: определение вероятности наличия у пациента ЛГ с исключением наиболее частых причин (патология левых отделов сердца, хронические респираторные заболевания, перенесенная ТЭЛА); верификация диагноза ЛАГ при КПОС; оценка ФК (ВОЗ) и стратификация риска с целью выбора адекватной специфической терапии [3,8].



Этапы диагностического поиска



Диагностический алгоритм при ЛГ включает следующие этапы:

1. скрининг (жалобы, осмотр, факторы риска, данные обследования);
2. определение вероятности ЛГ при помощи трансторакальной ЭхоКГ;

3. исключение наиболее частых причин ЛГ, в первую очередь патологии левых отделов сердца и легких;
4. исключение ХТЭЛГ (группа IV);
5. верификация диагноза ЛАГ, уточнение нозологической формы;
6. оценка ФК (ВОЗ) у всех больных; стратификация риска при ЛАГ (рис. 1,2).



Рисунок 2. Диагностический алгоритм

6.1. Клинические признаки и симптомы

Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при опросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что затрудняет раннюю диагностику. На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Спектр клинических симптомов (одышка, повышенная утомляемость и слабость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния) обусловлен, главным образом, двумя причинами - снижением СВ и нарушением транспорта кислорода и [1,3]. Характерными симптомами ЛГ являются кашель и кровохарканье.

Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, при выполнении значительной физической нагрузки, до возникающей даже в покое, при волнении или разговоре, при незначительных усилиях [1,25]. Одышка при физических нагрузках является наиболее частым первым симптомом заболевания. Как

правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступов удушья обычно не наблюдается.

Боли в груди у пациентов с ЛГ обычно имеют неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов отмечаются типичные приступы стенокардии-интенсивные приступы сжимающих болей за грудиной, с иррадиацией в левую лопатку и руку, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда [2,25].

Более чем у половины больных с ЛГ отмечаются *головокружения и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков составляет 2-5 минут, иногда до 20-25 минут [29]. Большинство больных жалуется на *сердцебиения и перебои в работе сердца*. При этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще имеется синусовая тахикардия.

Кашель отмечается у трети больных с ЛГ, связан, по-видимому, с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах [8].

Кровохарканье обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с тромбоэмболией в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие разрыва мелких бронхиальных артерий слизистой оболочки бронхов [1,25].

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями, указывают на возможную клиническую группу ЛГ. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [1,2]. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с СЗСТ. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания. Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности [8].

Анамнестические сведения. Учитывая установленный генетический аспект ЛАГ, необходимо исключить наличие характерной клинической симптоматики у родственников больного. Следует учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.) (табл. 3.2., 6.1.) [1,3]. Диагноз ЛАГ высоковероятен у больных с клиническими симптомами, возникающими на фоне СЗСТ, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, ВПС, венозных тромбозов. У многих больных

ХТЭЛГ прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию [4,28,29].

К независимым факторам риска развития ХТЭЛГ относятся: перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимуляторов, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания [3,4].

6.2. Физикальный осмотр.

При физикальном осмотре у пациентов с ЛГ наиболее часто выявляется акроцианоз, при длительном течении болезни – изменения фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» (табл. 6.1.) [1,8]. У пациентов с эмфиземой легких имеется изменение формы грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка). При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла [2,7].

Таблица 6.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется осуществлять сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [1,7,29].	I	C
Рекомендуется исключать наличие клинической симптоматики ЛАГ у родственников пациентов, учитывая возможный наследуемый характер заболевания [2,7,8].	I	C
Рекомендуется учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.) [1,7].	I	C
Рекомендуется провести физикальный осмотр (наружный осмотр оценка роста и массы тела, уровня физического развития) у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [3,8].	I	C

6.3. Инструментальные методы обследования.

6.3.1. Электрокардиография.

Выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо

(табл. 6.3.1.). Признаки гипертрофии ПЖ выявляются у 87% больных, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных с ИЛГ [8,24]. Учитывая, что чувствительность электрокардиографии (ЭКГ) при ЛАГ составляет лишь 55%, а специфичность – 70%, ЭКГ не может рассматриваться в качестве метода скрининга ЛАГ, поскольку у больных может обнаруживаться неизменная ЭКГ [1,30]. У пациентов с ЛГ могут развиваться наджелудочковые нарушения ритма, чаще фибрилляция предсердий. Частота развития мерцательной аритмии достигает 25% в 5 течение лет [8,31]. Аритмия приводит к снижению СВ, усугубляя гемодинамические нарушения. У пациентов с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца необходимо проведение суточного ЭКГ-мониторирования.

Таблица 6.3.1. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение электрокардиографии у всех больных ЛГ [1,7,30].	I	C
Рекомендуется проведение синтезированной векторкардиографии у больных с подозрением на ЛГ [30,32].	IIa	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки у всех больных ЛГ [3,4,7].	IIa	B
Рекомендуется проведение трансторакальной эхокардиографии у всех больных с подозрением на ЛГ [1,7,36].	I	C
Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких [7,34].	I	C
Рекомендуется проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у всех больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ [2,4,40].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ [4,8].	IIa	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ [4,7].	I	C
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочных сосудов [7,42].	IIa	C
УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [3,7].	I	C

Если изменения на ЭКГ возникают при наличии достаточно выраженной гипертрофии правых отделов сердца, то с помощью *синтезированной векторкардиографии* (ВКГ) эти изменения можно диагностировать в более ранних стадиях. ВКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ с большей диагностической точностью, чем ЭКГ (чувствительность 70%, специфичность 83%); позволяет ориентировочно оценивать тяжесть перегрузки ПЖ, а также может использоваться как дополнительный предиктор прогноза (**табл. 6.3.1.**) [32,33].

6.3.2. Рентгенография органов грудной клетки.

Метод позволяет уточнить причину ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких (группа III), приобретенные и врожденные пороки сердца; венозный застой в легких при патологии левых отделов сердца (группа II), а также судить о тяжести ЛГ. Изменения при рентгенографии органов грудной клетки не зависят от степени ЛГ, поэтому неизменная картина не исключает наличие ЛГ (**табл. 6.3.1.**) [1,8]. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии (ЛА), которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, в более поздней стадии – увеличение правых отделов сердца. У пациентов с тяжелой ЛГ обнаруживается плевральный выпот.

У большинства больных ИЛГ отмечается дилатация центральных ЛА с повышением прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка [24,25]. У больных с ХТЭЛГ можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА- расширение ствола и главных ветвей, симптом деформации и укорочения корня [4]. Специфическим признаком является обеднение легочного рисунка в зоне нарушенного кровоснабжения.

6.3.3. Исследование функции внешнего дыхания/ анализ газового состава артериальной крови

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) позволяет выявить вклад поражений дыхательных путей или паренхимы легких в развитие ЛГ: выявить обструктивные или рестриктивные изменения (группа III) с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести легочной патологии (**табл. 6.3.1.**) [1,7]. Поскольку у пациентов с ЛГ обычно отмечается умеренная гипоксемия из-за нарушений вентиляционно-перфузионного соотношения, анализ газов артериальной крови является обязательным тестом. Оценка гипоксемии особенно важна для диагностики ЛГ группы III.

Выявление необратимой обструкции дыхательных путей в сочетании с увеличением остаточного объема и снижением DLCO указывает на ХОБЛ в качестве причины

гипоксической ЛГ [34]. При анализе газового состава артериальной крови у больных ХОБЛ выявляется снижение PaO_2 в сочетании с нормальным или повышенным $PaCO_2$ [2,3].

Сниженные легочные объемы и уменьшение DLCO могут указывать на наличие интерстициального заболевания легких [8]. В случаях сочетания легочного фиброза и эмфиземы чаще развивается ЛГ, однако спирометрические показатели могут быть в норме или незначительно изменены. Псевдонормализация связана с влиянием на легочную функцию легочной эмфиземы в верхних легочных полях и интерстициальных поражений в нижних легочных полях. В этих случаях всегда значительно снижена величина DLCO, что указывает на необходимость проведения компьютерной томографии (КТ) легких [8].

У пациентов с ЛАГ спирометрические параметры (форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и объем форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ₁)) часто находятся в пределах нормальных значений. Для больных группы I характерно уменьшение DLCO (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$. В случаях ЛВОБ или ЛАГ-СЗСТ, ЛГ при паренхиматозных заболеваниях легких DLCO часто бывает низким. При наличии системно-легочных шунтов DLCO возрастает, отражая увеличение легочного кровотока.

У пациентов с ЛАГ часто выявляется ночная гипоксемия и центральное апноэ (70-80%) [35]. Проведение ночной пульсоксиметрии и полисомнографии позволяет исключить обструктивные нарушения во время сна и гиповентиляцию.

6.3.4. Трансторакальная эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, поскольку позволяет не только оценить ДЛА, но и дает важную информацию о причинах и тяжести ЛГ. ЭхоКГ позволяет исключить поражения клапанного аппарата, патологию миокарда, ВПС (табл. 6.3.1.) [1,3,36]. У пациентов с ЛГ выявляется дилатация ПП и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки с ее смещением в систолу в сторону ПЖ. Проведение ЭхоКГ рекомендуется у всех больных с подозрением на наличие ЛГ, а также в группах скрининга ЛАГ (табл. 6.3.2.) Однако для верификации диагноза и выбора тактики лечения необходимо проведение КПОС.

СДЛА можно оценить расчетным путем по пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ТР) с помощью доплерЭхоКГ при отсутствии обструкции выносящего тракта ПЖ. По модифицированному уравнению Бернулли: $\Delta P = 4V^2$, где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с

[8,37]. Для получения величины СДЛА к полученному градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии (ДПП), которое определяют с учетом диаметра нижней полой вены (НПВ) и ее коллабирования на вдохе [38].

Исследование НПВ позволяет объективизировать застойные явления в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического давления в правом предсердии, то есть центрального венозного давления (ЦВД). Исследование проводят из субкостального доступа, датчик устанавливают под мечевидным отростком и ориентируют в позиции длинной оси НПВ. Диаметр НПВ уменьшается на глубоком вдохе, когда отрицательное давление в грудной клетке способствует увеличению наполнения ПЖ из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра на вдохе коррелируют с ДПП. В норме ДПП не превышает 5 мм рт. ст., а диаметр НПВ <1,7 см и уменьшается на вдохе более чем на 50%. При наличии ПЖ ХСН, повышении конечно-диастолического давления в ПЖ и ДПП, затрудняется приток крови к сердцу. Поэтому коллабирование НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застойных явлений в большом круге кровообращения и свидетельствует о повышении ДПП (ЦВД).

Таблица 6.3.2. Вероятность легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Скорость трикуспидальной регургитации, м/сек	Наличие дополнительных ЭхоКГ-признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
<2,8 или не измеряется	нет	низкая
<2,8 или не измеряется	да	средняя
2,9-3,4	нет	средняя
2,9-3,4	да	высокая
>3,4	не требуется	высокая

При дилатации НПВ >1,7см и нормальном коллабировании НПВ >50% на вдохе предполагается увеличение ДПП 6-10 мм рт. ст. Если респираторный коллапс менее 50%, давление в ПП составляет от 10 до 15 мм рт. ст. Наконец, дилатация НПВ без коллабирования на вдохе предполагает значительное увеличение ДПП >15 мм рт. ст. Напротив, уменьшение диаметра НПВ (<1,2 см) со спонтанным коллабированием часто наблюдается при уменьшении объема циркулирующей крови [7,8].

При определении воспроизводимости следует обратить внимание на достаточно значимую ошибку при расчете СДЛА (4,9-8 мм рт. ст.) методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан. Это связано с субъективностью скоростных измерений и тем, что часто КПОС и ЭхоКГ проводятся одновременно. Воспроизводимость измерения СДЛА через трикуспидальный клапан зависит, в основном, от качества записи доплеровского спектра [36-38]. Систолическое давление в ПЖ у здоровых людей в возрасте 1-89 лет составляет 28±5 мм рт. ст. (15-57 мм рт. ст.) и

увеличивается с возрастом и увеличением индекса массы тела. ТР определяется у большинства больных с ЛГ (74%) В исследованиях установлена достоверная корреляционная связь (0,57-0,93) между СДЛА по данным доплерЭхоКГ и КПОС [8,38].

В таблице 6.3.3. суммированы дополнительные признаки ЛГ по данным ЭхоКГ.

Таблица 6.3.3. Дополнительные эхокардиографические признаки легочной гипертензии

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр >1.0	АТ ВТПЖ <105 m/s или средне систолический пик	НПВ>2,1 см (<50%) (<20% на спокойном дыхании)
Парадоксальное движение МЖП; ИЭ ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость раннего пика диастолической регургитации >2.2 м/с	площадь ПП в систолу >18 см ²
-	Диаметр ЛА >25 мм	-

Примечание: Вероятность ЛГ при оценке различных камер и сосудов сердца (А/В/С): А: ПЖ – правого желудочка; В: ЛА – легочная артерия; С: НПВ – нижняя полая вена и ПП - правое предсердие. ИЭ – индекс эксцентричности; АТ ВТПЖ – систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка.

Считается, что в период острой ТЭЛА можно заподозрить наличие у больного ХТЭЛГ, если регистрируются значительно повышенные цифры СДЛА >70-80 мм рт. ст. [4].

Если при ЭхоКГ выявлена низкая вероятность ЛГ, диагноз может быть исключен (табл. 6.3.2.). Тем не менее, в таких случаях рекомендуется ЭхоКГ в динамике, если у больного имеется СЗСТ или перенесённая ТЭЛА. Если вероятность ЛГ оценивается как средняя, требуется детальное обследование при наличии ФР ЛГ, включая КПОС. Если вероятность ЛГ оценивается как высокая, КПОС рекомендуется для подтверждения диагноза [3,8].

Если по данным ЭхоКГ подозревается наличие ВПС – системно-легочного шунта, для подтверждения диагноза необходимо проведение КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, при необходимости, должна быть выполнена КПОС. При ЛГ, связанной с дисфункцией ЛЖ, ЭхоКГ используется для оценки диастолической функции ЛЖ. В таких случаях КПОС показана для уточнения диагноза и оценки гемодинамического типа ЛГ.

Внутривенное введение физиологического раствора позволяет определить открытое овальное окно, ДМПП типа венозного синуса. Для подтверждения наличия открытого

овального окна или небольшого ДМПП, оценки его точного размера требуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

6.3.5. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является необходимым методом диагностики для уточнения этиологии ЛГ. Метод рассматривается в качестве необходимого скрининга для исключения хронической ТЭЛА и ее ветвей, отличается высокой чувствительностью в сравнении с КТ-ангиопульмонографией (**табл. 6.3.1.**) [3,4]. Чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность – 94-100%. [4,8]. Дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах при отсутствии вентиляционных дефектов. Во многих центрах в настоящее время перфузионная сцинтиграфия дополняется КТ легких высокого разрешения.

У больных с интерстициальными заболеваниями легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции. При проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких у больных ЛАГ можно обнаружить как неизменную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушений вентиляции, что обусловлено несоответствием вентиляции и перфузии [39,40]. Такие дефекты могут выявляться при ЛВОБ.

6.3.6. Компьютерная томография

КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Детальное изображение легочной паренхимы позволяет диагностировать интерстициальные заболевания и эмфизему легких (**табл. 6.3.1.**) [1,2,7]. При ЛЖ ХСН может обнаруживаться феномен матового стекла и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней, увеличение лимфатических узлов средостения указывает на ЛВОБ/ЛКГА [41].

КТ позволяет оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении 80-120 мл контрастного вещества. Отмечается корреляция между соотношением диаметра ЛА и аорты и тяжестью ЛГ, показатель имеет прогностическое значение у пациентов с ХОБЛ [7,8].

КТ-картина ХТЭЛГ – полная окклюзия ЛА или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы [4,8]. При выявлении признаков хронической ТЭЛА больным показано проведение селективной ангиопульмонографии в дополнение к КПОС. КТ-ангиопульмонографию рекомендуется

проводить с использованием не менее чем 16 спирального томографа, с минимальным шагом (не >3 мм) и толщиной среза (не >1 мм) [4,8]. Для оценки размеров камер сердца необходимо использование ЭКГ-синхронизации. Данные КТ-ангиопульмонографии следует записывать на электронный носитель или компакт-диск в виде файлов DICOM или их аналогов для возможности динамичного посрезового просмотра с использованием персонального компьютера. Рекомендуется проведение артериальной фазы сканирования у всех больных старше 40 лет, особенно при наличии анамнестических данных в пользу артериальных тромбозов [4].

6.3.7. Магнитно-резонансная томография

МРТ используется для оценки патологических и функциональных изменений сердца и сосудов у больных с ЛГ. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови (табл. 6.3.1.) [2,24]. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, ВПС, при ЛГ вследствие обструкции легочных артерий, в частности ХТЭЛГ.

МРТ позволяет оценить объемы обоих желудочков сердца (конечно-диастолический объем, конечно-систолический объем), что позволяет рассчитать ударные объемы, фракции выброса ПЖ/ ЛЖ, СВ, оценить жесткость ЛА [2,24]. Эти параметры важны для оценки прогноза и эффективности проводимой терапии [42]. Визуализация ЛА и оценка легочного кровотока при МРТ-ангиографии и перфузионной МРТ важны в диагностике ХТЭЛГ [4].

6.3.8. УЗИ органов брюшной полости

УЗИ органов брюшной полости позволяет надежно исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию (табл. 6.3.1.). Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие ПЖ ХСН или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени, оценить кровотоки через левую желудочную вену, параумбиликальную вену и спленоренальный шунт [1,43]. При УЗИ брюшной полости можно оценить морфологические изменения в печени (атрофия правой доли, компенсаторная гипертрофия левой доли и хвостатой доли печени неровности поверхности и узловые изменения). В случаях осложнений портальной гипертензии выявляется спленомегалия, хорошо развитые коллатерали и асцит [7,8].

6.3.9. Лабораторные тесты

Для оценки причины и тяжести ЛГ у всех больных необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический (оценка функции почек и печени, содержания белка, электролитов) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов) анализы крови, исследовать коагулограмму (табл. 6.3.4.) [1-3]. У всех больных с ЛАГ рекомендуется проводить тест на ВИЧ-инфекцию. Необходима обязательная оценка функционального состояния щитовидной железы, учитывая возможную ассоциацию ЛГ с дисфункцией щитовидной железы [44].

Таблица 6.3.4. Рекомендации по лабораторному обследованию больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить общий анализ крови у всех больных с ЛГ [1,7].	I	C
Рекомендуется проводить биохимический анализ крови у всех больных с ЛГ [7,8].	I	C
Рекомендуется оценка коагулограммы, определение D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии у всех больных с ЛГ при первичной диагностике [2,4,7].	I	C
Рекомендуется проводить тест на ВИЧ-инфекцию у всех больных с ЛГ [7,8].	I	C
Рекомендовано исследовать титр антинуклеарных антител у всех больных с ЛАГ старше 45 лет [7,46].	I	C
Рекомендуется оценивать гормональную функцию щитовидной железы, у всех больных с ЛГ [2,44].	I	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии при первичной диагностике ХТЭЛГ [2,4].	I	C
Рекомендуется исследование волчаночного антикоагулянта и титра антител к кардиолипину при первичной диагностике ХТЭЛГ [4].	I	C

Результаты анализов часто в норме в начальной стадии заболевания; при дисфункции ПЖ и признаках ХСН повышается уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP), N-концевого фрагмента BNP (NT-proBNP) и мочевой кислоты, появляются отклонения печеночных ферментов, повышение креатинина [7,45]. У пациентов с нарушениями дыхания и пациентов с ЛГ вследствие ВПС может возникать полицитемия. При портоЛГ необходимо оценивать функцию печени и число тромбоцитов. Анализы крови необходимы для выявления побочных реакций ряда препаратов, например, повышение трансаминаз и анемии при применении антагонистов рецепторов эндотелина.

Рекомендовано исследовать титр антинуклеарных антител у всех больных с ЛАГ старше 45 лет [46]. Больные ЛАГ с существенно повышенным титром антител или подозрением на наличие СЗСТ нуждаются в консультации ревматолога [1,7]. Примерно треть больных ИЛГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител (менее 1:80) [24].

Для исключения тромбофилии и подозрения на ХТЭЛГ следует оценивать маркеры системы свертывания – D-димер, антитромбин III, протеин С или S, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [4].

6.3.10. Оценка функционального статуса

Объективная оценка функциональной способности больных с ЛГ необходима для оценки тяжести нарушений и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. При изучении толерантности к физическим нагрузкам наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена (табл. 6.3.5).

Тест 6-минутной ходьбы – простой, доступный инструмент для оценки функционального статуса, имеющий прогностическое значение [1,7]. Дистанция в Т6МХ (Д6МХ) обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой индекса одышки по Боргу и пульсоксиметрией [47]. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Д6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых РКИ у больных с ЛАГ и ХТЭЛГ [48].

Таблица 6.3.5. Рекомендации по оценке функционального статуса у больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У всех больных с ЛГ рекомендуется оценивать функциональный класс (ФК) в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ [1,7].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы (Т6МХ) у всех больных с ЛГ [1,7].	I	C
Проведение кардиопульмонального нагрузочного теста рекомендуется у всех больных с ЛАГ для определения риска летальности, решения вопроса о выборе/ коррекции специфической терапии, оценки ее эффективности [2,7].	I	C

Кардиопульмональный нагрузочный тест дает возможность оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог) (табл. 6.3.10.) [3,8]. У больных с ЛАГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода [49]. Кардиопульмональный

нагрузочный тест ранее использовался в многоцентровых РКИ, но не доказал очевидных преимуществ перед Т6МХ, так как технически более сложен, не позволяет оценивать эффективность терапии, а полученные результаты зависят от опыта медицинского персонала.

6.3.11. Оценка гемодинамики

КПОС должна проводиться в экспертных центрах с целью подтверждения у больных диагноза ЛАГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений, решения вопроса о выборе патогенетической терапии и оценки ее эффективности. Для комплексной оценки гемодинамики необходимо оценивать следующие параметры: среднее ДПП, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, СВ (оценка методом термодилуции или по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов), СИ, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови, а также крови из верхней полой вены для исключения системно-легочных шунтов (табл. 6.3.6., 6.3.8.) [7,8].

ЛАГ определяется при ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС >240 мм. рт. ст./л/мин (3 ЕД. Вуда) при манометрии в покое [7]. Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда измерение ДЗЛА затруднено. У больных с признаками систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ по данным ЭхоКГ, при катетеризации левых отделов сердца измеряется конечно-диастолическое давление в ЛЖ для исключения диагностических ошибок [50].

Таблица 6.3.6. Инвазивное дообследование больных в зависимости от вероятности легочной гипертензии по данным эхокардиографии, наличия или отсутствия факторов риска легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Вероятность ЛП по данным ЭхоКГ	При отсутствии факторов риска ЛАГ/ХТЭЛГ	Класс рекомендации/ уровень доказательности	При наличии факторов риска ЛАГ/ХТЭЛГ	Класс рекомендации/ уровень доказательности
Низкая	Рассмотреть альтернативный диагноз	IIa-C	Рассмотреть ЭхоКГ-контроль	IIa-C
Средняя	Рассмотреть альтернативный диагноз и ЭхоКГ-контроль	IIa-C	Дообследование, включая КПОС	IIa-B
	Рассмотреть дообследование	IIb-C		IIa-B
Высокая	Дообследование, включая КПОС	I-C	Дообследование, включая КПОС	I-C

Тщательная калибровка датчика давления: камера давления должна быть расположена на уровне средней подмышечной линии, что соответствует уровню предсердия. Неправильная подготовка датчика может привести к ошибке измерения ДЛА.

Таблица 6.3.7. Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности у больных ИЛГ, наследуемой или индуцированной лекарствами/ токсинами ЛАГ

Препарат	Путь введения	T 1/2	Стартовая доза	Лечебная доза	Длительность
ПГ E1	внутривенный	3 мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40 мин.
оксид азота	ингаляционный	15-30 сек.	10 ppm	20-40 ppm	5 мин.
илопрост	ингаляционный	30 сек.	20 мкг	20 мкг	5 мин.

ppm – частиц на миллион в газовой смеси

Гемодинамические параметры позволяют прогнозировать клинические исходы. Так, повышенное среднее ДПП, низкий СВ/СИ и сатурация венозной крови кислородом свидетельствуют о высоком риске наступления фатального исхода в течение ближайшего года и худшем прогнозе у больных ЛАГ (табл. 6.3.10.).

При КПОС у пациентов с ИЛГ, наследуемой или индуцированной приемом лекарств/ токсинов ЛАГ проводятся тесты на вазореактивность (табл. 6.3.7., 6.3.9.) [8,51]. С помощью ОФП можно оценивать потенциальную эффективность лечения БКК. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения: ингаляционный оксид азота или илопрост, простагландин E1 (ПГЕ1) [2, 7].

Положительная ОФП определяется при снижении ср.ДЛА >10 мм рт. ст. с достижением абсолютной величины <40 мм рт. ст. в сочетании с увеличением или отсутствием динамики СВ [1,7]. 5-15% больных ИЛГ имеют положительную ОФП, что указывает на долгосрочную эффективность лечения БКК в максимально переносимых дозах [1]. Положительная ОФП при наследуемой или индуцированной приемом лекарств/ токсинов ЛАГ определяется реже. Из-за возможных серьезных нежелательных явлений не следует назначать БКК эмпирически, без проведения ОФП.

У больных с ВПС, ХТЭЛГ проведение ОФП может указать на обратимую стадию болезни и возможность применения специфической терапии с целью предоперационной подготовки. Однако вопрос о возможности применения БКК у этой категории пациентов представляется дискуссионным.

У пациентов с ЛАГ рекомендуется повторно проводить КПОС для подтверждения клинического ухудшения и решения вопроса о необходимости назначения комбинированной терапии.

При проведении инвазивной диагностики в Экспертных центрах, наличии высокоспециализированного персонала и применении современных контрастов риск осложнений КПОС представляется минимальным. Однако следует проявлять особую осторожность у пациентов с ФК IV. Ноерг М. и соавт. сообщили о 76 тяжелых осложнениях, связанных с КПОС (1,1%) при выполнении 7218 КПОС, в том числе 29 нежелательных явлений были связаны с пункцией вены, 22 события с процедурой КПОС, 15 нежелательных явлений с сосудистой реакцией и 6 - с контрастным исследованием [52]. Из 4 случаев смерти (0,055%) два были непосредственно связаны с процедурой КПОС.

Таблица 6.3.8. Рекомендации по инвазивной диагностике у больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Проведение катетеризации правых отделов сердца (КПОС) рекомендуется в экспертных центрах для исключения возможных причин ЛГ, измерения ключевых гемодинамических параметров, определяющих прогноз больных, проведения ОФП [1,4,7].	I	B
КПОС рекомендуется у всех больных с ЛАГ для подтверждения диагноза, оценки тяжести, решения вопроса о выборе патогенетической терапии и оценки ее эффективности, подтверждения кинического ухудшения, решения вопроса о назначении комбинированной терапии [2,7].	I	C
При КПОС рекомендуется определять следующие параметры: давление в правом предсердии, давление в легочной артерии (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, сердечный выброс (методом термодилуции или методом Фика в случаях наличия системно-легочных шунтов), легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови (крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах) [8].	I	C
Проведение КПОС рекомендуется у больных с ВПС для решения вопроса об операбельности [7,22].	I	C
Проведение КПОС рекомендуется у больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или легких, если решается вопрос о трансплантации [7].	I	C
Проведение КПОС рекомендуется у больных с подозрением на наличие ЛГ при патологии левых отделов сердца или легких для дифференциальной диагностики и решения вопроса о тактике лечения [7].	I	C
Проведение КПОС рекомендуется у больных с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности [4].	I	C
Проведение селективной ангиопульмонографии рекомендуется у всех больных с ХТЭЛГ для определения операбельности и технической возможности проведения баллонной ангиопластики легочных артерий [4,7].	IIa	C

При пункции внутренней яремной вены во время КПОС нежелательные явления осложнения описаны в 1,7 % (6 из 349 КПОС) случаев – у 3 больных с ЛГ из-за осложнений при пункции сонной артерии, у 2-х больных отмечалась синусовая брадикардия, в одном случае развилась полная атриовентрикулярная блокада [52,53].

У пациентов с подозрением на ХТЭЛГ для диагностики дистальных обструкций легочного сосудистого русла КПОС целесообразно дополнить селективной ангиопульмонографией правой и левой основных ветвей легочной артерии и анализом в множественных проекциях для определения показаний/противопоказаний к проведению легочной ТЭЭ [4].

6.3.12. Биопсия легких.

Проведение как открытой, так и торакоскопической биопсии легких сопряжено с существенным риском осложнений, в том числе и фатальных. В рутинной клинической практике этот метод обычно не используется.

Не рекомендуется проведение открытой и торакоскопической биопсии легких у больных с ЛГ. **Класс рекомендации/ Уровень доказательности: III - C [2,3].**

Таблица 6.3.9. Рекомендации по оценке вазореактивности у больных с ЛАГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У пациентов с идиопатической/наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов во время КПОС рекомендуется проведение острых фармакологических проб (ОФП) для оценки вазореактивности и определения потенциальной эффективности блокаторов кальциевых каналов [2,7].	I	C
ОФП рекомендуется проводить при КПОС в экспертном центре по проблеме ЛГ [2,7].	I	C
Положительная ОФП определяется при снижении ср.ДЛА >10 мм рт. ст. с достижением абсолютной величины <40 мм рт. ст. при отсутствии снижения сердечного выброса [7].	I	C
Для проведения ОФП рекомендуется использовать ингаляционный оксид азота [1,2,7].	I	C
В качестве вазодилатора для проведения ОФП рекомендуется применять ингаляционный илопрост [2,7].	IIb	C
Для проведения ОФП рекомендуется применять простагландин E1 [1,2].	IIb	C

6.3.13. Оценка риска у больных с ЛАГ

Для комплексной оценки статуса пациентов с ЛАГ исходно и в динамике важно рассматривать клинические данные, результаты кардиопульмонального нагрузочного теста, биохимические маркеры, гемодинамические и ЭхоКГ-показатели и т.д. [3,7,8]. В **таблице 6.3.10.** приставлены факторы, указывающие на статус низкого, промежуточного или высокого риска у больных с ЛАГ, что соответствует годичной летальности <5%; 5-10% и >10% соответственно. Важно отметить, что у конкретного больного показатели клинико-функционального, гемодинамического статуса, лабораторных тестов, данных ЭхоКГ/МРТ и т.д. могут относиться к разным категориям риска. При наличии даже единственного фактора, указывающего на более высокий риск летальности, исходный и достигнутый риск у больных с ЛАГ отягощается, что должно учитываться при выборе тактики лечения.

Для оценки прогноза наиболее значимыми гемодинамическими показателями являются СВ, ДПП, а также насыщение кислородом венозной крови, то есть параметры, которые отражают функцию ПЖ [54,56]. Следует обратить внимание на то, что значения СДЛА или ср.ДЛА не рассматриваются в качестве значимых, с точки зрения прогноза, гемодинамических показателей. Снижение сократительной способности ПЖ, как правило, приводит к относительному снижению ср.ДЛА; улучшение клинического состояния больных с ЛАГ сопровождается лишь небольшим снижением на 3-7 мм рт. ст. [7,8]. Исключение составляют пациенты с положительной ОФП, у которых терапия БКК может привести к значительному снижению и нормализации ср.ДЛА [3,24].

Среди лабораторных маркеров прогноза наибольшее значение сохраняет мозговой натрийуретический пептид, уровни которого надежно коррелируют с показателями функционального и гемодинамического статуса, а также структурно-функционального состояния ПЖ [3,7,45].

В экспертных центрах рекомендуется проведение КПОС на регулярной основе, не менее одного раза в год. В ряде лечебных учреждений гемодинамическая оценка проводится каждые 3-6 мес. после изменения режима специфической терапии с целью достижения необходимого уровня гемодинамических параметров.

6.3.14. Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ

В **таблице 6.3.11.** представлен перечень обязательного обследования пациентов с ЛАГ при установлении диагноза, а также при динамическом наблюдении через 3-6 и 6-12 мес., следует обратить внимание, что при подозрении на клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ следует повторить весь первичный комплекс исследований,

направленный на детальную оценку функционального и гемодинамического статуса [3,7]. К основным лабораторным тестам относятся общий анализ крови, определение креатинина, натрия, калия, билирубина и BNP/NT-proBNP, а также МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К) и АСТ/АЛТ (у пациентов, получающих АРЭ). Дополнительные лабораторные тесты включают определение тиреотропного гормона, тропонина, мочевой кислоты, оценку нарушений обмена железа (железо, ферритин, трансферрин) и др. [3,7].

Таблица 6.3.10. Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Факторы прогноза *	Низкий риск <5 %	Промежуточный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование клинических симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие ^b	Повторные ^c
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	VO ₂ пик. >15 мл/мин/кг (>65% прогнозир.) (VE/VCO ₂ slope <36)	VO ₂ пик. 11-15 мл/мин/кг (35-65% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope 36-44.9	VO ₂ пик.<11 мл/мин/кг (<35% прогнозир.) VE/VCO ₂ slope ≥ 45
Уровни BNP/ NT-proBNP в плазме крови	BNP<50 нг/л NT-proBNP<300 нг/л	BNP 50-300 нг/л NT-proBNP 300-1400 нг/л	BNP>300 нг/л NT-proBNP>1400 нг/л
Данные ЭхоКГ/ МРТ сердца	SПП<18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	SПП 18-26 см ² Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	SПП>26 см ² Наличие перикардиального выпота
Гемодинамические параметры	ДПП 8 мм рт. ст. СИ≥2.5 л/мин/м ² SvO ₂ >65%	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2.0-2.4 л/мин/м ² SvO ₂ 60-65%	ДПП 14 мм рт. ст. СИ<2.0 л/мин/м ² SvO ₂ <60%

Примечание: * – указывают на предполагаемую летальность в течение года; SvO₂ – сатурация смешанной венозной крови; VO₂пик. – пиковое потребление кислорода; VE/VCO₂ slope – вентиляционный эквивалент; SПП – площадь правого предсердия; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид; BNP – мозговой натрийуретический пептид.

^bНаличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе;

^cПовторные эпизоды синкопе, при небольшой или обычной физической активности.

Таблица 6.3.11. Необходимые исследования у больных с ЛАГ

Исследование	Исходно	Каждые 3-6 мес.	Каждые 6-12 мес.	Через 3-4 мес. после изменения терапии	При клиническом ухудшении
Клиническое обследование с оценкой ФК (ВОЗ)	✓	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓	✓
Тест 6-минутной ходьбы с оценкой индекса одышки по Боргу	✓	✓	✓	✓	✓
Кардиопульмональный нагрузочный тест	✓		✓		✓
Эхокардиография	✓		✓	✓	✓
Основные лабораторные тесты	✓	✓	✓	✓	✓
Дополнительные лабораторные тесты	✓		✓		✓
Газовый состав крови	✓		✓	✓	✓
Катетеризация правых отделов сердца	✓		✓	✓	✓

7. Лечение

Для всех больных с ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания [1,2,7,8]. Антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия, несмотря на отсутствие РКИ, составляют стандартную терапию и широко применяются у пациентов с ЛГ. В лечении ЛАГ на протяжении многих десятилетий наблюдался крайне медленный прогресс. Ситуация существенно изменилась за последние 10-15 лет, благодаря появлению специфической терапии – новых классов лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана в РКИ [8,57].

7.1. Общие рекомендации

Немедикаментозные мероприятия играют важнейшую роль в ведении больных с ЛГ. Часто диагноз становится причиной социальной изоляции, поэтому крайне важна мотивировать больных принимать участие в сообществах больных для общения, повышения уверенности в себе, улучшения настроения и общего состояния.

Таблица 7.1.1. Рекомендации по физической активности

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным ЛАГ рекомендуются ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики [7,58]	IIa	B
Больным с ЛАГ, получающим адекватную терапию, рекомендовано проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под постоянным контролем медицинского персонала [7,58]	IIa	B
Больным с ЛАГ не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [7]	III	C
Больным ЛАГ не рекомендуются физические нагрузки, сопровождающиеся появлением выраженной одышки, синкопе, боли в груди [2,7]	III	C
Больным ЛАГ не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме [2,7].	III	C

7.1.1. Физическая активность. Больные должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна, исходя из клинической симптоматики [1]. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным с ЛГ следует выполнять ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Показана роль специальных программ по реабилитации больных в улучшении показателей физического статуса и качества жизни. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации [1,58].

7.1.2. Путешествия.

До настоящего времени не проводились исследования по моделированию авиаперелета с целью изучения вопроса о необходимости оксигенотерапии во время длительных полетов у пациентов с ЛАГ [1,2]. Известно, что гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ЛГ, поэтому можно предполагать, что дополнительная кислородотерапия во время авиаперелетов целесообразна у больных с ФК III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [7,8]. Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Таким образом, больным следует избегать пребывания на высоте более 1500-2000м без оксигенотерапии. Всем пациентам, совершающим

путешествия в другие страны, важно иметь при себе медицинские документы, информацию о местонахождении ближайшего центра по проблеме ЛГ и контактах.

Таблица 7.1.2. Рекомендации по общим мероприятиям

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется вакцинация больных с ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции [2,7]	I	C
Пациентам с ЛАГ рекомендована помощь психолога/психиатра [7]	I	C
Назначение O ₂ во время авиаперелетов показано больным ЛАГ с ФК III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПА (60 мм рт. ст.) [7,8]	IIa	C
При проведении хирургических вмешательств у больных с ЛАГ эпидуральная анестезия рекомендуется в качестве первого выбора [3,7]	IIa	C

7.1.3. Беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе.

У пациенток с ЛАГ беременность и роды связаны с повышенным риском смертности [1-3,59]. Появляются сообщения о благополучных исходах беременности, в частности у больных ИЛГ с положительным тестом на вазореактивность и получающих эффективную терапию. Однако за 10 лет наблюдения в США летальность у беременных с ЛАГ (n=18) составила 17%, а в 13 Европейских центрах в течение 3-летнего периода наблюдения у пациенток с ЛАГ (n=26) отмечалась летальность 12% [7,60].

В соответствии с мнением экспертов ВОЗ, ESC/ ERS до настоящего времени беременность считается противопоказанной больным с ЛАГ. Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы эффективные методы контрацепции [3,7]. Наиболее предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации [8,61]. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этногестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов, поэтому для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Эффективна контрацепция с помощью внутриматочной левоноргестрел-релизинг системы, при применении которой редко отмечаются вазовагальные реакции. Возможно также применение интравагинальных препаратов.

В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске беременности и необходимости ее прерывания. В случае выбора пациентки сохранить

беременность следует рекомендовать необходимую терапию в полном объеме, а также плановое родоразрешение при тесном взаимодействии акушеров и кардиологов [1,3,7,62]. Возможными для беременных препаратами являются силденафил и илопрост (**класс/уровень доказательности Ib-C**).

Заместительная гормональная терапия показана только тем пациенткам ЛГ в постменопаузе, которые испытывают выраженные климактерические симптомы при условии подбора адекватной антикоагулянтной терапии [2,7].

Таблица 7.1.3. Общие рекомендации: беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациенткам с ЛАГ рекомендуется надежное предохранение от беременности [2,7,60]	I	C
Пациенткам с ЛАГ рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации [7,61]	I	C
Пациенткам с ЛАГ для достижения надежного эффекта рекомендуется сочетать два метода контрацепции [7]	I	C
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [2,7]	IIa	B

7.1.4. Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. У 7% больных с ЛГ пневмонии являются причиной фатальных исходов [1,3]. Следует рекомендовать пациентам регулярное вакцинирование от гриппа и пневмококковой инфекции, хотя РКИ не проводились [2,4].

7.1.5. Хирургическая помощь

Проведение хирургических вмешательств у больных ЛАГ сопряжено с высоким риском осложнений. Предпочтительным видом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия, которая переносится больными лучше в сравнении с общей анестезией [1,8,63]. Необходимо осуществлять временный перевод больных с лечения пероральными препаратами на внутривенную или ингаляционную терапию до момента, пока они смогут принимать таблетки. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском у больных с ЛАГ, особенно при ФК IV, а также в случае торакальной или абдоминальной операции. Терапию антикоагулянтами следует прекращать на

максимально короткое время. В послеоперационном периоде больным с ЛГ обязательно проводится профилактика тромбозов глубоких вен голеней [2,3].

7.1.6. Контроль уровня гемоглобина

Больные с ЛГ высокочувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже легкая анемия требует быстрого эффективного лечения [3,7]. У больных ЛГ с выраженной гипоксией, например, на фоне легочно-системных шунтов, возникает вторичный эритроцитоз. При уровне гематокрита >65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания), показаны кровопускания с возмещением ОЦК и возвратом плазмы, что следует проводить с осторожностью, учитывая развитие возможного дефицита железа [2,8].

7.1.7. Психологическая помощь.

ЛГ оказывает существенное влияние на физическое, психологическое, социальное, в том числе финансовое, эмоциональное состояние больных [1,7]. Больные испытывают существенные ограничения в физической активности по сравнению с тем образом жизни, к которому они привыкли до возникновения болезни. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их семей, пациентских организаций.

7.2. Лекарственная терапия

У больных с ЛГ проводится **поддерживающая** (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и **специфическая терапия**, включающая БКК, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), простаноиды, агонисты рецепторов простаглицлина [1,2,7]. Из-за сложности терапии ЛАГ и возможного изменения режима приема препаратов необходимо контролировать приверженность пациентов к лечению.

7.2.1. Поддерживающая терапия

7.2.1.1. Антикоагулянты и дезагреганты

У пациентов с различными формами ЛГ отмечается высокая частота тромботических поражений легочных сосудов, что связано с повреждением эндотелия при повышении ДЛА, гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала крови [2,21]. Показания для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) у больных ЛГ связаны с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как ХСН, малоподвижный образ жизни, предрасположенностью к тромботическим изменениям в микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях. Основными задачами антикоагулянтной терапии при ЛГ являются профилактика тромбозов *in situ* и тромбозов в систему легочной артерии [1,7].

Эффективность синтетического антагониста витамина К варфарина показана в одноцентровых ретроспективных исследованиях у больных с ИЛГ и ЛАГ вследствие приема аноректиков [8,24]. У 78 больных ПЛГ, длительно принимающих непрямые антикоагулянты, в частности, варфарин, наблюдалось улучшение выживаемости по сравнению с группой из 37 больных без антикоагулянтной терапии [64]. Варфарин практически удваивал 3-летнюю выживаемость больных с ПЛГ, причем улучшение прогноза отмечалось независимо от базовой терапии БКК [24]. В регистре COMPERA прием ОАК явился независимым предиктором прогноза у больных с ИЛГ [65].

Таблица 7.2.1. Антитромботическая терапия у больных с ЛГ

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
ОАК могут быть рекомендованы больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков [2,3,7]	IIb	C
При ассоциированных формах ЛАГ решение о назначении ОАК принимается индивидуально на основании оценки соотношения риск/ эффективность [7]	IIa	B
В качестве альтернативы варфарину пациентам ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата, рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов [2,3]	IIa	B
Назначение новых оральных антикоагулянтов не рекомендуется пациентам с ЛАГ [3]	III	C
Назначение новых оральных антикоагулянтов может рассматриваться у пациентов ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина/ НМГ [3,5]	IIb	C
Назначение дезагрегантов рекомендуется больным ЛАГ с положительной пробой на вазореактивность, а также при непереносимости ОАК [2]	IIa	C

ОАК могут быть рекомендованы больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, а также ЛАГ вследствие приема аноректиков (**табл. 7.2.1.**) [3,7,8]. Стартовая доза варфарина составляет 2,5-5 мг. Полная доза препарата назначается один раз в сутки после вечернего приема пищи. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения (МНО). Целевой уровень при ЛАГ составляет 1,5-2,5, при ХТЭЛГ – 2,5-3,5. [2,3]. Наиболее частым побочным эффектом варфарина является кровоточивость, редко — диарея, повышение активности ферментов печени, экзема, васкулиты, алопеция.

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата следует рассматривать низкомолекулярные гепарины – эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки и надропарин 86 МЕ/кг 2 раза в сутки [1,2].

В странах Евразийского содружества зарегистрированы новые ОАК— дабигатран, ривароксабан, апиксабан, которые имеют низкий риск геморрагических осложнений и не требуют контроля МНО. Однако в настоящее время доказательной базы в пользу их эффективности и безопасности при ЛГ не имеется [5,8].

При ассоциированных формах ЛАГ варфарин следует назначать только при наличии показаний — ХСН, фибрилляции предсердий, наличии тромбозов, а также отсутствии противопоказаний, таких как эрозивные поражения желудочно–кишечного тракта, заболевания печени, нарушения свертывающей системы крови [3,7].

Некоторые пациенты подвержены повышенному риску кровотечений, например, при СЗСТ, ВПС и заболеваниях печени [2]. У больных с портоЛГ имеется высокий риск развития кровотечения из расширенных вен пищевода. При ЛГ на фоне серповидно–клеточной анемии ОАК противопоказаны из-за риска внутримозговых кровотечений [8].

Назначение дезагрегантов возможно у больных ЛАГ, имеющих положительную ОФП [1,2]. Применение ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг/сутки, не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальных форм с минимальным риском ulcerогенного эффекта.

7.2.1.2. Диуретики

Диуретики позволяют улучшить клиническое состояние больных с ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ [1,7,66]. Задержка жидкости наблюдается у больных с ЛГ в развернутой стадии заболевания, особенно при сопутствующей патологии левых отделов сердца. Отечный синдром возникает вследствие снижения СВ, вклад сносит повышение продукции альдостерона, вызывающего задержку натрия в почках. Выработка предсердного и мозгового натрийуретических пептидов в

дилатированном сердце, которые оказывают натрийуретическое и вазодилатирующее действие на легочные сосуды, является недостаточной для поддержания гомеостаза [3,8].

При задержке жидкости давление наполнения в ПЖ возрастает, и возникает клиническая картина его декомпенсации – периферические отеки, гепатомегалия, асцит, расширение шейных вен. При нарастании отечного синдрома состояние больных резко ухудшается, нарастает одышка, сопровождающая выраженный отечный синдром вплоть до анасарки. Отек стенки кишечника вызывает анорексию, мальабсорбцию, гипопроотеинемию, что способствует дополнительной задержке жидкости. Назначение диуретиков значительно облегчает состояние больных и улучшает их функциональную активность.

Для коррекции объемной перегрузки у больных ЛГ при декомпенсации ПЖ предпочтительно применять петлевые диуретики, которые оказывают быстрый, мощный эффект (табл. 7.2.2.) [1,3]. Тяжело декомпенсированные больные должны госпитализироваться в стационары и получать парентеральное лечение диуретиками, поскольку отек слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта нарушает всасывание пероральных препаратов. В период госпитализации больным внутривенные инъекции петлевых диуретиков назначаются в виде болюса или инфузии. Внутривенные инфузии предпочтительны для больных с нарушением почечной функции, поскольку позволяют предотвратить гипотонию вследствие резкого снижения внутрисосудистого объема. Больным с рефрактерной ХСН иногда проводится парацентез при напряженном асците или торакоцентез при рефрактерном плевральном выпоте [3]. При низком СВ инотропные препараты – добутамин или милринон могут усилить мочегонный ответ. У больных с ЛГ вследствие декомпенсации ЛЖ можно достичь эффекта от назначения несиритида, который снижает ДЛА и повышает СВ [3,8]. В менее тяжелых ситуациях, возможно, проводить лечение больных амбулаторно с назначением пероральных петлевых диуретиков.

Отсутствие РКИ оставляет за клиницистами право выбора конкретного препарата. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого снижения объема циркулирующей крови и артериального давления [3,8]. При сохранной почечной функции начальные дозы диуретиков составляют для фуросемида 20-40 мг, для буметанида 10 мг, для торасемида 10-20 мг, для этакриновой кислоты 50 мг. При почечной недостаточности или в случае, если больные ранее получали диуретическую терапию, необходимо назначение более высоких доз. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25-200 мг, эплеренон 25-50 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек

7.2.1.3. Оксигенотерапия.

Низкая сатурация O_2 венозной крови у больных ЛАГ связана с низким СВ при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения. Большинство пациентов ЛАГ имеют незначительную артериальную гипоксемию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне ВПС, у которых вследствие шунтирования крови справа-налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия. Применение оксигенотерапии может облегчить состояние больных, улучшить переносимость физических нагрузок, но не способно улучшить легочную гемодинамику [3,8]. Дополнительная оксигенотерапия не оказывает влияния на течение синдрома Эйзенменгера [67].

Оксигенотерапия на протяжении не менее 15 часов в сутки рекомендуется больным с ЛГ на фоне ХОБЛ с целью достижения парциального давления O_2 в артериальной крови более 8 кПА. Важно постоянно поддерживать сатурацию O_2 на уровне 90% и выше при постоянном мониторинге pCO_2 артериальной или венозной крови для профилактики гиперкапнии [8,68].

В амбулаторных условиях оксигенотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке [8].

Гипоксемия в ночные часы наблюдается при СОАС [1]. У больных с ЛГ, обусловленной гиповентиляционным синдромом (деформации грудной клетки, нейромышечные нарушения) нормализация вентиляции с помощью неинвазивной вентиляции легких способствует регрессу ЛГ без дополнительной оксигенотерапии [8].

Поддержание необходимого уровня оксигенации $>89\%$ иногда является сложной задачей, особенно при наличии шунтов. Обычный режим оксигенотерапии составляет 2–4 л/мин., в ряде случаев требуется 20 л/мин с помощью систем для домашнего применения [8]. Медикаментозная терапия ЛГ не обеспечивает клинического улучшения при сохранении гипоксемии. Некоторые виды лечения могут ухудшать газовый обмен и усугублять нарушения газового состава крови — артериальную гипоксемию.

Постоянный поток O_2 необходим больным с некорректируемой гипоксемией. Назначение трансрахеального O_2 в качестве альтернативного подхода, при котором осуществляется доставка O_2 через подкожный интратрахеальный катетер со скоростью 12 л/мин, является более эффективным по сравнению с неинвазивными системами [3].

7.2.1.4. Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования ХСН у больных с ЛГ [1,8,24]. Дилатацию ПЖ и снижение

его сократительной способности можно выявить с помощью ЭхоКГ [3]. Повышение ДПП свидетельствует о нарушении сократимости ПЖ, однако отмечается значительная индивидуальная вариабельность, обусловленная скоростью прогрессирования ЛГ. Факторы, определяющие способность ПЖ поддерживать инотропную способность в условиях повышенного конечно-диастолического давления, точно не установлены. У некоторых больных при незначительном повышении ДЛА имеется выраженная гипертрофия и дилатация ПЖ. У ряда пациентов, несмотря на значительное повышение ДЛА, превышающее системное артериальное давление, длительно сохраняются почти нормальные размеры и функциональное состояние ПЖ.

Наиболее эффективным способом поддержания функции ПЖ является снижение постнагрузки за счёт снижения ДЛА. Однако эту задачу трудно реализовать. При выраженной дисфункции ПЖ для повышения сократительной функции ПЖ рассматривают сердечные гликозиды [3, 7]. Кратковременное внутривенное назначение дигоксина у больных ИЛГ вызывает некоторое повышение СВ, а также сопровождается существенным снижением уровня норадреналина в крови [69].

Таблица 7.2.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Больным ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости рекомендуется назначение диуретиков [2,7]	I	C
Длительная постоянная терапия O ₂ рекомендуется больным ЛАГ при парциальном давлении O ₂ в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [7]	I	C
Лечение анемии/ дефицита железа рекомендуется больным с ЛГ [7]	IIb	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным ЛГ с наджелудочковыми тахикардиями для урежения желудочкового ритма [2,7,]	IIb	C
Назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина, β-адреноблокаторов, ивабрадина не рекомендуется больным с ЛАГ при отсутствии сопутствующей патологии-артериальной гипертензии ишемической болезни сердца, левожелудочковой сердечной недостаточности [3,7]	III	C

Дигоксин повышает сократительную функцию ПЖ у больных с ЛГ вследствие патологии легких и бивентрикулярной ХСН. Препарат позволяет контролировать частоту сердечных сокращений (ЧСС) у больных с наджелудочковыми аритмиями, которые

ассоциируются с дисфункцией ПЖ. Данные о результатах длительного лечения больных с ЛГ сердечными гликозидами пока отсутствуют.

Артериальная гипоксемия приводит к развитию стойкой тахикардии, трудно поддающей действию гликозидов, что осложняет адекватную оценку эффективности препаратов и повышает риск развития гликозидной интоксикации. В настоящее время назначение дигоксина 0,25 мг/сутки может быть рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахиаритмиях (табл. 7.2.2.) [3,8]. При сопутствующей почечной недостаточности доза дигоксина должна быть снижена до 0,125 мг.

Для улучшения СВ применяются инотропные препараты (добутамин, милринон, левосимендан) и, при необходимости, для поддержания артериального давления (норэпинефрин) [1,7]. Инотропная поддержка в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния больных с ЛГ.

7.2.1.5. Лечение аритмий.

У больных ЛГ по сравнению с пациентами ХСН вследствие декомпенсации ЛЖ злокачественные нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, отмечаются редко. Из 132 больных ЛАГ только у 8% остановка сердца была вызвана фибрилляцией желудочков [7]. В 6-летнем наблюдении у 231 больного с ЛАГ или ХТЭЛГ описан только 1 случай злокачественной желудочковой аритмии [3]. Наджелудочковые аритмии возникают при ЛГ с частотой 2,8% в год [7,31].

Частота развития трепетания или мерцания предсердий примерно сопоставима, фибрилляция приводит к клиническому ухудшению и развитию явлений ХСН по большому кругу кровообращения. Лечение трепетания предсердий более эффективно, чем лечение мерцательной аритмии. Восстановление синусового ритма у больных с ЛГ приводило к улучшению выживаемости по сравнению с больными, имевшими постоянную форму мерцательной аритмии, 80% из которых умирали в течение 2 лет [8]. Несмотря на отсутствие РКИ или проспективных наблюдений, целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма у всех больных с ЛГ. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается амиодарону, который не обладает отрицательным инотропным действием [1,7].

7.2.1.6. Лечение прогрессирующей правожелудочковой сердечной недостаточности

Лечение в блоке интенсивной терапии. Пациентам с ЛГ может потребоваться лечение в блоке интенсивной терапии (БИТ) по причине сопутствующей патологии, например, хирургическое вмешательство или декомпенсации кровообращения по

большому кругу. В серии случаев в исследовании, проведенном во Франции, смертность пациентов с ЛАГ, поступивших в реанимацию, достигала 41% [70]. Следовательно, пациенты с ЛАГ, нуждающиеся в лечении в БИТ, по возможности, должны направляться специализированные центры. Базовый мониторинг включает контроль жизненно важных признаков (ЧСС, артериальное давление, температура тела и сатурация O₂), диурез, центральное венозное давление, центральное насыщение O₂ венозной крови, уровень лактата в крови). Сочетание низкого насыщения венозной крови O₂ (60%) с повышением уровня лактата, сниженная продукция мочи или анурия указывают на тяжелую правожелудочковую ХСН [7]. В ряде случаев требуется катетеризация ПЖ для проведения тщательного гемодинамического мониторинга.

Основные принципы ведения в БИТ пациентов ЛГ и ХСН включают лечение триггерных факторов (анемия, аритмии, инфекции, другие сопутствующие заболевания), контроль баланса жидкости (внутривенные диуретики), снижение постнагрузки ПЖ (ЛАГ-специфические препараты), улучшение СВ с помощью инотропной поддержки (добутамин является препаратом выбора для лечения декомпенсации ПЖ) и, при необходимости, поддержание артериального давления (вазопрессоры) [71]. У пациентов с ПЖ ХСН следует избегать интубации, так как часто приводит к нестабильности гемодинамики и коллапсу.

Вспомогательное кровообращение при ЛГ и тяжелой ПЖ-ХСН представлено вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) при гипоксии или нарушениях гемодинамики, вено-венозной ЭКМО при гиперкапнии или гипоксемии, а также артериовенозной легочной поддержкой с помощью устройства Novalung. Этот метод лечения необходим при тяжелом нарушении гемодинамики, когда прогноз без трансплантации сердца крайне неблагоприятный. Вспомогательное кровообращение позволяет поддержать жизнь больного в ожидании трансплантации сердца [72].

ЭКМО — метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь забирается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого газа на кислород [5,8]. При веноартериальной ЭКМО кровь забирается из бедренной вены и возвращается в бедренную артерию. Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности и осуществлять гемодинамическую разгрузку ПЖ.

При ЭКМО необходима системная антикоагулянтная терапия, кроме того, могут значительно повреждаться компоненты крови. ЭКМО применяется, главным образом, у интубированных больных, но также при отсутствии интубации у больных, ожидающим трансплантацию [73]. Вено-венозная ЭКМО может успешно применяться у больных с острой декомпенсацией ПЖ с помощью катетера, позволяющего использовать одну

локализацию для канюлирования [7]. Поддерживающая терапия основана на применении безнасосного оксигенатора, осуществляющего пульсирующий кровоток [74]. Кровь забирается из ЛА и после насыщения O_2 возвращается в левое предсердие, что уменьшает постнагрузку ПЖ. После процедуры обязательно проведение гепаринотерапии, больные наблюдаются амбулаторно в ожидании трансплантации. Главный недостаток этого метода заключается в потребности проведения стернотомии для центрального канюлирования, что часто несет риск кровотечения, тромбоэмболии и инфекционных осложнений. Все процедуры осуществляются только в высокоспециализированных центрах.

7.2.2. Специфическая терапия

Современная специфическая терапия воздействует на три патогенетические мишени, вовлеченные в развитие и прогрессирование ЛАГ — это активация системы эндотелина-1 (ЭТ-1); дефицит эндогенных вазодилаторов с антипролиферативными и противовоспалительными свойствами – простациклина (ПЦ) и оксида азота (NO) [1,3,7,8].

В результате проведения более 40 РКИ в клиническую практику внедрены следующие классы лекарственных препаратов:

1. антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) блокируют негативные эффекты ЭТ-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан);
2. аналоги ПЦ — простаноиды восполняют его дефицит (ингаляционный илопрост);
3. агонисты рецепторов ПЦ – селексилаг подобно ПЦ высокоселективно активирует IP-рецепторы;
4. ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) увеличивают синтез вторичного мессенджера эндогенного NO– цГМФ (силденафил);
5. стимуляторы растворимой гуанилатциклазы за счет активации рГЦ и сенситизации фермента к эндогенному NO значительно увеличивают синтез цГМФ (риоцигуат) [1,7,9,75-77].

7.2.2.1. Блокаторы кальциевых каналов

Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛГ базируется на наличии гипертрофии меди в легочных артериях и артериолах, а также снижении ЛСС при назначении вазодилаторов [1,24]. Очевидно, только у некоторых больных ЛГ при назначении вазодилаторов, в частности БКК, возможно достичь клинически значимого снижения ДЛА.

Таблица 7.2.3. Рекомендации по назначению блокаторов кальциевых каналов

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
БКК в максимально переносимых дозах рекомендуются для лечения больных с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП [3,7]	I	C
Больным с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим БКК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3-4 мес. после инициации терапии [3,7]	I	C
Продолжение лечения БКК в высоких дозах рекомендуется больным с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при достижении низкого риска под тщательным контролем каждые 6-12 мес. [3,7]	I	C
Больным с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при сохранении промежуточного/ высокого риска на фоне лечения БКК в высоких дозах рекомендуется эскалация терапии с присоединением др. ЛАГ- специфического препарата [3,7]	I	C
Назначение БКК в высоких дозах не рекомендуется больным с ЛАГ без проведения или отсутствии вазореактивности, за исключением клинических ситуаций, когда назначение стандартных доз препаратов обусловлено другими показаниями [3,7]	III	C

Благоприятные клинические и прогностические эффекты БКК, применяемых в высоких дозах, показаны у больных ЛАГ с положительной ОФП в одноцентровых неконтролируемых исследованиях [7,78]. К числу рекомендованных в настоящее время препаратов относятся нифедипин и дилтиазем. Выбор определяется исходной ЧСС в покое. Нифедипин в пролонгированных формах, а также БКК дигидропиридинового ряда III поколения следует рекомендовать пациентам с ЧСС в покое менее 80 ударов/мин. [2,3]. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛГ с явлениями ПЖ-ХСН. Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120-240 мг, для амлодипина – до 10-15 мг. При относительной тахикардии (ЧСС в покое более 80 ударов в минуту) следует отдать предпочтение дилтиазему в дозе 240-720 мг. Титрация дозы препарата должна проводиться постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимых. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы.

Терапия БКК должна начинаться под строгим гемодинамическим контролем только больным с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме аноректиков, отвечающим на применение вазодилататоров в острой пробе. У больных с ассоциированными формами ЛАГ тесты на

вазореактивность часто не позволяют установить возможную эффективность длительной терапии БКК, а высокие дозы последних плохо переносятся.

Терапия БКК показана пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме аноректиков при СИ более 2,1 л/мин/м² и/или сатурации O₂ венозной крови более 63% и/или ДПП менее 10 мм рт. ст. при положительной ОФП во время КПОС [2,3]. Пациенты, наилучшим образом реагирующие на назначение БКК, как правило, демонстрируют снижение ДЛА и ЛСС до 50% от исходного, часто до нормальных значений.

У пациентов с СИ более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O₂ венозной крови более 63% и/или ДПП менее 10мм.рт. ст. при отрицательной ОФП назначение БКК может вызвать серьезные побочные эффекты [8]. При СИ менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурации O₂ венозной крови менее 63% и/или ДПП более 10 мм рт. ст. БКК абсолютно противопоказаны.

Только 5-15% больных с ЛАГ имеют положительную ОФП и сохраняют клинко-гемодинамический эффект при длительном назначении БКК [3,79]. У больных с положительной ОФП спустя 3-4 месяца постоянной терапии рекомендуется обязательное проведение обследования для оценки эффективности и безопасности (табл. 7.2.3.). При сохранении промежуточного или высокого риска – не достижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии улучшения гемодинамических и функциональных показателей должна обсуждаться коррекция терапии с присоединением других препаратов специфической терапии. Назначение БКК без проведения ОФП или при отрицательной ОФП сопряжено с риском развития тяжелых побочных эффектов – гипотонии, синкопе, декомпенсации ПЖ [3,7].

7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы эндотелина у пациентов ЛАГ показана при изучении концентраций ЭТ-1 в плазме крови и легочной ткани [2,7,80]. ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, обладает наиболее мощным длительным вазоконстриктивным эффектом, вызывает пролиферацию и дифференцировку клеток, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ [3]. Широкий спектр патологических эффектов позволяет рассматривать ЭТ-1 в качестве основного патогенетического медиатора ЛАГ и потенциальной мишени для терапевтического воздействия [8].

ЭТ-1 реализует действие за счет связывания с двумя типами рецепторов- типа А (ЭТА) с локализацией на гладкомышечных клетках (ГМК) и типа В (ЭТВ) в эндотелии и ГМК. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов ГМК приводит к вазоконстрикции и оказывает митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких,

увеличению продукции NO и ПЦ. До настоящего времени не установлено, является ли повышенная его продукция причиной или следствием ЛАГ, при этом считается обоснованным применение АРЭ, блокирующих рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ [3,8]. По химической структуре класс АРЭ представлен сульфонамидными производными-бозентаном и мацитентаном, а также несульфонамидным производным – амбризентаном. Препараты этого класса представлены в алфавитном порядке.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист ЭТА-рецепторов. Препарат исследовался в пилотном и двух РКИ ARIES-1 и ARIES-2 [7,81]. У больных с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ и ЛАГ-ВИЧ показал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, толерантности к нагрузкам, гемодинамических параметров, увеличения времени до развития клинического ухудшения [82]. Указанные эффекты сохранялись, по меньшей мере, в течение 1 года постоянной терапии [7].

В РФ и Казахстане амбризентан показан для лечения больных ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов. В РКИ эффективность установлена преимущественно у пациентов ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ при ФК II-III (табл. 7.2.4.). Рекомендованная доза составляет 5мг 1 раз в сутки с титрацией дозы до 10мг. Частота нарушений функции печени составляет 0,8- 3%, что требует ежемесячного контроля печеночных ферментов [83]. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

Бозентан – первый препарат класса, АРЭ неселективного действия, блокирует оба типа рецепторов. Эффективность бозентана показана у больных с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 6 РКИ (пилотное исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [1,3,8,84]. У больных с ЛАГ лечение приводило к улучшению переносимости физических нагрузок, ФК, гемодинамических и ЭхоКГ-параметров, увеличению времени до развития клинического ухудшения [7].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане бозентан рекомендован для лечения пациентов ЛАГ с ФК II-IV (ВОЗ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов, замедления темпов прогрессирования заболевания у взрослых и детей одного года (ИЛГ/наследуемая; ЛАГ вследствие ССД при отсутствии значимого интерстициального поражения легких; ЛАГ при ВПС, в частности, при синдроме Эйзенменгера [2]. На основании РКИ EARLY у пациентов с ФК II (ВОЗ) и BREATHE-5 бозентан рекомендован для лечения указанных категорий ЛАГ [85,86].

Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сутки. Спустя 4 недели доза должна быть увеличена до 125 мг два раза под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных, что является дозозависимым и часто обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом такого действия бозентана является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке в гепатоцитах, что оказывает цитотоксичный эффект. Рекомендуется ежемесячный контроль уровня трансаминаз в крови.

Бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков [7,8]. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта.

Мацитентан – двойной АРЭ обладает тканевой специфичностью за счет оптимизированных физико-химических свойств, был создан для достижения наилучшего профиля эффективности и переносимости лечения [7]. В рамках РКИ у больных с ЛАГ мацитентан впервые показал достоверное влияние на твердую конечную точку (прогрессирование заболевания/ смерть) в режиме монотерапии и комбинированной терапии. В крупном РКИ SERAPHIN в качестве первичной конечной точки впервые было определено время от начала лечения до развития клинического ухудшения (смерть, потребность в проведении предсердной септостомии или трансплантации легких, назначения парентеральных простаноидов или клиническое ухудшение ЛАГ). У 742 пациентов с ЛАГ мацитентан изучался в дозах 3 или 10 мг однократно в сутки по сравнению с плацебо, в среднем, на протяжении 100 недель [87]. Применение мацитентана в дозе 3 мг (ОР 0,70 (97,5% ДИ, 0,52-0,96; $p=0,01$) и 10 мг (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; $p=0,001$) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска прогрессирования заболевания/смерти пациентов с ЛАГ на 30% и 45%, соответственно [87]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую ЛАГ-специфическую терапию. Мацитентан достоверно снижал риск наступления первичной конечной точки – прогрессирования заболевания/смерти пациентов с ЛАГ, улучшал переносимость физических нагрузок как у пациентов, ранее не получавших лечения, так и у принимавших предшествующую специфическую терапию ИФДЭ5, пероральными или ингаляционными простаноидами. Частота повышения уровня трансаминаз не отличалась от плацебо; у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, было показано снижение гемоглобина в крови ≤ 8 г/л [3].

В РФ мацитентан показан для длительного лечения пациентов ЛАГ с ФК II-III – при ИЛГ/наследуемой ЛАГ; ЛАГ с компенсированным неосложненным ВПС; ЛАГ-СЗСТ для

предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в Т6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 7.2.3., 7.2.4.).

7.2.2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилататор, селективно воздействующий на сосуды малого круга кровообращения. NO образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в гладкомышечные клетки артерий и артериол, повышая уровень цГМФ [3,8]. Последний запускает каскад реакций, приводящих, в конечном счете, к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем NO поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов.

При ЛГ нарушается синтез NO. В клетках эндотелия больных с ИЛГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. На образование оксида азота влияют многочисленные факторы. Это экспрессия гена NO-синтазы, активность NO-синтазы и фосфодиэстеразы, обеспечивающих регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическое окисление. Таким образом, для лечения пациентов возможно использовать ингаляционный NO, субстрат для его синтеза – L-аргинин, а также препараты, воздействующие на уровень цГМФ [7,88].

Ингаляционный NO используется с целью проведения ОФП и выявления больных с потенциальным эффектом вазодилататоров [2]. Для длительной терапии ингаляционный NO не применяется в связи с появлением мощной пероральной терапии, воздействующей на этот сигнальный путь.

Силденафил – селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы типа 5 предотвращает деградацию цГМФ, что вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ, обладает антипролиферативным эффектом. Это единственный ИФДЭ5, одобренный по показанию ЛАГ. Максимум действия силденафила достигается через 60 мин. [8,76].

К настоящему времени накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [3,8]. Описаны редкие побочные эффекты препарата- головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия. В РКИ SUPER-1 у 278 больных с ЛАГ,

получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам, сопоставимый прирост ДбМХ [7,76,89].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане, Кыргызстане для лечения больных с ЛАГ одобрен силденафил. Рекомендованная доза составляет 20 мг 3 раза в сутки (**табл. 7.2.4.**). В клинической практике у ряда больных требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сутки [2,3].

7.2.2.4. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

В отличие от ИФДЭ5, которые оказывают влияние на сигнальный путь NO-pГЦ-цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, стимуляторы pГЦ повышают продукцию цГМФ [3,90]. Доклинические исследования на различных животных моделях доказали антипролиферативные и антиремоделирующие эффекты стимуляторов pГЦ [3,8]. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: сенсibiliзирует фермент к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-pГЦ, а также напрямую стимулирует последний через другой участок связи, независимо от NO [3].

Риоцигуат – единственный препарат класса, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ; а также неоперабельной, резидуальной формами ХТЭЛГ. В РКИ PATENT-1 была показана эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных с ЛАГ [90,91]. При назначении в дозе до 2,5мг 3 раза в сутки препарат улучшал клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК, увеличивал время до развития клинического ухудшения. Прирост ДбМХ (первичная конечная точка) к 12 неделе лечения составил в среднем 30м в группе риоцигуата с максимальной дозой 7,5мг/сутки (-6 м в группе плацебо) ($p<0,001$), достигался и у больных, получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию (44% и 6% пациентов получали предшествующую терапию APЭ или простаноидами) [3,8]. Наиболее частым серьезным нежелательным явлением в группах плацебо и риоцигуата 2,5мг были синкопе (4% и 1%, соответственно).

Комбинация риоцигуата и ИФДЭ5 противопоказана вследствие гипотонии и других побочных эффектов, установленных в открытой фазе РКИ [7].

Риоцигуат стал первым лекарственным препаратом ЛАГ-специфической терапии, доказавшим свою эффективность не только при ЛАГ, но и при ХТЭЛГ [3,5,8]. В РКИ CHEST было включено 261 больных с неоперабельной ХТЭЛГ (72%) или персистирующей/резидуальной ЛГ после ТЭЭ (28%). При изучении первичной конечной точки в группе риоцигуата плацебо-корригированный прирост ДбМХ составил в среднем +46м ($p<0,0001$), в подгруппе неоперабельных больных +54 м, при резидуальной ЛГ +27 м

[91]. При анализе вторичных конечных точек наблюдалось статистически достоверное улучшение ЛСС, ср.ДЛА и СИ ($p < 0,0001$), индекса по Боргу ($p = 0,0035$), качества жизни по опроснику EQ-5D ($p < 0,0001$), уровня NT-proBNP ($p < 0,0001$) и ФК ($p = 0,0026$). Годичная выживаемость на фоне терапии риоцигуатом в РКИ CHEST-2 составила 97%, у 87% больных не было отмечено признаков клинического ухудшения [92].

Риоцигуат одобрен в РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования (ИЛГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ). Для больных с ХТЭЛГ (резидуальная и неоперабельные формы) препарат показан для улучшения переносимости физических нагрузок.

7.2.2.5. Простаноиды

Простагландин I₂ (простациклин) и простагландин E₁, продуцируемые преимущественно эндотелиальными клетками, оказывают мощное вазодилатирующее действие во всех сосудистых бассейнах, являются мощными эндогенными ингибиторами агрегации тромбоцитов, оказывают цитопротективный и антипролиферативный эффекты. Этот спектр эффектов вызывает регресс или предотвращает развитие ремоделирования легочных сосудов и препятствует тромбообразованию [3,7,75].

С 90-х годов XX века простагландины (ПГ) и аналоги ПЦ – простаноиды стали важнейшей составляющей специфической терапии у пациентов с ЛАГ, которым не показаны БКК или применение последних не привело к стабильному улучшению [1,8].

ПГЕ1 – первый ПГ, который показал эффективность при лечении больных ЛГ. В настоящее время препарат назначается внутривенно капельно со скоростью 5-30 нг/кг/мин. исключительно для проведения ОФП [1,2].

У больных с ЛГ различной этиологии доказано нарушение продукции ПЦ, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях, уменьшение экскреции метаболитов ПЦ с мочой. Это является обоснованием для его использования и его аналогов для лечения пациентов ЛГ, хотя до сих пор не установлено, является ли нарушение продукции ПЦ причиной или следствием ЛГ.

В последние годы применение ПЦ в клинической практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов – простаноидов с различными фармакокинетическими особенностями, но качественно сходными фармакодинамическими свойствами [7,8,75].

В настоящее время в РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ зарегистрирован единственный препарат из класса простаноидов – ингаляционный илопрост [3].

Илопрост – химически стабильный аналог ПЦ, который применяется в аэрозольной форме для ингаляций, обеспечивая селективность препарата в отношении легочной

циркуляции. Рекомендуется для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛГ: ИЛГ/наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ [7].

Эффективность илопроста оценивалась в РКИ AIR-1 у больных ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ [3,77]. Повторные ингаляции по 2,5-5 мкг проводились 6-9 раз в день (в среднем до 30 мкг в сутки). При использовании обычных небулайзеров длительность ингаляции составляет 15 минут, применение УЗ-небулайзеров позволяет уменьшить время ингаляции до 5 мин. Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, снижал ЛСС и частоту клинических событий. В исследовании STEP у 60 больных, принимавших бозентан, присоединение илопроста приводило к увеличению ДБМХ ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо [3,7]. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

7.2.2.6. Агонисты рецепторов простаглицина

Селексиаг – первый селективный агонист рецепторов ПЦ (IP) для перорального назначения. Хотя селексиаг и его метаболиты воздействуют на IP-рецепторы, по химическому строению и фармакологическому действию они отличаются от эндогенного ПЦ [93]. При оценке клинических исходов у 1156 пациентов с ЛАГ в РКИ GRIPHON селексиаг в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ5 снижал риск наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной O_2 -терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% (ОР 0,60; $p = 0,0001$) [7,93]. В исследовании GRIPHON 56% составили больные с ИЛГ, 28,9% – с ЛАГ на фоне СЗСТ, из которых большинство пациентов имели ССД, 23% пациентов получали низкие дозы, 30%- средние дозы, а большинство пациентов – высокие дозы селексиага, которые варьировали от 1200 до 1600 мкг два раза в сутки.

В РФ селексиаг рекомендуется для лечения пациентов ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение ДБМХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ- специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации.

Начальная доза составляет 200 мкг 2 раза в сутки с дальнейшей титрацией до максимальной 1600 мкг 2 раза в сутки [93]. Побочные эффекты (головная боль,

головокружение, диспепсия) возникали у 14% больных в сравнении с 7% в группе плацебо.

Таблица 7.2.4. Рекомендации по начальной специфической терапии у больных с ЛАГ

Группы препаратов		Уровень убедительности рекомендаций/ уровень достоверности доказательств					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов *		I	C	I	C	-	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	Амбризентан	I	A	I	A	Пб	C
	Бозентан	I	A	I	A	Пб	C
	Мацитентан	I	B	I	B	Пб	C
Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа	Силденафил	I	A	I	A	Пб	C
Стимуляторы гуанилатциклазы	Риоцигуат	I	B	I	B	Пб	C
Аналоги простациклина	Ингаляционный илопрост	-	-	I	B	Пб	C
Агонисты рецепторов простациклина	Селексипаг	I	B	I	B	-	-

7.2.2.7. Комбинированная терапия

Комбинированная специфическая терапия – это одновременное или последовательное назначение двух и более препаратов специфической терапии с различным механизмом действия, является важной стратегией лечения пациентов с ЛАГ [3,7,8].

Несмотря на очевидные успехи, ЛАГ остается неизлечимым заболеванием. У многих больных при применении монотерапии не наблюдается улучшения или даже стабилизации состояния, у других пациентов после некоторого начального эффекта отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания [3,7].

Рациональное применение комбинации специфических препаратов возможно, благодаря внедрению в клиническую практику различных классов лекарственных препаратов, воздействующих на три сигнальных пути патогенеза – АРЭ (ЭТ-1), ИФДЭ5 и стимуляторы рГЦ (NO), простаноиды/ агонисты рецепторов ПЦ (табл. 7.2.5.). [1,8,93,94]. При совместном назначении препараты усиливают и дополняют свойства друг друга. Очевидно, что клинический эффект при сочетании препаратов определяется с учетом возможных лекарственных взаимодействий, а также риска развития побочных эффектов.

Во многих экспертных центрах по лечению ЛГ комбинированная специфическая терапия является стандартом лечения, хотя ее долгосрочная эффективность и безопасность требует изучения [1,8].

Комбинированная терапия может применяться последовательно или в виде стартовой стратегии. Последовательная комбинированная терапия является наиболее широко используемой стратегией как в РКИ, так и в клинической практике: от монотерапии к добавлению второго, а затем третьего препарата в случаях неадекватного ответа или клинического ухудшения. В мета-анализе 6 РКИ, включавших 858 больных, комбинированная ЛАГ-специфическая терапия приводила к достоверному снижению риска развития клинического ухудшения (ОР 0,48; 95% ДИ 0,26–0,91; $p=0,023$) по сравнению с контролем, существенному приросту ДбМХ на 22 м, снижению ср.ДЛА, ДПП и ЛСС [95]. Частота серьезных нежелательных явлений была сходной при назначении моно- и комбинированной терапии ЛАГ (ОР 1,17; 95% ДИ 0,40–3,42; $p=0,77$). Смертность от всех причин у больных с ЛАГ достоверно не различалась. Однако следует обратить внимание на то, что выживаемость у пациентов, получавших ЛАГ-специфическую терапию, в целом за последние годы значительно улучшилась. Это создает определенные статистические сложности, когда для получения достоверных результатов требуется включение нескольких тысяч больных [7,95].

Таблица 7.2.5. Рекомендации по последовательной комбинированной специфической терапии у больных с ЛАГ

Группы препаратов	Класс рекомендаций/ уровень достоверности доказательств					
	ФК II		ФК III		ФК IV	
Силденафил → + мацитентан	I	B	I	B	IIa	C
Бозентан → + риоцигуат	I	B	I	B	IIa	C
АРЭ и/или ИФДЭ5 → + Селексипаг	I	B	I	B	-	-
Бозентан → + илопрост инг.	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Силденафил → + амбризентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафил → + бозентан	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан → + силденафил	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Риоцигуат ↔ + ИФДЭ5	III	B	III	B	III	B

С этими данными согласуются результаты мета-анализа 25 РКИ, включавших 3839 больных с ЛАГ, у которых за средний период лечения 14,2 нед. возникло 86 событий при общей смертности 2,5%. Снижение риска смерти от всех причин составило 44% ($p=0,018$).

В мета-анализе 16 РКИ по изучению результатов комбинированной терапии в течение среднего периода лечения 36,9 нед. у 4538 больных возникло 429 событий при смертности 9%. Комбинированная терапия в отличие от режима монотерапии не приводила к снижению смертности, риск клинического ухудшения уменьшился на 35% ($p=0,00001$).

Больным с ЛАГ высокого риска рекомендуется начальная двойная комбинированная терапия:

- Ингаляционный илопрост + риоцигуат (Иб---С)
- Ингаляционный илопрост + силденафил (Иб---С)

Выбор препаратов обусловлен быстротой наступления эффекта.

Возможно назначение других двойных комбинаций (Иб---С).

7.2.2.8. Стратегия переключения при применении специфической терапии

В последние годы обсуждается вопрос о возможности оптимизации лечения за счет замены препаратов, воздействующих на одну и ту же мишень патогенеза [3]. В частности, имеются очевидные преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ5 [96].

Во-первых, терапевтическое действие ИФДЭ5 зависит от исходной концентрации NO, которая у пациентов с ЛАГ снижена. В отличие от ИФДЭ5, риоцигуат за счет NO-независимого механизма действия высокоэффективен даже в условиях сниженной продукции NO. Во-вторых, ИФДЭ5 влияют на предотвращение деградации цГМФ, но при ЛАГ его концентрация снижена, что ограничивает эффективность ИФДЭ5. В условиях блокады фосфодиэстеразы 5 типа с помощью ИФДЭ5, сохраняется активность фосфодиэстераз других типов, способствующих деградации цГМФ. В-третьих, в экспериментальных работах при ЛАГ показано, что рГЦ активируется в артериях малого калибра в качестве компенсаторного механизма, что повышает возможность усиления терапевтического действия риоцигуата.

Концепция преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ5 изучалась в открытом, неконтролируемом, не сравнительном пилотном исследовании RESPITE, в котором оценивались безопасность и эффективность перехода с терапии ИФДЭ5 на риоцигуат у пациентов ЛАГ с ФК III, не достигших целей лечения [96]. Согласно дизайну исследования, за 8-недельной фазой титрации дозы риоцигуата следовал 16-недельный период применения риоцигуата в дозе 2,5 мг 3 раза в сутки. К 24 неделе лечения у больных достигалось достоверное улучшение ДбМХ (первичная конечная точка), ФК, снижение ЛСС и уровня NT-proBNP, увеличение СИ [96]. Эти результаты согласуются с

российскими данными: в пилотном исследовании, проведенном в НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, у пациентов с ИЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ, не достигших целей лечения на фоне терапии силденафилом, замена последнего на риоцигуат к 24 нед. лечения оказала позитивное влияние препарата не только на показатели функционального статуса и гемодинамического профиля, но и на процессы обратного ремоделирования правых отделов сердца и улучшение систолической функции ПЖ [97].

Таким образом, перевод с ИФДЭ5 на риоцигуат может быть безопасным и целесообразным. Необходимо проведение РКИ с целью дальнейшего изучения этого аспекта лекарственной терапии.

В настоящее время у пациентов с ЛАГ интенсивно пополняются клинические данные в пользу стратегии переключения АРЭ – замены бозентана/амбризентана на мацитентан. Российские эксперты предложили основные категории пациентов ЛАГ и клинические ситуации в пользу оптимизации лечения АРЭ [3,98].

1. Совместное назначение мацитентана и силденафила предпочтительно в связи с отсутствием межлекарственного взаимодействия. При назначении комбинации бозентана и силденафила межлекарственное взаимодействие приводит к снижению концентрации силденафила [98].

2. Бозентан является умеренным индуктором CYP3A4 и CYP2C9 и, возможно, CYP2C19 [3]. При применении препаратов, воздействующих на CYP3A4 (симвастатин, силденафил) или CYP2C9 (варфарин) может повышаться концентрация этих препаратов в плазме, что требует контроля и, возможно, коррекции дозы. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику вышеперечисленных препаратов [3,98].

3. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, которые имеют наихудший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ. Выживаемость в этой группе пациентов, несмотря на современную терапию, остается очень низкой, не более 51% [7]. В связи с этим терапия этих пациентов требует использования современных улучшенных препаратов, оказывающих положительное влияние на долгосрочные исходы [99]. Такие препараты, как мацитентан и риоцигуат, доказавшие свою эффективность в отношении долгосрочных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, предложено называть препаратами 2-го поколения в отличие от препаратов 1-го поколения, влияющих в основном на симптоматику ЛАГ – бозентана и силденафила. Такой же подход следует рассматривать и для пациентов ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ [3,98].

Таблица 7.2.6. Рекомендации по оптимизации специфической терапии

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
При неэффективности терапии ИФДЭ5 у пациентов ЛАГ с ФК III (ВОЗ) рекомендуется замена препарата на риоцигуат [3]	IIb	B
Прием риоцигуата рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы силденафила [96]	IIb	B
Замена бозентана на мацитентан в связи с установленным межлекарственным взаимодействием рекомендуется у пациентов, получающих силденафил, варфарин, гормональные контрацептивы [98]	IIb	C
Прием мацитентана рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы бозентана или амбризентана [98]	IIb	C
Переключение с силденафила на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3]	III	C
Переключение с бозентана/ амбризентана на мацитентан не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [3]	III	C

4. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ следует рассматривать мацитентан в качестве препарата первого выбора, в связи с наилучшими показателями эффективности (влияние на прогноз — риск и частоту госпитализаций, риск событий прогрессирования заболевания/смерти). В исследовании SERAPHIN показано снижение риска прогрессирования заболевания/ смерти у больных с впервые выявленной ЛАГ при назначении мацитентана 10 мг в сравнении с плацебо [9,87]

5. Замена других АРЭ на мацитентан может рассматриваться у пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. в анамнезе, а также при отсутствии возможности проведения печеночных проб.

6. Однократный прием мацитентана повышает приверженность пациентов к лечению. Период полувыведения мацитентана и его активного метаболита АСТ-132577 составляют 16 и 48 часов соответственно. После однократного ежедневного приема концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови достигают устойчивого уровня примерно через 7 дней [3,98].

Пилотные работы показали, что замена бозентана на мацитентан является безопасной и хорошо переносимой, хотя результаты получены у небольшого числа пациентов в неконтролируемых, краткосрочных исследованиях. Следует рассматривать стратегию замены АРЭ только у клинически стабильных пациентов. Переключение с

других АРЭ на мацитентан не рекомендуется у нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения. При замене бозентана на мацитентан, в том числе при применении его комбинации с силденафилом, для поддержания эффектов АРЭ рекомендуется начинать прием мацитентана в дозе 10 мг однократно в сутки через 24 часа после приема бозентана.

7.2.2.9. Потенциальные лекарственные взаимодействия

Важно учитывать особенности межлекарственных взаимодействий при применении препаратов ЛАГ-специфической терапии (табл. 7.2.7.).

Таблица 7.2.7. Потенциальные лекарственные взаимодействия при применении специфической терапии при ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан	-	Циклоспорин	Соблюдать осторожность при совместном назначении. Доза амбризентана должны быть ↓ до 5 мг.
Бозентан	Индуктор CYP3A4	Силденафил	Концентрация Силденафила снижается на 50%, бозентана – повышается на 50%. Не требуется коррекция доз др. любых лекарств.
	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Концентрация Циклоспорина снижается на 50%, концентрация бозентана- увеличивается в 4 раза.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Увеличивается концентрация Бозентана. При кратковременном назначении коррекция дозы может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Кетоконазол	Концентрация Бозентана ↑ в 2 раза.
	Субстрат CYP3A4+ ингибитор помпы желчных солей	Глибенкламид	↑ вероятность повышения трансминаз. Потенциальный риск снижения гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	Флуконазол, Амиодарон	Значительно ↑ концентрация Бозентана. Сочетание потенциально противопоказано.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Рифампицин, фенитоин	Концентрация Бозентана уменьшается на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена.
	Индукторы CYP2C9	Ингибиторы ГМГКоАредуктазы	Концентрация Симвастатина ↓ на 50%. Эффект вероятен при назначении Аторвастатина. Необходим контроль за уровнем холестерина.
	Индукторы CYP2C9	Варфарин	↑ метаболизм Варфарина, вызывает потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии необходим контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Гормональные контрацептивы	↓ концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается.
Мацитентан	мощный ингибитор CYP3A4	кетоконазол	Соблюдать осторожность в связи с повышением экспозиции мацитентана в плазме крови.
	мощный индуктор изофермента CYP3A4	рифампицин	↓ эффективности мацитентана
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация силденафила ↓ на 50%, концентрация бозентана ↑ на 50%. Коррекции доз препаратов может

			не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы ГМГКоА-редуктазы	Может ↑ концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно ↑ риска рабдомиолиза. Концентрация Силденафила может ↑.
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир, саквинавир значительно ↑ концентрацию Силденафила. Требуется коррекция дозы последнего.
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация Силденафила может снижаться.
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	↑ концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Кетоконазол	↑ концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	↑ концентрация Силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего.
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано.
Риоцигуат	цГМФ	Нитраты, донаторы NO (амилнитрит)	Противопоказано совместное назначение в РКИ снижение артериального давления при сочетании риоцигуата с силденафилом или варденафилом.
	сильный ингибитор CYP3A4 и P-gp	Кетоконазол, итраконазол	↑ на 150 % (диапазон до 370 %) средней AUC риоцигуата и ↑ C _{max} на 46 %. Период полувыведения увеличивался с 7,3 до 9,2 часов, а общий клиренс риоцигуата ↓ с 6,1 до 2,4 л/ч.
	сильный ингибитор множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCR	ритонавир	Не рекомендуется совместное применение
	Ингибиторы CYP1A1	эрлотиниб, gefитиниб	применять с осторожностью: усиление эффекта риоцигуата, особенно у курящих пациентов
	Сильные индукторы CYP3A4	фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты, содержащие зверобой продырявленный	↓ концентрации риоцигуата в плазме крови
	Субстрат CYP3A4	циклоспорин А	Соблюдать осторожность при совместном назначении
	-	Препараты ↑pH желудочно-кишечного тракта	↓ биодоступности: растворимость риоцигуата при нейтральной pH по сравнению с кислой средой

7.3. Хирургическое лечение

7.3.1. Предсердная септостомия

Обоснованием для проведения предсердной септостомии явились клинические наблюдения об улучшении выживаемости больных с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ с открытым овальным окном в сравнении со случаями сохраненной межпредсердной перегородки. Создание шунта со сбросом крови справа-налево позволяет снизить среднее ДПП и перегрузку ПЖ, а также увеличить преднагрузку ЛЖ и, таким образом, СВ [8,100]. В этих условиях улучшается транспорт кислорода, несмотря на десатурацию артериальной крови, уменьшается симпатическая гиперактивация [7].

Проведение предсердной септостомии рекомендовано больным ФК III-IV с частыми синкопе и/или тяжелой правожелудочковой ХСН, рефрактерной к проводимой терапии, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии; в том числе перед трансплантацией легких или комплекса сердце-легкие.

Операции проводятся у пациентов с ИЛГ, ассоциированной ЛАГ при СЗСТ, оперированных ВПС, при дистальных тромбозах в систему ЛА, ЛВОБ, ЛКГА [101]. Пациенты должны получать оптимальную лекарственную терапию, включая инотропные препараты до решения вопроса о проведении процедуры. Проведенные РКИ доказали эффективность процедуры в отношении улучшения гемодинамического и функционального статуса больных, а также их прогноза.

Общий принцип септостомии состоит в создании и длительном сохранении межпредсердного сообщения с такой величиной право-левого сброса крови, которая обеспечивает декомпрессию правых отделов сердца и способствует увеличению преднагрузки ЛЖ, не вызывая выраженной гипоксемии [102,103]. Рекомендованная техника ступенчатой баллонной септостомии позволило минимизировать риск формирования как недостаточного, так и чрезмерного сообщения [102]. К настоящему времени опубликована серия исследований по имплантации в межпредсердную перегородку устройств, поддерживающих заданный диаметр сообщения [103].

Процедура противопоказана при среднем ДПП выше 20 мм рт. ст., сатурации O₂ менее 85% в покое. В результате вмешательства наблюдается уменьшение синкопе, повышается толерантность к физической нагрузке.

Таблица 7.3.1. Рекомендации по предсердной септостомии

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Предсердная септостомия должна проводиться в экспертных центрах, располагающих соответствующим опытом [7]	IIa	B
Проведение предсердной септостомии рекомендуется больным ЛАГ с ФК IV с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, несмотря на проводимую терапию, при недоступности ЛАГ-специфической терапии; в том числе перед трансплантацией легких [2,7]	IIa	B
Проведение предсердной септостомии противопоказано при среднем давлении в правом предсердии выше 20 мм рт. ст., сатурации O ₂ при дыхании атмосферным воздухом менее 85% в покое[2,7]	III	B

Успешная септостомия у больных с ФК IV при рефрактерной правожелудочковой ХСН или наличии частых синкопе приводит к улучшению клинической симптоматики, повышению СВ и ДБМХ, снижению ДПП [3,100]. Влияние предсердной септостомии на прогноз больных с ЛАГ не изучался в РКИ. Смертность больных при проведении предсердной септостомии составляет 5-15% [7].

В настоящее время атриосептостомия рассматривается как паллиативная процедура, позволяющая подготовить больных к трансплантации, и должна проводиться в экспертных центрах с достаточным опытом [3,7].

7.3.2. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Совершенствование лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ существенно уменьшило потребность в проведении трансплантации легких [7,104]. Однако примерно у 25% больных с ИЛГ не отмечается существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных зависит от этиологии ЛАГ. Так наихудший прогноз отмечается у больных с ЛАГ-СЗСТ по сравнению с ИЛГ; у больных с ЛВОБ или ЛКГА, когда медикаментозная терапия малоперспективна [7,104]. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие остается выбором для пациентов с ФК III-IV [2,7].

Больные ЛАГ/ неоперабельной ХТЭЛГ с высоким риском фатального исхода должны включаться в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации легких при назначении тройной комбинированной специфической терапии.

Показаниями для трансплантации являются:

- ФК III и IV (ВОЗ)
- среднее ДПП. >10 мм рт. ст.
- ср.ДЛА >50 мм рт. ст.
- СИ <2,5 л/мин/м²
- отсутствие функционального улучшения, несмотря на максимально возможную лекарственную терапию
- быстрое прогрессирование болезни [7,104.105].

Гипербилирубинемия развивается на поздних стадиях течения ЛГ вследствие застойных явлений в печени и кардиального цирроза [2]. Повышенные уровни билирубина ассоциируются с увеличением риска послеоперационной смертности у больных после трансплантации комплекса сердце- легкие. Успешная трансплантация маловероятна, если повышение билирубина сохраняется при улучшении клинического статуса больных в результате проведения оптимальной лекарственной терапии.

В настоящее время операцией выбора является билатеральная трансплантация легких или трансплантация комплекса сердце-легкие [3,7,106]. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Вместе с тем, существуют конкретные факторы, влияющие на исходы ХТЭЛГ. Риск осложнений значительно выше у пациентов, которым была проведена ТЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее 1 года при ФК III-IV (ВОЗ) с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности.

Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков выбором может быть изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией ВПС [7]. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие. Веноартериальная ЭКМО может применяться у пациентов в терминальной стадии заболевания, ожидающих трансплантации [102].

5-летняя выживаемость у больных с ЛАГ составляет 45-50% [101]. Современные данные указывают на улучшение исходов трансплантации: выживаемость к 5-и годам наблюдения достигла 52-75%, к 10-му – 45-66% [7,106]. Смертность после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие]) с 5-летней выживаемостью – около 50% [7,105].

Таблица 7.3.2. Рекомендации по трансплантации

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется включать в лист ожидания трансплантации билатеральной трансплантации легких или комплекса сердце-легкие, пациентов с высоким риском летальности, несмотря на максимально возможную специфическую терапию [7,105]	I	B

7.4. Целевая стратегия и алгоритм лечения пациентов с ЛАГ

Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ у больных на момент верификации диагноза с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ (рис. 2) (табл. 6.3.10.) [2,7,8].

Современные цели терапии включают: достижение ФК I или II (ВОЗ), нормализация размеров и функции ПЖ по данным ЭхоКГ и/или МРТ сердца, снижение среднего ДПП менее 8 мм рт. ст. и повышение СИ более 2,5 л/мин/м², ДБМХ более 380-440м, пиковое потребление кислорода >15 мл/мин/кг и вентиляционный эквивалент CO₂ <45 л/мин, нормальные значения натрийуретического пептида (табл. 7.4.1). Таким образом, в результате терапии каждый пациент должен достигать статуса, который соответствует низкому риску летальности (<5% в год).

Таблица 7.4.1. Цели терапии у больных с ЛАГ

ФК (ВОЗ)	I-II
ЭхоКГ/ МРТ	Нормальные или почти нормальные размеры и функция ПЖ
Гемодинамика	Нормализация функции ПЖ (ДПП <8 мм рт. ст. и СИ>2.5-3.0 л/мин/м²)
Тест 6-минутной ходьбы	>380-440 м
Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O₂ >15 мл/мин/кг и Вентиляционный эквивалент CO₂ <45л/мин/л/мин
BNP	В норме

В алгоритме лечения **пациентов ЛАГ с впервые установленным диагнозом** можно выделить 3 основных блока:

1) общие мероприятия (реабилитация/ физические нагрузки, психосоциальная поддержка, вакцинация, адекватная контрацепция у женщин репродуктивного возраста) и поддерживающая терапия (антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, кислород), роль экспертных центров, ОФП, постоянная терапия антагонистами кальция;

2) начальная терапия ЛАГ-специфическими препаратами в зависимости от риска летальности (табл. 7.2.4.);

3) при неадекватных результатах лечения при назначении одного ЛАГ-специфического препарата рекомендуются комбинации двух препаратов и при необходимости проведение предсердной септостомии и трансплантации легких (табл. 7.2.5., 7.3.1., 7.3.2.).

Алгоритм лечения ЛАГ не применяется у пациентов других клинических групп, в частности, группы II (заболевания левых отделов сердца) или группы III (заболевания легких). Кроме того, подчеркивается, что доказательная база при ЛАГ связана, в основном, с когортами пациентов с ИЛГ, ЛАГ при применении лекарственных препаратов, ЛАГ при СЗСТ или ВПС (как правило, после хирургической коррекции).

- После установления диагноза все ранее не леченные больные с ЛАГ должны направляться в экспертный центр. Начальные мероприятия включают соблюдение общих рекомендаций и поддерживающую терапию.

- ОФП является обязательным диагностическим тестом у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом аноректиков для выявления пациентов с сохранным резервом вазодилатации, у которых возможно достичь успеха при длительной терапии БКК в высоких дозах. Препаратом выбора для проведения ОФП остается ингаляционный NO. В качестве возможной альтернативы для оценки вазореактивности применяется ингаляционный илопрост или в/в ПГЕ1 [2,7]. При назначении БКК в максимально переносимых дозах обязательно подтверждение эффективности терапии БКК через 3-4 месяца. При сохранении промежуточного/высокого риска больным в дополнение к БКК следует назначить ЛАГ-специфические препараты, как при отрицательной ОФП, предпочтительно назначение АРЭ.

- Выбор стратегии лечения определяется на основании стратификации больных в зависимости от риска летальности (**табл. 6.3.10.**) [3,7]. Начальная терапия ЛАГ-специфическими препаратами назначается больным с отрицательной ОФП и пациентам с исходной положительной ОФП, которые сохраняют промежуточный или высокий риск. Стартовая лекарственная монотерапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или промежуточном риске летальности <5% или 5-10% в год соответственно (**табл. 7.2.4., 7.2.5.**). Лекарственные препараты в классе АРЭ представлены в алфавитном порядке.

- У больных ЛАГ с высоким риском фатального исхода следует рассматривать начальную комбинированную терапию (**рис. 3**). Учитывая быстроту развития эффекта, предпочтительно назначение ингаляционного илопроста в сочетании с риоцигуатом или силденафилом.

- У больных ЛАГ с низким и промежуточным риском летального исхода при выборе в пользу стартовой монотерапии следует учитывать отсутствие прямых сравнительных исследований по оценке эффективности различных видов ЛАГ-специфической терапии. Выбор конкретного препарата зависит от ряда факторов, включая доступность препарата, путь введения, профиль побочных эффектов, лекарственные взаимодействия, предпочтения больного, сопутствующую патологию, опыт врача, стоимость лечения [2,3,7].



Рисунок 3. Алгоритм лечения пациентов ЛАГ (группа 1)

- При сохранении промежуточного или высокого риска, несмотря на начальную монотерапию рекомендуется последовательная двойная терапия (табл. 7.2.5). Рекомендовано присоединение мацитентана у больных ЛАГ, не достигающих целей лечения при назначении силденафила (при ФК II-III (ВОЗ) — I-B, при ФК IV (ВОЗ) – Па-С) (табл. 7.2.5). Рекомендовано присоединение риоцигуата у больных ЛАГ, не достигающих целей лечения при назначении бозентана (при ФК II-III (ВОЗ) – I-B, при ФК IV (ВОЗ) – Па-С. Рекомендовано присоединение селексипага у больных ЛАГ, не достигающих целей лечения к АРЭ и/ или ИФДЭ5 (при ФК II - III (ВОЗ) – I-B, при ФК IV (ВОЗ) – Па-С.

- У пациентов с промежуточным риском следует рассмотреть вариант оптимизации терапии в виде замены силденафила на риоцигуат; бозентана/ амбризентана на мацитентан.

- В случае неадекватного эффекта при последовательной двойной комбинированной терапии должна обсуждаться последовательная тройная комбинированная терапия. При неэффективности двойной специфической терапии рекомендуется назначение трех лекарственных препаратов — АРЭ и/ или ИФДЭ-5 в сочетании с селексипагом - I-B, АРЭ в сочетании с илопростом; силденафилом или риоцигуатом – I-B-C.

- Следует рассмотреть возможность проведения трансплантации легких при неадекватном клиническом эффекте начальной моно- или комбинированной терапии у больных с ЛАГ. Направление больных на трансплантацию легких должно осуществляться вскоре после установления недостаточного эффекта максимальной комбинированной медикаментозной терапии. Предсердная септостомия рассматривается как паллиативная процедура для больных с ухудшением, несмотря на максимальную комбинированную терапию перед трансплантацией легких (**табл. 7.3.1**). Предсердная септостомия и/или трансплантация показана больным с ЛАГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.

7.5. Перечень ЛАГ-специфических препаратов в странах Евразийского содружества

В **таблице 7.4.3.** перечислены препараты ЛАГ-специфической терапии, формы выпуска, рекомендуемые дозировки и показания к применению в различных странах Евразийского содружества.

Таблица 7.4.3. ЛАГ-специфические препараты, зарегистрированные в странах Евразийского содружества

Лекарственный препарат	Форма	Дозировки	Страна	Показания к применению	ФК (ВОЗ)
Бозентан	Табл.	62,5; 125 мг	Беларусь, Казахстан, Россия	легочная артериальная гипертензия	II-IV
Амбризентан	Табл.	5; 10 мг	Россия, Казахстан	легочная артериальная гипертензия	II-IV
Мацитентан	Табл.	10 мг	Россия	легочная артериальная гипертензия	II-III
Илопрост	Ингал.	10 мкг/мл	Россия	— идиопатическая (первичная)/ семейная ЛАГ, — ЛАГ, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; — ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболии легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения	III-IV
Илопрост	Ингал.	10 мкг/мл	Казахстан	лечение первичной ЛГ у взрослых пациентов для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов	III
Селексипаг	Табл.	200мкг, 800мкг	Россия	ЛАГ	-
Риоцигуат	Табл.	0,5 мг 1,0 мг 1,5 мг 2,0 мг 2,5 мг	Россия, Казахстан	<ul style="list-style-type: none"> • ХТЭЛГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок, при: <ul style="list-style-type: none"> - неоперабельной ХТЭЛГ, - персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения. <ul style="list-style-type: none"> • ЛАГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок:	II-III

				- в монотерапии, - в комбинированной терапии с АРЭ	
Силденафил	Табл.	20мг	Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Узбекистан	ЛАГ с целью улучшения толерантности к физической нагрузке	II-III

8. Особенности диагностики и лечения пациентов с различными формами ЛАГ и ЛГ

Группа I — ЛАГ. При установлении диагностических критериев ЛАГ необходимо определить форму заболевания в соответствии с рекомендациями, указанными в **таблице 8.1**.

Таблица 8.1. Рекомендации по диагностике ассоциированных форм ЛАГ (группа I)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У всех больных с ССД для скрининга ЛГ рекомендуется ежегодное проведение ЭхоКГ в покое даже при отсутствии симптомов в сочетании определением DLCO и биомаркеров [3]	I	C
При подозрении на наличие ЛАГ у больных с СЗСТ во всех случаях рекомендуется проведение КПОС [3]	I	C
Пациентов с ЛАГ вследствие портальной гипертензии рекомендуется направлять в экспертные центры [3]	I	C
ЭхоКГ показана всем пациентам с ВИЧ с жалобами на одышку для исключения сердечно-сосудистых осложнений, в частности ЛАГ [3]	I	C
Скрининг с помощью ЭхоКГ не рекомендуется пациентам с ВИЧ при отсутствии симптомов ЛАГ [3]	III	C
Пациенты с подозрением на ЛВОБ/ ЛКГА должны наблюдаться в экспертных центрах из-за высокого риска отека легких при подборе ЛАГ-специфической терапии [3]	IIa	C
Для диагностики ЛВОБ/ ЛКГА рекомендуется оценивать клинические данные, проводить бронхоскопию и КТ легких [3]	I	C
У больных с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА выявление би-аллельной мутации EIF2AK4 указывает на наследуемую форму заболевания и не требует гистологической верификации [3]	I	B

Рекомендации по лечению пациентов с ассоциированными формами ЛАГ представлены в **таблице 8.2**.

Таблица 8.2. Рекомендации по лечению ассоциированных форм ЛАГ (группа I)

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При отсутствии клинически значимого кровохарканья у больных с ассоциированными формами ЛАГ могут рассматриваться ОАК при наличии тромбозов или признаков ХСН [3,7]	IIb	C
Больным с портоЛГ назначение оральных антикоагулянтов не рекомендуется [3,7]	III	C
Лечение бозентаном рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера ФК III [3,7]	I	B
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение других АРЭ, ИФДЭ5 и простаноидов [3,7]	IIa	C
Для лечения больных с синдромом Эйзенменгера может рассматриваться назначение комбинированной терапии [3,7]	IIb	C
Назначение БКК не рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера [3,7]	III	C
Трансплантация печени может рассматриваться у больных с портоЛГ, отвечающих на назначение специфической терапии [7]	IIb	C
Трансплантация печени не рекомендуется у больных с тяжелой, неконтролируемой портоЛГ [7]	III	C
Выбор специфической терапии при ЛАГ-СЗСТ, портоЛГ, ЛАГ-ВИЧ рекомендуется осуществлять с учетом сопутствующей патологии и возможных межлекарственных взаимодействий [7]	IIa	C
Пациенты с ЛВОБ/ЛКГА должны наблюдаться в экспертных центрах с учетом высокого риска развития отека легких при назначении специфической терапии [7]	IIa	C

Группа II. При диагностике ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца важно учитывать клинические, ЭхоКГ и другие признаки заболевания, указанные в **таблице 8.3.**

Таблица 8.3. Диагностические признаки, указывающие на ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Клинические признаки	ЭхоКГ–признаки	Другие признаки
Возраст >65 лет	Патология левых отделов сердца: Патология митрального/ аортального клапана Левое предсердие >4,2 см Дисфункция ЛЖ Парадоксальное движение МЖП Гипертрофия ЛЖ	ЭКГ: Признаки гипертрофии ЛЖ/ЛП Мерцание/трепетание предсердий Блокада ЛНПП Патологический Q Отсутствие отклонения электрической оси сердца вправо
Симптомы ЛЖ-ХСН	Признаки повышения давления наполнения ЛЖ: ↑ E/e' Недостаточность митрального клапана >2-3 ст.	Рентгенография легких и др. визуализирующие методы: Линии Керли Отек легких
Сахарный диабет Ожирение Метаболический синдром АГ ИБС	Отсутствие дисфункции ПЖ Отсутствие перикардального выпота	Плевральный выпот ↑ левого предсердия

Мерцательная аритмия		
----------------------	--	--

Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ группы II суммированы в **таблице 8.4.**

Таблица 8.4. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ группы II

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У больных ЛГ с патологией левых отделов сердца рекомендуется исключать сопутствующую патологию в качестве возможной причины ЛГ (ХОБЛ, синдром обструктивного апноэ сна, ХТЭЛГ) [3]	I	C
Больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца рекомендуется проведение инвазивной диагностики при необходимости определения оптимального водно-солевого статуса [3]	I	C
Больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в экспертные центры по проблеме ЛГ [3,7]	I	C
Больным с ЛГ группы II рекомендуется назначение терапии основной патологии [7]	I	B
Назначение ЛАГ-специфической терапии не рекомендуется больным с ЛГ группы II [7]	III	C

Группа III. В **таблице 8.5.** представлены определения и гемодинамические параметры для установления ЛГ. Выбор ср.ДЛА ≥ 35 мм рт. ст. как порогового уровня для диагностики тяжелой ЛГ основан на том, что эта группа больных включает лишь небольшое число пациентов с хроническими респираторными заболеваниями и выраженными сосудистыми изменениями помимо изменений легочной паренхимы [3]. Такая степень тяжести ЛГ при респираторных заболеваниях способна привести к гемодинамическим нарушениям, которые значительно ухудшают толерантность к физическим нагрузкам, изначально сниженную вследствие обструктивных и рестриктивных изменений ФВД. Несмотря на то, что значения ОФВ₁ были выше у больных ХОБЛ со ср.ДЛА ≥ 40 мм рт. ст., по сравнению с группой пациентов ХОБЛ без ЛГ, значения ДбМХ у больных с тяжелой ЛГ были значительно ниже [8].

Таблица 8.5. Гемодинамическая классификация ЛГ вследствие заболеваний легких (группа III)

Определение	Гемодинамические параметры при КПОС
ХОБЛ/ идиопатический легочный фиброз/ др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями без ЛГ	ср.ДЛА < 25 мм рт. ст.
ХОБЛ/ ИЛФ/др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями с ЛГ	ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.

ХОБЛ/ ИЛФ/др. заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями с тяжелой ЛГ	ср. ДЛА >35 мм рт. ст. или ср.ДЛА ≥25 мм рт. ст. при ↓ СИ <2,5 л/мин/м ² и отсутствии других возможных причин
---	--

При диагностике и лечении больных с ЛГ вследствие патологии легких и/ или гипоксемии следует применять рекомендации, указанные в **таблице 8.6.**

Таблица 8.6. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ вследствие патологии легких и/ или гипоксемии (группа III)

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
ЭхоКГ рекомендуется для неинвазивного скрининга при подозрении на наличие ЛГ у больных с патологией легких [3].	I	C
Больных с тяжелой ЛГ вследствие патологии легких и/ или выраженной дисфункцией ПЖ следует направлять в экспертные центры по проблеме ЛГ с целью тщательного дообследования и выбора индивидуальной тактики ведения [3].	I	C
Назначение ЛАГ-специфической терапии не рекомендуется больным с ЛГ группы III [7].	III	C

Критерии для проведения дифференциального диагноза между группами ЛГ 1 и 3 показаны в **таблице 8.7.**

Таблица 8.7. Критерии дифференциального диагноза ЛАГ (группа I) с сопутствующим заболеванием легких или ЛГ вследствие заболеваний легких (группа III)

Критерии в пользу ЛГ группы I (ЛАГ)	Параметр	Критерии в пользу ЛГ группы III (ЛГ вследствие патологии легких и/ или гипоксемии)
Норма или легкие нарушения	Вентиляционная функция	Умеренные или тяжелые нарушения
ОФВ ₁ >60% должных (ХОБЛ)		ОФВ ₁ <60% должных (ХОБЛ)
ФЖЕЛ>70% должных (ИЛФ)		ФЖЕЛ<70% должных (ИЛФ)
Отсутствие или небольшие изменения дыхательных путей и паренхимы	КТ легких высокого разрешения	Выраженные изменения дыхательных путей и паренхимы
Признаки истощения циркуляторного резерва	-	Признаки истощения вентиляционного резерва
Сохраненный вентиляционный резерв		Сохраненный циркуляторный резерв
Снижение кислородного пульса		Нормальный кислородный пульс
Снижение наклона CO/VO ₂		Нормальный наклон CO/VO ₂
Снижение насыщения кислорода смешанной венозной крови		Насыщение кислорода смешанной венозной крови выше нижней границы

Нет изменений или снижение PaCO ₂ во время физической нагрузки		Повышение PaCO ₂ во время физической нагрузки
---	--	--

Высокогорная легочная гипертензия

ВЛГ – клинический синдром, который развивается у лиц, постоянно/ длительно проживающих на высотах >2500м над уровнем моря, характеризуется повышением ср.ДЛА \geq 30 мм рт. ст. и/или СДЛА \geq 50 мм рт. ст., измеренными на высоте проживания, гипертрофией и/или дилатацией ПЖ и отсутствием полицитемии (уровень гемоглобина для мужчин <210 г/л, для женщин <190 г/л), при исключении ЛГ на фоне хронических заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистых заболеваний [16]. По течению выделяют острую и хроническую формы, а также ВЛГ у детей.

На ранних стадиях ВЛГ протекает бессимптомно. Одышка при физической нагрузке является наиболее частым симптомом при прогрессировании заболевания или чрезмерных стрессовых воздействиях (перемещение на еще большую высоту, интенсивные физические нагрузки). В последующем присоединяются другие симптомы ЛГ [8]. В объективном статусе обращает на себя внимание диффузный теплый цианоз, в тяжёлых случаях появляется эпигастральная и прекардиальная пульсация, отмечается расширение границ сердца вправо, выслушивается акцент и расщепление II тона над ЛА, шум Грэхема Стилла. Диагностический алгоритм включает ЭКГ и рентгенологическое исследование легких. Спирометрия позволяет исключить нарушения вентиляции легких. При исследовании газов крови у пациентов с ВЛГ обычно выявляется более выраженная гипоксемия по сравнению с горцами без ВЛГ (незначительное снижение PaO₂ и обычно сниженное PaCO₂ из-за альвеолярной гипервентиляции).

ЭхоКГ – наиболее ценный метод диагностики ВЛГ, так как позволяет провести как неинвазивную оценку уровня ДЛА, так и изучить структуру и функцию ПЖ. Для подтверждения диагноза рекомендуется КПОС и легочной артерии, которая выполняется только в экспертных центрах.

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ВЛГ является спуск больных на низкогорье [15,107]. В случае невозможности переезда больного на более низкие высоты для проживания методом выбора является *длительная оксигенотерапия (более 18 часов в сутки с обязательным охватом ночного периода)*.

Опыт применения фармакологических препаратов для лечения ВЛГ весьма ограничен, Максимальная длительность назначения препаратов в нескольких исследованиях составила от 2-3 недель до 3-6 месяцев [107-109]. Тем не менее, основываясь на имеющихся данных, для лечения ВЛГ рекомендуется использование: а)

БКК (дилтиазем, амлодипин) [110], ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил 75 мг в сутки), ингибиторов карбоангидразы (ацетазоламид 250-500 мг в сутки) [109]. Диуретики и сердечные гликозиды используются при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности и мерцательной аритмии. Отсутствуют данные о пользе использования антикоагулянтов (варфарин) при ВЛГ, тем не менее, возможно их использование при лечении ВЛГ, особенно при ПЖСН (под контролем МНО 2-3).

Группа IV. Диагноз устанавливается при выявлении следующих критериев, выявленных, как минимум, через 3 месяца после начала эффективной антикоагулянтной терапии, что необходимо для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой ТЭЛА:

1. Ср. ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. при ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.

2. Как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция легочной артерии по данным КТ-ангиографии легочной артерии или селективной ангиопульмонографии.

3. У ряда пациентов, особенно с односторонней окклюзией легочной артерии, могут иметь место нормальные показатели гемодинамики малого круга кровообращения в покое, несмотря на наличие симптомов заболевания. Эту группу пациентов следует расценивать как пациентов с ХТЛЭГ с соответствующей тактикой.

В группу скрининга ХТЭЛГ входят все пациенты с историей перенесенной ТЭЛА. Больным после перенесенной ТЭЛА в случае выявления клинических признаков и симптомов рекомендуется проведение ЭхоКГ (**табл. 8.8.**) [4]. При выявлении признаков ЛГ по данным ЭхоКГ и подозрении на наличие ХТЭЛГ больные должны направляться в экспертный центр для дообследования и решения вопроса об операбельности. Каждый пациент с ЛГ неясного генеза должен обследоваться для исключения ХТЭЛГ.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких (планарные изображения, как минимум, в 6-ти проекциях в режиме SPECT) является методом скрининга первого выбора для исключения ХТЭЛГ, так как чувствительность значительно превышает таковую при КТ [39]. При выявлении нормальной перфузии легких диагноз ХТЭЛГ исключен.

При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль может сыграть сочетание перфузионной сцинтиграфии и КТ легких. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на ХТЭЛГ. Большой практический интерес вызывают новые, совмещенные системы сцинтиграфии и КТ, которые показывают детальную посрезовую картину перфузии легкого по отношению

к другим структурам грудной клетки. В настоящее время существуют и другие методы оценки перфузии легочной ткани. МР–томография, двухэнергетическая КТ, ангиопульмонография также могут быть проведены в перфузионном режиме с диагностической ценностью близкой к классической сцинтиграфии [40].

Мультиспиральная КТ-ангиография показана при выявлении неясных или множественных дефектов перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких. КТ-ангиография может выявить полную обструкцию, стеноз, стриктуры или неровности — хронические тромбоэмболические поражения сегментарных, долевых легочных артерий, основного ствола легочной артерии [4]. КТ имеет преимущества при выявлении коллатералей бронхиальных артерий и мозаичной перфузии, патологии средостения и другой патологии, маскирующей хроническую ТЭЛА.

КТ-ангиопульмонография в большом проценте случаев позволяет установить диагноз ХТЭЛГ. Однако в ряде случаев ошибочно подозревается дистальное или малозначимое поражение легочных артерий. Поэтому недопустимо делать вывод о неоперабельности больного, полагаясь только на данные КТ.

Таблица 8.8. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ группы IV

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении одышки рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ [3]	IIa	C
Проведение скрининга ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным пациентам после перенесенной острой ТЭЛА [3]	III	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии [3]	III	C
Диагностическими критериями ХТЭЛГ является наличие прекапиллярной ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС >3 ЕД. Вуда у больных с сохраняющимися множественными хроническими/организованными окклюзирующими тромбами/ эмболами в легочных артериях эластического типа (основной, долевых, сегментарных, субсегментарных), несмотря на проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение не менее 3 мес. [3]	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [3]	I	C
Компьютерная томография/ ангиопульмонография показана для обследования больных с ХТЭЛГ [3]	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии существенную роль играет	IIa	C

сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ. Отсутствие изменений легочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии указывает на возможную ХТЭЛГ [3]		
Селективная ангиопульмонография рекомендуется при обследовании всех больных с ХТЭЛГ [3]	IIa	C
Всем больным с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия [3,5,7]	I	C
Легочная тромбэндартерэктомия в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения рекомендуется пациентам с верифицированной ХТЭЛГ при доказанном тромбоэмболическом генезе патологии, ЛСС ≥ 300 дин/см/с ⁻⁵ и ср.ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. [3,5].	I	C
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется терапия риоцигуатом [3,5]	I	B
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется терапия другими ЛАГ-специфическими препаратами [3,5]	IIb	C
При технической возможности рекомендуется проведение БАП легочных артерий больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV, несмотря на проводимую специфическую терапию [3,5]	IIa	B

Для определения лечебной стратегии проводится инвазивное исследование – КПОС и селективная ангиопульмонография, которая является "золотым" стандартом при верификации ХТЭЛГ. Это референсный метод, с которым сопоставляются данные других методов визуализации. Основным преимуществом инвазивной диагностики является возможность не только получить изображения, но и оценить параметры гемодинамики с помощью КПОС [4,8].

Селективная ангиопульмонография не заменяет КТ-ангиопульмонографию, которая должна проводиться в обязательном порядке перед операцией ТЭЭ. Топический диагноз может быть поставлен при совместном анализе инвазивной ангиопульмонографии с данными КТ-ангиопульмонографии (в ряде случаев с 3D реконструкцией) для уточнения характера поражений легочных артерий. Общая оценка операбельности также должна включать такие факторы, как профиль сопутствующих заболеваний, опыт хирурга и хирургической команды. Дополнительное проведение коронарной ангиографии требуется пациентам- кандидатам на ТЭЭ при наличии факторов риска ИБС.

Для минимизации риска осложнений и необходимости проведения повторных диагностических процедур вышеперечисленные исследования должны быть выполнены на базе экспертных центров.

У всех больных с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ консилиумом в составе кардиохирурга, кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, пульмонолога должно

приниматься решение о выборе тактики лечения. У технически операбельных больных при отсутствии противопоказаний проводится ТЭЭ. У больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется специфическая терапия: риоцигуат является препаратом первого выбора [3,5,112]. При технической возможности у больных с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с сохранением ФК II-IV, несмотря на проводимую специфическую терапию, рекомендуется проведение БАП ЛА [5,111].

9. Требования к Экспертному центру

Для оптимизации медицинской помощи больным с ЛГ целесообразно формирование структуры экспертных центров. Критерии экспертного центра: наблюдение, как минимум, за 50 больными с ЛАГ или ХТЭЛГ при ежемесячном выявлении не менее 2 новых случаев, а также ежегодном проведении не менее 20 ОФП во время КПОС.

Экспертный центр должен:

1) располагать высококвалифицированным персоналом:

- как минимум, два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
- врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
- врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
- квалифицированная медицинская сестра;
- специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
- обмен информацией (телефон, интернет).

2) иметь палаты для больных с ЛАГ, отделение интенсивной терапии, поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики с ОФП);

3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория;
- ревматологический центр;
- центр планирования семьи;
- хирургический стационар (опыт в области ЛГ);

4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);

5) участвовать в РКИ у пациентов с различными формами ЛГ, включая фазы II и III;

6) осуществлять образовательные программы;

7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

10. Приложения

Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы

Т6МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3-4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете идти по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу

0	отсутствует
0,5	очень, очень слабая (едва заметная)
1	очень слабая
2	слабая
3	умеренная
4	более тяжелая
5	тяжелая
6; 7	очень тяжелая
8; 9	очень, очень тяжелая
10	максимальная

Приложение 3. Информация для пациентов

- Повышение давления в сосудах легких называют ЛГ или, при наличии дополнительных определенных признаков, – ЛАГ. ЛАГ – это редкое сосудистое заболевание, которое характеризуется постепенным развитием и при отсутствии лечения приводит к тяжелым последствиям.

- Причина ЛАГ иногда остается неизвестной, однако существуют формы ЛГ, связанные с болезнями сердца, легких, образованием тромбов.

- ЛГ встречается у людей всех возрастов, рас, как у мужчин, так и женщин.

- У любого человека может развиваться ЛГ, однако, есть факторы риска, которые делают некоторых людей более предрасположенными. К ним относят ВПС, системные («ревматические») заболевания соединительной ткани, а также некоторые инфекции.

- Больные ЛГ обычно жалуются на одышку, головокружение и усталость, слабость, и выраженность этих признаков обычно усугубляется с развитием болезни.

- Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛАГ. Однако преимущество имеют врачи, которые у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.

- Есть несколько различных типов легочной гипертензии, и лечение может быть разным в зависимости от типа ЛГ, который Вы имеете. Только врач, имеющий опыт работы с больными ЛГ может правильно определить тип ЛГ и назначить лечение.

- Имеется много различных тестов и методов обследования, используемых, для того чтобы заподозрить ЛГ. Однако верифицировать диагноз ЛГ можно только при катетеризации сердца и сосудов легких. Подробно о возможностях каждой диагностической процедуры узнайте у своего лечащего врача.

- Жизнь с ЛГ – это непрерывный пересмотр образа жизни. Вам, возможно, потребуется пренебречь некоторыми ежедневными делами, которые казались важными, прежде чем Вам была диагностирована ЛАГ, чтобы появилось время для некоторых Ваших новых обязанностей. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Решение задачи, прежде требующей час, может занять несколько дней или даже больше. Это характерная черта жизни с ЛГ, и она не должна быть причиной чувствовать себя неполноценным. Определите приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет Вам сконцентрироваться на важных делах и опустить несущественные проблемы. Помните, что цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения должно быть достаточным.

- При ЛГ нет каких-либо специальных диет или продуктов, которые могут усугубить болезнь.

- При осложнении ЛГ развитием сердечной недостаточности следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в Вашем организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается (а это обычная проблема для пациентов с ЛАГ), объем крови также увеличивается, что представляет увеличение нагрузки на Ваше сердце. Один из самых эффективных способов снизить нагрузку на сердце – это уменьшение количества соли, употребляемой в пищу. Также известно, что диета с низким содержанием соли окажет большее влияние на Ваше здоровье, если она будет сочетать продукты, богатые кальцием, магнием, калием, и фосфором.

- Ограничение объема выпитой жидкости также поможет избежать или уменьшить отеки и задержку жидкости. Не рекомендуется выпивать более 2 литров в день, однако объем должен определяться индивидуально, проконсультируйтесь для определения питьевого режима с Вашим врачом.

- Для нормализации водного баланса вам могут помочь следующие советы:
 - измерьте количество жидкости, которую Вы пьете каждый день, по крайней мере, в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам.

Не забудьте считать воду, которой Вы запиваете таблетки. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса – один из первых знаков, что Вы задерживаете жидкость. Взвешивайте себя ежедневно. Если Вы отмечаете увеличение веса при прежнем режиме питания, необходимо уведомить об этом своего врача.

- В настоящее время не установлено как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Однако, если Вы вели до болезни спортивный образ жизни, посоветуйтесь со своим врачом, насколько целесообразны для Вас занятия спортом. Если Ваш врач одобряет занятия спортом, необходимо выполнение рекомендаций, чтобы не нанести себе вред:

- Не перенапрягаться. Занятие необходимо остановить при появлении таких признаков как дурнота, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой температуре, высокой влажности.

- Помните, что подробно на все вопросы, связанные с диагнозом легочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач – специалист по легочной гипертензии.

- В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются другие лекарственные препараты, способствующие улучшению и помогающие больным улучшать свое физическое состояние. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберет вам адекватное вашему состоянию лечение и объяснит достоинства и преимущества различных его вариантов. Подбор терапии осуществляется индивидуально, помните, что все пациенты разные, и Ваш доктор подберет Вам вариант лечения, лучший при вашем случае.

- Пациенту с установленным диагнозом ЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение с визитами к врачу каждые 3-4 мес. Требуется соблюдение общих мероприятий (см. «лечение»), регулярный приём лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков – ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина (МНО ежемесячно), при приеме АРЭ (ежемесячный контроль печеночных тестов).

- Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Приложение 4. Опросник для больных с подозрением на наличие ЛГ

Разработан следующий опросник для раннего скрининга больных с ЛГ, который позволяет выделить группы высокого и умеренного риска (на основе подсчета баллов: 1 балл при каждом ответе "да") развития ЛГ, для которых привлекаются дорогостоящие методы диагностики, позволяющие верифицировать диагноз и определиться с тактикой лечения. Группа низкого риска не требует направления в стационар, а опросник может применяться в качестве инструмента контроля в динамике.

	Да	Нет
1. Клинические симптомы		
одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
повышенная утомляемость		
сердцебиение		
головокружение		
обмороки		
боли в груди		
кашель или кровохарканье		
отеки голеней и стоп		
2. Данные физикального осмотра		
Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией/ шумы/ ритм галопа		
Цианоз – центральный / периферический		
Признаки ПЖ декомпенсации		
Расширение / пульсация шейных вен		
Асцит / гепатомегалия / иктеричность склер		
Периферические отеки		
Признаки, указывающие на возможную причину ЛГ		
Выраженный гепатоюгулярный рефлюкс (поражения левых отделов сердца)		
Телеангиоэктазии/ склеродактилия/ кожные проявления (системные заболевания соединительной ткани)		
Хрипы в легких (интерстициальные болезни легких, ХОБЛ, поражения левых отделов сердца)		
Признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная ТЭЛА		
3. Анамнестические сведения		
Наличие ЛГ у родственников		
Случаи внезапной смерти по неустановленной причине		
Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия)		
Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта		
Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии		
Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки		
4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ		
ВИЧ-инфекция		
Портальная гипертензия		
Системные заболевания соединительной ткани		
Врожденные системно-легочные шунты		
Саркоидоз		
Заболевания щитовидной железы		
Заболевания крови:		
состояние после спленэктомии		
серповидно-клеточная анемия		

β-талассемия хронические миелопролиферативные заболевания		
Редкие генетические заболевания или болезни обмена: болезнь Гоше болезнь Фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера-Рандю)		
5. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
6. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		
7. При подозрении на наличие ЛГ проведение эхокардиографии:		
ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации <2,8 м/сек + СДЛА <36 мм рт. ст. + Наличие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		
ВЫСОКОВОЕРОЯТНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ» Скорость трикуспидальной регургитации 2,9-3,4 м/с + СДЛА 37-50 мм рт. ст. + Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		

Пороговый балл для направления в Экспертный центр

<5 баллов	легочная гипертензия отсутствует
сумма баллов 5-10	диагноз «легочная гипертензия» вероятный: желательно направление в Экспертный центр
сумма баллов >11	диагноз «легочная гипертензия» высоковоероятный: срочное направление в Экспертный центр

Список литературы

1. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2007; 6: Приложение 2.
2. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Тер. архив 2014; 9: 4–23.
3. Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ "НМИЦ кардиологии" Минздрава России.
4. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (I ЧАСТЬ). Тер. архив 2016; 88 (9): 90-101.
5. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. (2 ЧАСТЬ). Тер. архив 2016; 88(10): 63-74.

6. Frost A., Badesch D., Simon JR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801904.
7. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J*. 2015; 46(4): 903-75.
8. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. — Москва. Практика. 2015; 928с.
9. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801913.
10. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Тер. архив* 2019; 91 (1): 10–31.
11. Montani D, Price LC, Dorfmuller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33:189–200.
12. Vachiéry JL, Tedford RJ., Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Heart J* 2016; 37: 942–954.
13. Мартынюк Т.В. «Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца». Глава в руководстве для врачей «Легочная гипертензия» под ред. Авдеева С.Н. (2 издание). ГЭОТАР-МЕДИА, Москва, 2019. С. 213-254.
14. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:189-194.
15. Maripov A, Mamazhakypov A, Karagulova G, et al. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2013; 168 (3):e89–e90.
16. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol*. 2005; 6:147-157.
17. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472.
18. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; 41:217–223.
19. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S20-S31.
20. Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, Langleben D. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991; 114:464-469.
21. Herve P, Humbert M, Sitbon O, et al. Pathobiology of pulmonary hypertension: the role of platelets and thrombosis. *Clin Chest Med* 2001; 22: 451–458.

22. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие./ НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016г.
23. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В. и соавт. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами легочной гипертензии. Системные гипертензии 2010; 3: 61-67.
24. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М: Нолидж, 1999: 141 с.
25. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С. и соавт. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. Тер. архив 2014; 86 (9): 56-64.
26. Humpert M, Sitbon O, Chaouat A et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1023-1030.
27. Badesch D.B., Raskob G.E., Elliott C.G. et al. Pulmonary Arterial Hypertension: Baseline Characteristics From the REVEAL Registry. Chest 2010; 137: 376—387
28. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. и соавт. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической легочной гипертензией по данным Российского регистра Тер.архив. 2019; 91(9):77-87.
29. Валиева З.С., Валеева Э.Г., Глухова С.И., соавт. Разработка скринингового опросника для улучшения ранней диагностики легочной артериальной гипертензии. Системные гипертензии 2014; 4: 62-67.
30. Рябыкина Г.В., Блинова Е.В., Сахнова Т.А. Электровекторкардиографическая диагностика гипертрофии правого желудочка у больных легочной гипертензией. Медицинский алфавит 2017; 8: 3-17.
31. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J 2007; 153:127-132.
32. Kamphuis VP, Haeck ML, Wagner GS, et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. J Electrocardiol. 2014; 47(2): 175-182.
33. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А., соавт. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. Тер. архив 2019; 3: 11-16.
34. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003; 41:1028–1035.

35. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120: 894–899.
36. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; 43: 461-466.
37. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А. и соавт. Возможности эхокардиографии в диагностике легочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело* 2015; 1: С. 111-121.
38. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Resp Crit Care Med* 2009; 179: 615-621.
39. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е. и соавт. Перфузионная сцинтиграфия легких у больных с легочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский кардиологический журнал* 2015; 4: 21-25.
40. Tunariu N, Gibbs SR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector СТРА in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48: 680-684.
41. Resten A, Maitre S, Humbert M, et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol* 2004; 183: 65-70.
42. Torbicki A. Cardiac magnetic resonance in pulmonary arterial hypertension: a step in the right direction. *Eur Heart J* 2007; 28: 1187-1189.
43. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet* 1999; 353:1579-1583.
44. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122:1668-1673.
45. Andreassen AK, Wergeland R, Simonsen S. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as an indicator of disease severity in a heterogeneous group of patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2006; 98: 525-529
46. Rich S, Kieras K, Groves B, et al. Antinuclear antibodies in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8:1307-1311.
47. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60:1192–1201.
48. Gabler NB, French B, Strom BL, et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation* 2012; 126:349–356.

49. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В. др. Вклад спировелозергометрии в диагностический алгоритм обследования больных с легочной артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. Больница (кардиология) 2016; 3:19-23.
50. Chemia D., Castelain V., Herve P. et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20: 1314-1331.
51. Данилов Н.М., Мартынюк Т.В., Белятко Е.А. и соавт. Острые фармакологические пробы при легочной гипертензии: оценка эффективности ингаляционного илопроста. *Consilium Medicum* 2013; 10: 86-90.
52. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546-2552.
53. Ranu H, Smith K, Nimako K, et al. A retrospective review to evaluate the safety of right heart catheterization via the internal jugular vein in the assessment of pulmonary hypertension. *Clin Cardiol* 2010; 33: 303 – 306. PMID: 20513069.
54. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181.
55. Hoeper M, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702606.
56. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
57. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Стратегия медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии в свете современных зарубежных рекомендаций. *Системные гипертензии* 2016; 2: 46-65.
58. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482-1489.
59. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003;24:761-781.
60. Jai's X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J* 2012;40:881–885.
61. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2006;32:75–81.
62. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336.

63. Raines DE, Liberthson RR, Murray JR. Anesthetic management and outcome following noncardiac surgery in nonparturients with Eisenmenger's physiology. *J Clin Anesth* 1996;8:341–347.
64. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984; 70: 580-587.
65. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129: 57–65.
66. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. *Am J Med* 2001; 111:577.
67. Sandoval J, Aguirre JS, Pulido T, et al. Nocturnal oxygen therapy in patients with the Eisenmenger syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1682–1687.
68. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-498.
69. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792.
70. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti I, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35:1286–1293.
71. Zamanian RT, Haddad F, Doyle RL, Weinacker AB. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:2037–2050.
72. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60:129–133.
73. Fuehner T, Kuehn C, Hadem J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:763–768.
74. Hoeper MM, Granton J. Intensive care unit management of patients with severe pulmonary hypertension and right heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:1114–1124.
75. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Med* 2003; 2:123-137.
76. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157.
77. Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. for the AIR Study Group. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347:322-329.

78. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327:76-81
79. Sitbon O, Humbert M, Jais X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005;111:3105-3111.
80. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Антагонисты рецепторов эндотелина при легочной артериальной гипертензии: вчера, сегодня и завтра.// *Российский кардиологический журнал* 2009; 4:73–81.
81. Galie N, Badesch BD, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:529-535.
82. Galie` N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010–3019.
83. McGoon M, Frost A, Oudiz R, et al. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009;135:122–129.
84. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896–903.
85. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093–2100.
86. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA., et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006;114: 48–54.
87. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369:809–818.
88. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, et al. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1488-1496.
89. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-2069.
90. Ghofrani H-A et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40.

91. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4): 319-329.
92. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*, 2015 May, 45(5): 1293- 302.
93. Sitbon O, Channick R., Chin KM, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-33.
94. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257-1263.
95. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010;31:2080–2086.
96. Hoeper MM, Corris PA, Kinger JR, et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med* 193; 2016: A6315.
97. Таран И.Н. Оценка фенотипов у пациентов с идиопатической легочной гипертензией и неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией: особенности сердечно-сосудистого сопряжения и ремоделирования сердца. Автореф. канд. дисс. мед. наук - М., 2019.
98. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с легочной гипертензией. *Терапевтический архив* 2018; 2018:72-80.
99. Волков А.В., Мартынюк Т.В. Легочная артериальная гипертензия у больных с системными заболеваниями соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология* 2018; 56(4):474--86.
100. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, et al. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:297-304.
101. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;131:977–983.
102. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., соавт. Результаты атриосептосомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия* 2019; 61(2): 100-114.
103. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With

Advanced Pulmonary Arterial Hypertension A Systematic Review and Meta-Analysis. CHEST 2019; 156(1):53-63

104. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report. J Heart Lung Transplant 2006;25:880-892.

105. Christie J.D., Edwards L.B., Kucheryavaya A.Y. et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th official adult lung and heart-lung transplant report 2012. J. Heart Lung Transplant. 2012; 31:1073–1086.

106. Fadel E, Mercier O, Mussot S, et al. Long-term outcome of double-lung and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients. Eur J Cardiothorac Surg 2010;38:277–284.

107. Grover RF, Vogel JH, Voigt GC, Blount SG, Jr. Reversal of high altitude pulmonary hypertension. Am J Cardiol. 1966;18:928-932.

108. Sime F, Penaloza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. Br Heart J. 1971;33:647-657.

109. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. Thorax. 2005;60:683-687.

110. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. Eur Respir J. 1998;12:1181-1185.

111. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Баллонная ангиопластика легочных артерий при неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Consilium Medicum 2016; 5: 59-61.

112. Fukuda K., Hiroshi Date H., Doi S., et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). Circ J. 2019;83(4): 842-945.