

РЕКОМЕНДАЦИИ ESC/ERS ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ 2015

Рабочая группа по диагностике и лечению легочной гипертензии Европейского Общества Кардиологов (ESC) и Европейского Общества Пульмонологов (ERS)

При участии: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Авторы/члены рабочей группы: Nazzareno Galiè* (Председатель ЕОК) (Италия), Marc Humbert^a (Председатель ЕОП) (Франция), Jean-Luc Vachier^c (Бельгия), Simon Gibbs (Великобритания), Irene Lang (Австрия), Adam Torbicki (Польша), Gérald Simonneau^a (Франция), Andrew Peacock^a (Великобритания), Anton Vonk Noordegraaf^d (Нидерланды), Maurice Beghetti^b (Швейцария), Ardeschir Ghofrani^a (Германия), Miguel Angel Gomez Sanchez (Spain), Georg Hansmann^b (Германия), Walter Klepetko^c (Австрия), Patrizio Lancellotti (Бельгия), Marco Matucci^d (Италия), Theresa McDonagh (Великобритания), Luc A. Pierard (Belgium), Pedro T. Trindade (Switzerland), Maurizio Zompatori^e (Италия) и Marius Hoepfer^a (Германия).

Рецензенты: Victor Aboyans (координатор) (Франция), Antonio Vaz Carneiro (координатор) (Португалия), Stephan Achenbach (Германия), Stefan Agewall (Норвегия), Yannick Allanore^d (Франция), Riccardo Asteggiano (Италия), Luigi Paolo Badano (Италия), Joan Albert Barberà^a (Испания), Héléne Bouvaist (Франция), Héctor Bueno (Испания), Robert A. Byrne (Германия), Scipione Carerj (Италия), Graça Castro (Португалия), Çetin Erol (Турция), Volkmar Falk (Германия), Christian Funck-Brentano (Франция), Matthias Gorenflo^b (Германия), John Granton^c (Канада), Bernard Jung (Испания), David G. Kiely (Великобритания), Paulus Kirchhof (Германия/Великобритания), Barbro Kjellstrom (Швеция), Ulf Landmesser (Швейцария), John Lekakis (Греция), Christos Lionis (Греция), Gregory Y.H. Lip (Великобритания), Stylianos E. Orfanos^d (Греция), Myung H. Park^c (США), Massimo F. Piepoli (Италия), Piotr Ponikowski (Польша), Marie-Pierre Revel^e (Франция), David Rigau^a (ERS методист) (Швейцария), Stephan Rosenkranz (Германия), Heinz Völler (Германия) и Jose Luis Zamorano (Испания).

Формы раскрытия конфликтов интереса всех экспертов данных рекомендаций доступны на сайте ESC <http://www.escardio.org/guidelines>

*Адреса для переписки: Nazzareno Galiè, Department of Experimental, Diagnostic and Specialty Medicine—DIMES, University of Bologna, Via Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy, Tel: +39051349858, Fax: +39051344859, Email: nazzareno.galie@unibo.it
Marc Humbert, Service de Pneumologie, Hôpital Bicêtre, Université Paris-Sud, Assistance Publique Hôpital de Paris, 78 rue du Général Leclerc, 94270 Le Kremlin-Bicêtre, France, Tel: +33 145217972, Fax: +33 145217971, Email: marc.humbert@aphp.fr

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям и рецензенты от национальных кардиологических обществ перечислены в Приложении.

^aпредставляет European Respiratory Society, ^bпредставляет Association for European Paediatric and Congenital Cardiology, ^cпредставляет International Society for Heart and Lung Transplantation, ^dпредставляет European League Against Rheumatism, ^eпредставляет European Society of Radiology.

В подготовке данных рекомендаций приняли участие следующие подразделения ESC:

Ассоциация специалистов по острой сердечно-сосудистой помощи (Acute Cardiovascular Care Association; ACCA), Европейская ассоциация специалистов по сердечно-сосудистой профилактике и реабилитации (European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; EACPR), Европейская ассоциация специалистов по методам визуализации сердечно-сосудистой системы (European Association of Cardiovascular Imaging; EACVI), Европейская Ассоциация по чрескожным вмешательствам (European Association of Percutaneous Interventions; EAPCI), Европейская Ассоциация по сердечному ритму (European Heart Rhythm Association; EHRA), Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности (Heart Failure Association; HFA).

Советы ESC: Council for Cardiology Practice (CCP), Council on Cardiovascular Nursing and Allied Professions (CCNAP), Council on Cardiovascular Primary Care (CCPC).

Рабочие группы ESC: Сердечно-сосудистая фармакотерапия, Сердечно-сосудистая хирургия, Врожденные пороки сердца у взрослых, Легочное кровообращение и правожелудочковая функция, Клапанная болезнь сердца.

Содержание данных рекомендаций, подготовленных Европейским Обществом Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC) и Европейским Обществом Пульмонологов (European Respiratory Society, ERS), опубликовано исключительно для использования в личных и образовательных целях. Не допуска-

ется коммерческое использование содержания рекомендаций. Рекомендации ESC не могут быть переведены на другие языки либо воспроизведены, полностью или частично, без письменного согласия ESC. Для получения данного согласия письменная заявка должна быть направлена в Oxford University Press — организацию, издающую European Heart Journal и официально уполномоченную ESC, рассматривать подобные заявки.

Отказ от ответственности. Рекомендации ESC/ERS отражают взгляды ESC/ERS и основаны на тщательном анализе научных данных, доступных во время подготовки данных рекомендаций. Медицинским работникам следует придерживаться данных рекомендаций в процессе принятия клинических решений. В то же время, рекомендации не могут заменить личную ответственность медицинских работников при принятии клинических решений с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациентов и, при необходимости, предпочтений их опекунов и попечителей. Медицинские работники также несут ответственность в отношении дополнительной проверки всех надлежащих требований и правил перед назначением лекарственных средств и использованием медицинского оборудования.

© Европейское Общество Кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), Европейское Общество Пульмонологов (European Respiratory Society, ERS) 2015. Все права защищены. Заявки на перевод и воспроизведение содержания рекомендаций следует направлять по электронной почте: journals.permissions@oup.com

Российский кардиологический журнал 2016, 5 (133): 5–64
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64>

Ключевые слова: рекомендации, легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, системные заболевания соединительной ткани, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, аналоги простаглицлина, заболевания легких, заболевания левых камер сердца.

Оригинальная публикация: European Heart Journal (2016) 37, 67–119 doi:10.1093/eurheartj/ehv317; European Respiratory Journal (10.1183/13993003.01032-2015).

Адаптированный перевод на русский язык: к.м.н. Гончаровой Н. С., с.н.с. НИЛ Кардиомиопатии, НИО Некоронарных заболеваний сердца, ФГБУ СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова.

Научное редактирование перевода выполнено: Моисеевой О. М., д.м.н., зав. НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ Северо-Западный Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия.

2015 ESC/ERS GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS)

Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)

Russ J Cardiol 2016, 5 (133): 5–64

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-5-5-64>

heart disease, connective tissue disease, heart failure, respiratory, failure, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin analogues, lung disease, left heart disease.

Key words: guidelines, pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, congenital

Оглавление

Сокращения и условные обозначения.....	8
1. Преамбула.....	9
2. Введение.....	10
3. Определения и классификации.....	10
3.1. Определения.....	10
3.2. Классификации.....	11
4. Эпидемиология и генетика ЛГ.....	13
4.1. Эпидемиология и факторы риска.....	13
4.2. Генетика.....	14
5. Диагностика ЛГ.....	15
5.1. Диагностика.....	15
5.1.1. Клиническая картина.....	16
5.1.2. Электрокардиография.....	16
5.1.3. Рентгенография грудной клетки.....	16
5.1.4. Исследование функции легких и газов артериальной крови.....	17
5.1.5. Эхокардиография.....	17
5.1.6. Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких.....	19
5.1.7. КТ высокого разрешения, КТ с контрастным усилением и ангиопульмонография.....	19
5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца.....	20
5.1.9. Лабораторная диагностика и иммунология.....	20
5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости.....	20
5.1.11. Катетеризация правых камер сердца и вазореактивный тест.....	20
5.1.12. Генетическое обследование.....	22
5.2. Диагностический алгоритм.....	23
6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1).....	24
6.1. Клиническая характеристика.....	24
6.2. Оценка тяжести заболевания.....	24
6.2.1. Клинические признаки, параметры визуализирующих методик и показатели гемодинамики.....	24
6.2.2. Физическая работоспособность.....	25
6.2.3. Биохимические маркеры.....	26
6.2.4. Всесторонняя оценка прогноза и факторов риска.....	26
6.2.5. Определение статуса состояния пациента.....	27
6.2.6. Цели лечения и стратегия наблюдения.....	28
6.3. Лечение.....	29
6.3.1. Общие рекомендации.....	29
6.3.1.1. Физическая активность и реабилитация.....	29
6.3.1.2. Беременность, контрацепция и гормонозаместительная терапия в постменопаузальном периоде.....	30
6.3.1.3. Плановые оперативные вмешательства.....	30
6.3.1.4. Профилактика инфекций.....	30
6.3.1.5. Психосоциальная поддержка.....	30
6.3.1.6. Приверженность терапии.....	31
6.3.1.7. Путешествия.....	31
6.3.1.8. Генетическое консультирование.....	31

6.3.2. Поддерживающая терапия	31
6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты	31
6.3.2.2. Диуретики	32
6.3.2.3. Кислородотерапия.....	32
6.3.2.4. Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты	32
6.3.2.5. Анемия и железодефицитное состояние	32
6.3.3. Специфическая медикаментозная терапия.....	32
6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов	32
6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина	33
6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы	34
6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина	34
6.3.3.5. Экспериментальные препараты и стратегии	37
6.3.4. Комбинированная терапия	37
6.3.5. Лекарственные взаимодействия	39
6.3.6. Баллонная предсердная септотомия	39
6.3.7. Декомпенсированная правожелудочковая СН	39
6.3.7.1. Лечение в отделении интенсивной терапии	39
6.3.7.2. Поддержка правого желудочка	41
6.3.8. Трансплантация	41
6.3.9. Алгоритм лечения	41
6.3.10. Диагностика и лечение осложнений ЛГ	43
6.3.10.1. Аритмии	43
6.3.10.2. Кровохарканье	43
6.3.10.3. Механические осложнения.....	43
6.3.11. Уход за пациентами в конце жизни и этические проблемы	44
7. Специфические подгруппы ЛГ/ЛАГ.....	44
7.1. ЛАГ у детей	44
7.1.1. Диагностика	44
7.1.2. Лечение	45
7.2. ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца во взрослом возрасте	46
7.2.1. Диагностика	46
7.2.2. Лечение	46
7.3. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани	48
7.3.1. Диагностика	48
7.3.2. Лечение	49
7.4. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией	49
7.4.1. Диагностика	50
7.4.2. Лечение	50
7.5. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека	51
7.5.1. Диагностика	51
7.5.2. Лечение	51
7.6. ВОБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз	52
7.6.1. Диагностика	52
7.6.2. Лечение	53
8. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2)	53
8.1. Диагностика	54
8.2. Лечение.....	55
9. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии (группа 3)	56
9.1. Диагностика	56
9.2. Лечение.....	57
10. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (группа 4)	57
10.1. Диагностика	58
10.2. Лечение.....	60
10.2.1. Хирургическое лечение	60
10.2.2. Медикаментозное лечение	60
10.2.3. Интервенционное лечение	61
11. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами развития (группа 5)	61
12. Определение референтного центра по ведению пациентов с ЛГ	61
12.1. Условия и навыки, требуемые для референтного центра	62
13. Основные послания из рекомендаций что делать и чего не делать.....	63
14. Электронное приложение	63
15. Приложение	63

Сокращения и условные обозначения

Общества и ассоциации

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
 ЕОК — Европейское общество кардиологов
 ЕОП — Европейское общество пульмонологов
 ЕМА — Европейское медицинское агентство
 ЕАСVI — Европейская ассоциация визуализации сердечно-сосудистой системы
 КПР — Комитет по Практическим Рекомендациям

Сокращения

АЛАГ — ассоциированная легочная артериальная гипертензия
 АЛТ — аланин-аминотрансфераза
 АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина
 АСТ — аспартат-аминотрансфераза
 БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии
 БКК — блокатор кальциевых каналов
 БПС — баллонная предсердная септотомия
 в/в — внутривенный
 ВАРВТ — высокоактивная антиретровирусная терапия
 ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
 ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких
 ВПС — врожденный порок сердца
 ВРТ — вазореактивный тест
 ДГД — диастолический градиент давления
 ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии
 ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии
 ДЛА — давление в легочной артерии
 ДПП — давление в правом предсердии
 ДСЛ — диффузионная способность легких (для монооксида углерода)
 ДТ6МХ/Т6МХ — дистанция в тесте шестиминутной ходьбы/тест шестиминутной ходьбы
 ед. Вуд — единицы Вуд
 ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия
 ИЛФ — идиопатический легочный фиброз
 иПКЛГ — изолированная посткапиллярная легочная гипертензия
 ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа
 ИФЛ — исследование функции легких
 КПКС — катетеризация правых камер сердца
 КПТ — кардиопульмональный тест
 КТ — компьютерная томография
 КТВР — компьютерная томография высокого разрешения
 ЛА — легочная артерия, легочные артерии
 ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
 ЛГ — легочная гипертензия
 ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый
 ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз
 ЛЛАГ — лекарственно индуцированная легочная артериальная гипертензия
 ЛП — левое предсердие/левопредсердный
 ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
 МНО — международное нормализованное отношение
 МР — магнитный резонанс
 МРТс — магнитно-резонансная томография сердца
 НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия
 НПВ — нижняя полая вена
 ОА — оксид азота
 ОИТ — отделение интенсивной терапии

ОР — относительный риск (RR — (англ.) relative risk)
 ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый
 ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных
 ПЛКС — патология левых камер сердца
 ПП — правое предсердие
 ППЛГ — порто-пульмональная легочная гипертензия
 рГЦ — растворимая гуанилатциклаза
 РКИ — рандомизированное клиническое исследование
 СВ — сердечный выброс
 сДЛА — систолическое давление в легочной артерии
 СДЛА — систолическое давление в легочной артерии
 СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани
 СИ — сердечный индекс
 СКА — серповидноклеточная анемия
 СН — сердечная недостаточность
 СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса
 срДЛА — среднее давление в легочной артерии
 СС — системная склеродермия
 ССС — системное сосудистое сопротивление
 СТР — скорость трикуспидальной регургитации
 ТПГД — транспульмональный градиент давления
 т.р.д. — три раза в день
 ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии
 ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография
 ФК — функциональный класс
 ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
 ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 цГМФ — циклический гуанозин монофосфат
 ЭКГ — электрокардиограмма
 ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация
 ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии
 ЭхоКГ — эхокардиография
 BMPR2 — bone morphogenetic protein receptor 2, рецептор 2 типа костного морфогенного протеина
 BNP — brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид
 BREATHE — Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist Therapy, клиническое рандомизированное исследование блокатора эндотелиновых рецепторов бозентана
 CAV1 — кавеолин-1
 EIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4
 FDA US — Food and Drug Administration, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов
 NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида B-типа
 NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская Ассоциация Сердца
 PaCO₂ — парциальное давление диоксида углерода в артериальной крови
 PaO₂ — парциальное давление кислорода в артериальной крови
 SvO₂ — сатурация кислородом смешанной венозной крови
 TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана
 TGF- β — трансформирующий фактор роста β
 VE/VCO₂ — minute ventilation — carbon dioxide production relationship, соотношение минутной вентиляции-образования диоксида углерода вентиляция/перфузия

1. Преамбула

В рекомендациях собраны и проанализированы все доступные сведения по каждому вопросу на момент написания для помощи медицинским работниками в выборе наилучшей индивидуальной стратегии ведения пациента с определенным состоянием, с учетом влияния на исход, а также соотношение риска-пользы диагностических и лечебных процедур. Рекомендации должны помочь врачам принимать решения в ежедневной практике. Однако окончательное решение касательно ведения конкретного пациента должно быть сделано специалистом (специалистами) при участии пациента и, заботящихся о нем, людей. За последние несколько лет опубликовано много рекомендаций, разработанных Европейским обществом кардиологов (ЕОК) и Европейским обществом пульмонологов (ЕОП), а также другими обществами и организациями. Учитывая практическую направленность, при создании рекомендаций были установлены качественные критерии, чтобы все решения были более прозрачными для пользователя. Рекомендации по разработке и внедрению рекомендаций ЕОК можно найти на сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). Рекомендации ЕОК регулярно обновляются и представляют официальную позицию на заданную тему.

Члены рабочей группы были выбраны ЕОК и ЕОП, и представляют профессионалов, работающих с пациентами с данным заболеванием. Избранные эксперты выполнили всесторонний обзор опубликованных данных о ведении (включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию) данного заболевания согласно условиям Комитета

по Практическим Рекомендациям (КПР) ЕОК и одобрению ЕОП. Была проведена критическая оценка диагностических и лечебных процедур, включая соотношение риска и пользы. При наличии сведений были включены оценки ожидаемых исходов здоровья населения для более крупной популяции. Уровень доказательств и сила рекомендации конкретных вариантов тактики ведения были взвешены и классифицированы в соответствии с predetermined схемами, как описано в таблицах 1 и 2.

Эксперты в области разработки рекомендаций и обзоров создали формы декларации интересов для всех взаимоотношений, которые могут быть восприняты как реальные или потенциальные источники конфликтов интересов. Эти формы были собраны в одном файле и могут быть найдены на веб-сайте ЕОК (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларациях интересов, которые возникают в период написания, необходимо уведомить ЕОК и ЕОП и обновить их. Вся финансовая поддержка рабочей группы осуществлена ЕОК и ЕОП без участия представитель индустрии здравоохранения.

КПР ЕОК наблюдает и координирует подготовку рекомендаций с помощью рабочих групп и экспертов. Комитет так же отвечает за процесс внедрения рекомендаций. Рекомендации ЕОК тщательно изучают КПР и внешние эксперты, и в данном случае, эксперты, делегированные ЕОП. После соответствующей проверки рекомендации должны быть одобрены всеми участниками рабочей группы. Окончательный документ одобрен КПР и ЕОП к публикации в *European Heart Journal* и *European Respiratory Journal*. Рекомендации были разработаны после тщательного изучения научных и медицинских данных

Таблица 1

Классы рекомендаций

Классы рекомендаций	Определение	Предлагаемая формулировка
Класс I	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство полезны, эффективны, имеют преимущества.	Рекомендуется / показан
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений о пользе/эффективности конкретного метода лечения или процедуры.	
Класс IIa	<i>Большинство данных/мнений говорит о пользе/эффективности.</i>	Целесообразно применять
Класс IIb	<i>Данные/мнения не столь убедительно говорят о пользе/эффективности.</i>	Можно применять
Класс III	Данные и/или всеобщее согласие, что конкретный метод лечения или вмешательство не являются полезной или эффективной, а в некоторых случаях могут приносить вред.	Не рекомендуется

Таблица 2

Уровни доказательности

Уровень доказательности А	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
Уровень доказательности В	Данные одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
Уровень доказательности С	Согласованное мнение экспертов и/или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры.

и доказательств, доступных на момент создания рекомендаций.

Задача разработки Рекомендаций ЕОК/ЕОП охватывает не только интеграцию самых последних исследований, но и создание образовательных программ и программ внедрения рекомендаций. С целью широкого внедрения рекомендаций были выпущены “карманные” версии рекомендаций, основные слайды, брошюры с важнейшими тезисами, сводные карты для неспециалистов и электронная версия для цифровых приложений (смартфонов, и т.д.). Эти версии сокращены и поэтому при необходимости всегда можно обратиться к полнотекстовому варианту, который находится в свободном доступе на сайте ЕОК. Национальным обществам ЕОК рекомендуется одобрить, перевести и реализовать все рекомендации ЕОК. Осуществление программ необходимо, так как было показано, что на исход заболевания может позитивно влиять использование клинических рекомендаций.

Обзоры и регистры необходимы для оценки соответствия ежедневной практики в реальных условиях и рекомендаций, что позволяет замкнуть круг между клиническими исследованиями, созданием рекомендаций, распространением и внедрением их в клиническую практику.

Специалистам в области здравоохранения предлагается принять рекомендации ЕОК/ЕОП при выборе клинического решения, как в определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, рекомендации ЕОК/ЕОП не отменяют личную ответственность медицинских работников в принятии должных и правильных решений в отношении состояния здоровья каждого пациента и консультирования пациента и заботящихся о нем, когда это положено и/или необходимо. В ответственность работника здравоохранения так же входит верификация правил и норм в отношении назначаемых лекарственных средств и устройств.

2. Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — это патофизиологическое состояние, которое может включать разнообразные клинические состояния и осложнять течение большинства сердечнососудистых заболеваний и патологии легких. Состав рабочих групп отражает междисциплинарную природу ЛГ, и включает, в том числе, членов различных медицинских обществ, ассоциаций и рабочих групп. Настоящий документ следует за двумя предшествующими Рекомендациями ЕОК и ЕОП, опубликованными в 2004 и 2009гг, и концентрирует внимание на клиническом ведении ЛГ. Систематический обзор литературы был выполнен с помощью MEDLINE® для поиска новых исследований, посвященных ЛГ, и опубликованных

начиная с 2009г. Участники рабочей группы выбрали исследования, основанные на значимости и правомерности. По сравнению с рекомендациями ЕОК и ЕОП 2009 внесены следующие основные изменения:

- Структура содержания была упрощена: три первоначальные основные главы, включая классификации, основные направления и дифференциальный диагноз, две главы легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и одна глава для каждой нозологии, ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (ЛКС), патологии легких и/или гипоксии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и ЛГ с неясными и/или множественными механизмами.

- Были приняты новые формулировки и параметры гемодинамического определения посткапиллярной ЛГ. Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) было включено в гемодинамическое определение ЛАГ.

- Была опубликована обновленная клиническая классификация для взрослых и детей.

- Были отмечены новые достижения в патологии, патобиологии, генетике, эпидемиологии и определении факторов риска.

- Обновленный алгоритм диагностики был представлен в качестве отдельной главы и новые стратегии скрининга предложены в электронном приложении.

- Было подчеркнуто значение экспертных референтных центров в ведении пациентов с ЛГ, их участия в диагностических и лечебных алгоритмах.

- Представлены новые разработки оценки тяжести ЛАГ, лечению и целям терапии, включая комбинированную терапию и два новых одобренных препарата. Соответственно был дополнен алгоритм лечения.

- Были обновлены главы, посвященные ЛГ вследствие ИЛФ и заболеваний легких. Термин “диспропорциональная ЛГ” был оставлен для обоих заболеваний.

- В главе ХТЭЛГ представлены новые алгоритмы диагностики и лечения, включая общие показания к оперативному лечению и катетерной баллонной ангиопластики легочной артерии (КБАПЛА), и недавно одобренный препарат.

- Была добавлена короткая глава, посвященная ЛГ вследствие неясных и/или множественных механизмов.

3. Определения и классификации

3.1. Определения

ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст. в покое по данным катетеризации правых камер сердца (КПКС) [1]. В доступных исследованиях было показано, что нормальное срДЛА в покое равно 14 ± 3 мм

рт.ст. с верхней границей нормы около 20 мм рт.ст. [1, 2]. Клиническое значение срДЛА от 21 до 24 мм рт.ст. не ясно. Пациенты, имеющие давление в легочной артерии (ДЛА) в этом диапазоне должны тщательно наблюдаться при наличии риска развития ЛАГ (т.е. пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ) или члены семьи пациентов с наследственной ЛАГ (НЛАГ)) [1].

В связи с отсутствием достоверных данных о прогностическом значении срДЛА и ЛСС на фоне физической нагрузки, нозология “ЛГ при физической нагрузке” не может быть определена и не должна использоваться [1]. В недавнем ретроспективном исследовании было предложено определение ЛГ на фоне физической нагрузки с комбинацией данных о срЛАГ и ЛСС, но эти сведения не были подтверждены проспективным наблюдением исходов [3].

Термин ЛАГ описывает группу пациентов с ЛГ, которые по гемодинамическим характеристикам имеют прекапиллярную ЛГ, определяемую наличием давления заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС >3 единиц Вуд (ед. Вуд) при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, ХТЭЛГ или других редких заболеваний [1].

Согласно различным комбинациям ДЛА, ДЗЛА, сердечного выброса (СВ), диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС, оцененных в стабильном клиническом состоянии пациента, разные гемодинамические определения ЛГ представлены в таблице 3 вместе с соответствующей клинической классификацией (табл. 4) [1, 4]. Причины обновления определений посткапиллярной ЛГ даны в специальном Разделе 8.0.

3.2. Классификации

Цель клинической классификации систематизировать разнообразные клинические состояния в пять групп, основываясь на их схожей клинической картине, патоморфологией, гемодинамическими характеристиками и стратегиями лечения [5]. Клиническая классификация может быть усовершенствована при появлении новых данных или когда рассматриваются новые клинические нозологии. Полная версия клинической классификации представлена в таблице 4 [6]. Сокращенный вариант классификации можно найти в электронном приложении (Web табл. 1).

Новые данные таковы:

- Новые состояния, которые часто встречаются у детей, были включены в различные клинические группы для создания полной классификации, приемлемой как для взрослых, так и для детей.
- Генетические мутации, выявленные за последние несколько лет, были включены в подгруппу НЛАГ, клинической группы 1 (ЛАГ). Новые мутации являются более редкими по сравнению с традиционно принятой мутацией рецептора 2 типа костного мозгового протеина (VMРR2) (табл. 4).
- Прекапиллярная ЛГ, ассоциированная с хронической гемолитической анемией значительно различается от других форм ЛАГ патоморфологическими изменениями (отсутствие плексиформных изменений), гемодинамическими характеристиками (низкое ЛСС и высокий СВ) и ответом на ЛАГ-специфическую терапию (отсутствие эффекта).

Поэтому эти клинические состояния были перенесены из группы 1 (ЛАГ) в группу 5 (неясные и/или множественные механизмы).

Таблица 3

Гемодинамические определения ЛГ^а

Определение	Характеристики ^а	Клиническая группа (группы) ^б
ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие патологии легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. ДЗЛА > 15 мм рт.ст.	2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца 5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДПГ < 7 мм рт.ст. и/или ЛСС ≤ 3 ед. Вуд ^с	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ДПГ > 7 мм рт.ст. и/или ЛСС > 3 ед. Вуд ^с	

Примечание: ^а — все показатели измерены в состоянии покоя (см. также Раздел 8.0), ^б — согласно данным таблицы 4, ^с — единицы Вуд в соответствии с $\text{дин}^{\circ}\text{сек}^{\circ}\text{см}^5$.

Сокращения: МОК — минутный объем кровообращения, ДПГ — диастолический пульмональный градиент (диастолическое ДЛА-среднее ДЗЛА), среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, ед. Вуд — единиц Вуд.

Таблица 4
Полная клиническая классификация ЛГ
(обновлена из Simonneau с соавт. [5])

1. Легочная артериальная гипертензия
1.1 Идиопатическая
1.2 Наследственная
1.2.1 Мутация BMPR2
1.2.2 Другие мутации
1.3 Индуцированная приемом лекарств и токсинов
1.4 Ассоциированная с:
1.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
1.4.2 ВИЧ-инфекцией
1.4.3 Портальной гипертензией
1.4.4 Врожденными пороками сердца (табл. 6)
1.4.5 Шистосомозом
1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
1'.1 Идиопатическая
1'.2 Наследственная
1'.2.1 EIF2AK4 мутация
1'.2.2 Другие мутации
1'.3 Индуцированная приемом лекарств, токсинов и радиацией
1'.4 Ассоциированная с:
1'.4.1 Системными заболеваниями соединительной ткани
1'.4.2 ВИЧ-инфекцией
1''. Персистирующая ЛГ новорожденных
2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца
2.1 Систолическая дисфункция ЛЖ
2.2 Диастолическая дисфункция ЛЖ
2.3 Клапанные пороки
2.4 Врожденная/приобретенная обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии
2.5 Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен
3. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии
3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких
3.2 Интерстициальная болезнь легких
3.3 Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами
3.4 Нарушения дыхания во время сна
3.5 Альвеолярная гиповентиляция
3.6 Хроническое пребывание в условиях высокогорья
3.7 Пороки развития легких (Web табл. III)
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии
4.1 Хроническая тромбоэмболическая ЛГ
4.2 Другие виды обструкции легочной артерии:
4.2.1 Ангиосаркома
4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли
4.2.3 Артериит
4.2.4 Врожденные стенозы легочных артерий
4.2.5 Паразиты (гидатидиоз)
5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами
5.1 Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
5.3 Метаболические заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
5.4 Другие: опухолевая тромботическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная легочная гипертензия

Сокращения: BMPR2 — рецептор 2 типа костного морфогенного протеина, EIF2AK4 — эукариотический иницирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек.

• Группа 1' (веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) и/или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)) была расширена и в нее вошли идиопатическая, наследственная, ассоциированная с приемом лекарств, токсинов и радиацией.

• Персистирующая ЛГ новорожденных (ПЛГН) включает гетерогенную группу состояний, отличающихся от классической ЛАГ. В результате, ПЛГН была классифицирована в группу 1'' [7-9].

• Патология сердца детского возраста, такая как врожденная или приобретенная обструкция входного и выходного тракта левого желудочка (ЛЖ) и врожденные кардиомиопатии были включены в группу 2 (ЛГ вследствие ПЛКС).

• Никаких изменений не было сделано в группе 3 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии).

• Группа 4 была переименована в "ХТЭЛГ и другая обструкция легочной артерии (ЛА)". Она включает ХТЭЛГ, ангиосаркому ЛА, другие внутрисосудистые опухоли, артерииты, врожденные стенозы ЛА и паразитарное поражение (табл. 4).

• Сегментарная ЛГ наблюдается в отдельном участке легкого, который кровоснабжается через аортолегочные коллатерали при врожденных пороках сердца, таких как атрезия легочной артерии или трикуспидального клапана. Это очень необычное гемодинамическое состояние было включено в группу 5 (неясные и/или множественные механизмы).

• Некоторая информация о патоморфологии и патофизиологии клинических групп описана в электронном приложении.

Важные патофизиологические и клинические определения отмечены в таблице 5. Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС) представлена в таблице 6.

Анатомическая и патофизиологическая классификация врожденных пороков с системно-легочным

Таблица 5

Важные патофизиологические и клинические определения

1. ЛГ является гемодинамическим и патофизиологическим состоянием, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт.ст. в покое, которое было измерено с помощью катетеризации правых камер сердца (табл. 3). ЛГ можно диагностировать при многих клинических состояниях (табл. 4).
2. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, группа I) является клиническим состоянием, характеризующимся наличием прекапиллярной ЛГ (табл. 3) и легочным сосудистым сопротивлением >3 ед. Вуд, при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие патологии легких, хронической тромбоэмболической ЛГ или других редких заболеваний (табл. 4). ЛАГ включает различные формы, которые имеют сходную клиническую картину и практически идентичные патологические изменения микроциркуляторного русла легких (табл. 4).
3. Достаточных данных в пользу определения "ЛГ физического усилия" нет.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

шунтированием крови, ассоциированных с ЛАГ, описана в Web таблице II. Перечень пороков развития легких, ассоциированных с ЛГ, представлен в Web таблице III.

4. Эпидемиология и генетика ЛГ

4.1. Эпидемиология и факторы риска

Данные о распространенности ЛГ в мире остаются скромными. В Великобритании распространенность ЛГ составляет 97 случаев на миллион населения с соотношением женщин к мужчинам равным 1:8. В США стандартизированная по возрасту смертность колеблется между 4,5 и 12,3 на 100000 населения. Сравнительные эпидемиологические данные о распространенности различных групп ЛГ не везде доступны, но очевидно, что ЗЛКС (группа 2) являются наиболее частой причиной ЛГ, хотя тяжелая ЛГ сравнительно редко встречается при этой патологии. Пациенты 2 и 3 группы ЛГ составляют наибольшую часть пациентов с ЛГ в клинической практике. Однако крайне мало информации о демографии и течении заболевания этой части популяции больных с ЛГ, что дает основание предполагать о вероятной пользе использования регистров в качестве методологического подхода изучения проблемы. ЛАГ, ассоциированная с шистосомозом и ЛГ, вызванная пребыванием в высокогорье, по-прежнему остаются серьезными проблемами для всего человечества.

- **Группа 1 (ЛАГ):** эпидемиология ЛАГ была описана в нескольких регистрах [10-12]. Самая низкая оценка распространенности ЛАГ и идиопатический ЛАГ (ИЛАГ) составляет 15 случаев и 5,9 случаев на миллион взрослого населения, соответственно, тогда как наиболее низкая заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая на миллион взрослого населения в год. В Европе заболеваемость и распространенность ЛАГ находится в пределах 15-60 пациентов на миллион населения и 5-10 пациентов на миллион в год, соответственно [11]. По данным регистров около половины пациентов с ЛАГ имеют идиопатическую, наследственную ЛАГ или ЛАГ, индуцированную лекарствами. В подгруппе ЛАГ, ассоциированной с различными состояниями (АЛАГ), лидирующей причиной являются СЗСТ, преимущественно системная склеродермия (СС) [10].

ЛАГ может возникать в разных ситуациях в зависимости от наличия ассоциированных клинических состояний [13]. ИЛАГ относится к спорадическим заболеваниям, без какой-либо семейной истории ЛАГ или наличия факторов риска в анамнезе. Тогда как в первом регистре Национального Института Здоровья США, проведенном в 1981г, средний возраст пациентов с ИЛАГ был 36 лет, то согласно результатам современных регистров, ЛАГ чаще диагностируют у пожилых пациентов, что привело к увеличению среднего возраста до 50-65 лет. Более того,

преобладание женщин варьирует среди регистров и может не регистрироваться среди пожилых пациентов, кроме того, со временем улучшилась выживаемость больных.

Были определены и охарактеризованы ряд факторов риска развития ЛАГ, как и любой фактор или состояние, которые, играют предрасполагающую или усиливающую роль в развитии заболевания. Факторы риска были классифицированы на определенные, вероятные и возможные, основываясь на силе связи с ЛГ и их возможной причинной роли [13]. *Определенная* связь признается в случае любой эпидемии, как это произошло с анорексигенами, или, если большие, многоцентровые эпидемиологические исследования демонстрируют связь между клиническим состоянием или препаратом и ЛАГ. *Вероятной* связь признают, если одноцентровое случай-контроль исследование или несколько клинических случаев демонстрируют ассоциацию или если клиническое и гемодинамическое восстановление происходит после прекращения контакта с фактором риска, как, например, произошло в случае с дазатиниб-индуцированной ЛАГ. *Возможная* связь может быть заподоз-

Таблица 6

Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (обновлена из Simonneau с соавт. [5])

<p>1. Синдром Эйзенменгера Включает все крупные внутри- и внесердечные шунты, с исходным системно-легочным направлением тока крови, в дальнейшем с прогрессирующим повышением ЛСС и реверсией (легочно-системный) или двунаправленным шунтированием крови; цианоз, вторичный эритроцитоз и обычно присутствует полиорганные нарушения.</p>
<p>2. ЛАГ, ассоциированная преимущественно с системно-легочными шунтами • Корректируемые^a • Некорректируемые Включает средние и крупные дефекты; ЛСС слегка или умеренно повышено; превалирует системно-легочное направление шунта; цианоз в покое не характерен.</p>
<p>3. ЛАГ при мелких/случайных дефектах^b Выраженное повышение ЛСС при наличии мелких врожденных пороков (обычно эффективный диаметр по данным эхокардиографии дефекта межжелудочковой перегородки <1 см и дефекта межпредсердной перегородки <2 см), которые сами по себе не являются причиной повышенного ЛСС; клиническая картина очень схожа с идиопатической ЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано.</p>
<p>4. ЛАГ после коррекции пороков Врожденный порок сердца коррегирован, но сохраняется ЛАГ сразу же после вмешательства или рецидивировает через месяцы или годы после коррекции при отсутствии значительных послеоперационных гемодинамических нарушений.</p>

Примечание: ^a — хирургическая или чрескожное чрессосудистое вмешательство, ^b — размер применим ко взрослым больным. Однако даже у взрослых пациентов измерение диаметра может быть не достаточным для определения гемодинамического соответствия дефекта и градиента давления, следует брать во внимание размер шунта и направление, и соотношение легочного к системному кровотоку (Web табл. II).

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

рена, например, для препаратов с механизмом действия сходным с препаратами из определенной или вероятной категории, но которые еще не были изучены, например, препараты, используемые для лечения синдрома дефицита внимания. Факторы риска с определенной клинической связью перечислены среди АЛАГ в таблице 4 и уровни риска для различных препаратов и токсинов приведены в таблице 7 [6, 14-16].

- **Группа 2 (ЛГ вследствие ЗЛКС):** распространенность ЛГ среди пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН) увеличивается с увеличением функционального класса (ФК). Около 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и до 70% пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) могут иметь ЛГ. При клапанной патологии левых камер сердца распространенность ЛГ растет с тяжестью порока и симптоматики. Практически у всех пациентов с тяжелым симптомным пороком митрального клапана может быть обнаружена ЛГ и в 65% случаев у пациентов с симптомным аортальным стенозом [17-19].

- **Группа 3 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии):** ЛГ легкой степени достаточно распространена при тяжелом интерстициальном поражении легких и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [20], тогда как выраженная ЛГ нехарактерна [21]. Тяжелая ЛГ с большой распространенностью может наблюдаться при комбинированном синдроме эмфиземы и фиброза легких [22].

- **Группа 4 (ХТЭЛГ и другая обструкция ЛА):** в Испанском Регистре ЛГ распространенность и заболеваемость составили 3,2 случая на миллион

населения и 0,9 случая на миллион населения в год, соответственно [23]. Даже при распространенности ХТЭЛГ 3,8% среди выживших после острой ТЭЛА, истинная заболеваемость ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА низкая, и находится в пределах 0,5-2% [24]. По данным Международного Регистра ХТЭЛГ 74,8% пациентов имели в анамнезе острую ТЭЛА [25]. Ассоциированные состояния включали тромбофилические состояния у 31,9% пациентов (волчаночный антикоагулянт/антифосфолипидные антитела, дефицит протеинов S и C, резистентность к активированному протеину C, включая мутацию Лейдена фактора V, мутацию гена, кодирующего протромбин, дефицит антитромбина III и повышенные концентрации фактора VIII) и спленэктомия у 3,4% больных.

4.2. Генетика

- **Группа 1 (ЛАГ):** гетерозиготные мутации *BMPR2* составляют примерно 75% случаев семейной ЛАГ и по всей видимости, до 25% спорадических случаев ЛАГ [26]. *BMPR2* кодирует второй тип рецепторов для костных морфогенных протеинов, которые участвуют в контроле пролиферации клеток сосудов. Мутации генов, кодирующих активин рецептороподобная киназа-1 и эндоглин, были идентифицированы у пациентов с ЛАГ с индивидуальной или семейной историей наследственной геморрагической телеангиоэктазии, так же как мутации *BMPR1B* и *SMAD9*, которые поддерживают важное значение семейства трансформирующего фактора роста β (TGF- β) в патогенезе ЛАГ [26]. Секвенирование всего экзона выявило редкие гетерозиготные мутации генов, кодирующих такие протеины, как кавеолин 1 (*CAVI*) и подсемейство K элемент 3 калиевых каналов (*KCNK3*) [26, 27].

- **Группа 2:** наследственные ВОБЛ/ЛКГ были диагностированы в родственных семьях, что предполагает рецессивный тип передачи. В результате геномного секвенирования были выявлено наличие биаллельных мутации в эукариотическом иницирующем трансляцию факторе 2-альфа-киназы 4 (*EIF2AK4*) во всех семейных случаях ВОБЛ/ЛКГ и у 25% пациентов со спорадическими гистологически подтвержденными ВОБЛ/ЛКГ [28]. *EIF2AK4* кодирует серинтреонин-киназу, которая присутствует у всех эукариотов, которые могут индуцировать изменения генной экспрессии в ответ на аминокислотную депривацию.

- **Группа 3 (ЛГ вследствие ЗЛКС):** не было выявлено никаких специфических генетических взаимосвязей [18].

- **Группа 4 (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии):** полиморфизм генов может способствовать тяжести ЛГ у гипоксемичных пациентов с ХОБЛ [29].

Таблица 7

Обновленные степени риска при применении лекарств и токсинов, роль которых известна в развитии ЛАГ

Определенный	Вероятный	Возможный
• Аминорекс	• Амфетамины	• Кокаин
• Фенфлюрамин	• Дазатиниб	• Фенилпропаноламин
• Дексфенфлюрамин	• Л-триптофан	• Зверобой
• Токсическое рапсовое масло	• Метамфетамины	• Амфетаминоподобные препараты
• Бенфлюорекс		• Интерферон α и β
• Селективный ингибитор обратного захвата серотонина ^a		• Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие препараты (митомоцин С, циклофосфамид) ^b

Примечание: ^a — повышенный риск персистирующей ЛГ новорожденных, рожденных у матерей, принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ^b — алкилирующие препараты являются возможными причинами венооклюзионной болезни легких.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

• Группа 5 (ХТЭЛГ и другая обструкция ЛА): не было выявлено никаких специфических генетических взаимосвязей с развитием ХТЭЛГ.

• Группа 6 (ЛГ с неясными и/или множественными механизмами): гетерогенность данной группы не позволяет провести надлежащее описание разделов генетики, эпидемиологии и факторов риска в настоящих рекомендациях.

5. Диагностика ЛГ

5.1. Диагностика

Диагностика ЛГ складывается из клинического предположения на основании симптомов, физического осмотра и всестороннего обследования с подтверждением гемодинамических критериев ЛГ, описания этиологии, функциональной и гемодинамической тяжести состояния. Интерпретация

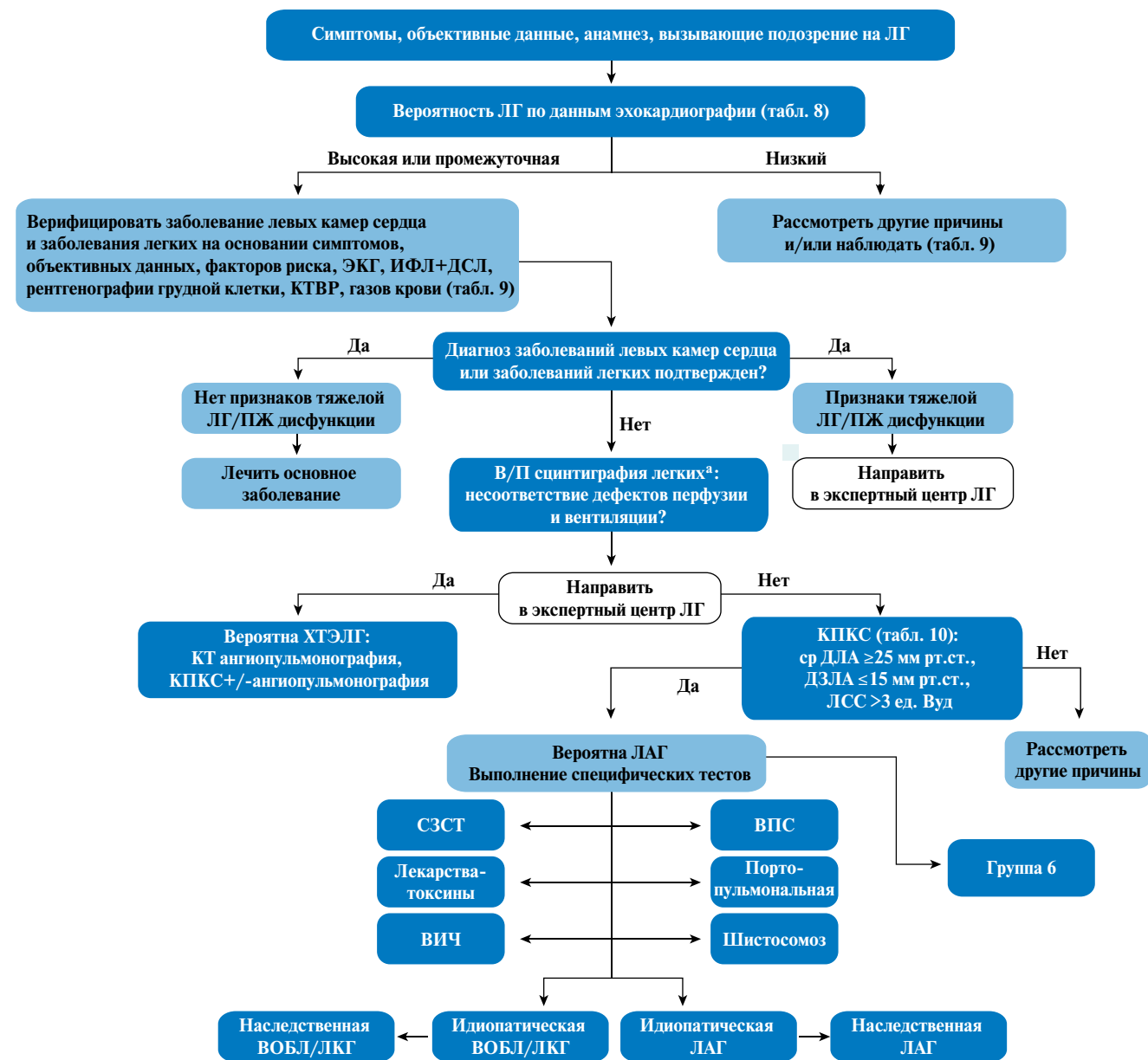


Рис. 1. Алгоритм диагностики.

Примечание: ^а — при выполнении единственного визуализирующего исследования КТ ангиопульмонографии можно не диагностировать ХТЭЛГ.

Сокращения: ВПС — врожденные пороки сердца, КТ — компьютерная томография, СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ДСЛ — диффузионная способность легких для монооксида углерода, ЭКГ — электрокардиограмма, ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, КТВР — компьютерная томография высокого разрешения, ср ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии, ИФЛ — исследование функции легких, ЛГ — легочная гипертензия, ВОБЛ/ЛКГ — веноокклюзионная болезнь легких/легочный капиллярный гемангиоматоз, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, КПКС — катеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек, В/П — вентиляционно-перфузионный.

полученных результатов требует экспертных знаний в кардиологии, визуализирующих методиках, пульмонологии, и возможно наилучшим решением может быть обсуждение данных в условиях мультидисциплинарной команды. Такой подход особенно важен в идентификации пациентов, которые имеют более одной причины возникновения ЛГ. Основная причина ЛГ должна быть определена согласно клинической классификации, приведенной в таблице 4. Диагностический алгоритм представлен на рисунке 1.

5.1.1. Клиническая картина

Симптомы ЛГ неспецифичны и в основном обусловлены прогрессирующей дисфункцией правого желудочка (ПЖ). Начальные проявления обычно возникают при физической нагрузке. Они включают в себя одышку, усталость, слабость, ангинозный синдром и потерю сознания. Более редко пациенты описывают сухой кашель, тошноту и рвоту, спровоцированную физическим усилием. Появление симптоматики в покое отмечают только в тяжелых случаях. Увеличение живота и отек лодыжек развивается при прогрессировании ПЖ недостаточности. Клиническая картина может меняться в зависимости от патологии, вызвавшей ЛГ, или ассоциированного состояния, как и наличия другого сопутствующего заболевания.

У некоторых больных клинические проявления могут быть связаны с осложнениями ЛГ механического характера и аномальным распределением кровотока в малом круге кровообращения. Эти осложнения включают кровохарканье, которое обусловлено разрывом гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, связанные с дилатацией ЛА, такие как охриплость голоса вследствие сдавления левого возвратного нерва гортани, хриплое дыхание, вызванное компрессией дыхательных путей, и ангинозный синдром из-за ишемии миокарда, обусловленной сдавлением левой коронарной артерии. Значительное расширение ЛА может привести к ее разрыву или диссекции, что сопровождается признаками тампонады сердца.

При физикальном осмотре признаки ЛГ включают подъем левой парастернальной границы сердца, усиление пульмонального компонента второго сердечного тона, третий тон ПЖ, пансистолический шум трикуспидальной регургитации и диастолический шум пульмональной регургитации. Повышенное венозное давление в яремных венах, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и холодные конечности наблюдаются у пациентов с запущенным заболеванием. Сухие и влажные хрипы при аускультации легких обычно отсутствуют.

Уже во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ. Телеангиоэк-

тазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия характерны для склеродермии, хрипы на вдохе могут указывать на интерстициальное заболевание легких, сосудистые звездочки по типу “паутинки”, тестикулярная атрофия и пальмарная эритема предполагают заболевание печени. При обнаружении такого симптома, как пальцы рук в форме “барабанных палочек” необходимо предполагать ВОБЛ, цианотический ВПС, интерстициальные заболевания легких или патологию печени.

5.1.2. Электрокардиография

Электрокардиограмма (ЭКГ) может предоставить дополнительную информацию о ЛГ, однако нормальный вид ЭКГ не исключает диагноз ЛГ. Измененный вид ЭКГ более характерен для тяжелой, нежели легкой ЛГ. ЭКГ изменения могут включать зубец Р в виде “Р-pulmonale”, отклонение электрической оси вправо, гипертрофию ПЖ, перегрузку ПЖ, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QTc. ЭКГ-признаки гипертрофии ПЖ имеют недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%), чтобы быть использованными в качестве скрининговых, тогда как перегрузка ПЖ является более чувствительным признаком [30]. Расширение комплекса QRS и пролонгация QTc свидетельствует о тяжести заболевания [31, 32]. ЭКГ картина при ЛГ иногда требует проведения дифференциального диагноза с ишемией миокарда переднелатеральной области. В отличие от ЛГ ЭКГ изменения при ишемии более часто отмечаются в латеральных и нижних отведениях, а если присутствуют в передних грудных отведениях, то сопровождаются зубцом Q в отведениях V1-V3 и редко вызывают отклонение электрической оси сердца вправо.

Суправентрикулярные нарушения ритма могут возникать в далеко зашедших стадиях болезни, в особенности трепетание предсердий, но также фибрилляция предсердий, с общей заболеваемостью 25% пациентов через 5 лет от момента постановки диагноза [33]. Предсердные аритмии нарушают СВ и почти неизменно ведут к дальнейшему клиническому ухудшению. Желудочковые аритмии встречаются редко.

5.1.3. Рентгенография грудной клетки

На момент постановки диагноза у 90% пациентов с ИЛАГ рентгенограмма грудной клетки носит патологический характер [34]. Изменения у пациентов с ЛАГ включают дилатацию ствола ЛА, что контрастирует с обеднением периферического легочного рисунка. Расширение правого предсердия (ПП) и ПЖ можно увидеть в более тяжелых случаях. Рентгенография грудной клетки может помочь в дифференциальном диагнозе ЛГ, демонстрируя признаки, характерные для патологии легких (группа 3, табл. 4) или

застойных венозных изменений вследствие ЗЛКС (группа 2, табл. 4). Рентгенография грудной клетки может помочь различить венозную и артериальную ЛГ, показывая увеличенное и уменьшенное соотношение артерии: вены, соответственно [35].

В целом, тяжесть ЛГ у каждого отдельного пациента не коррелирует со степенью рентгенологических изменений. Также, как и в случае с ЭКГ, нормальная рентгенограмма грудной клетки не исключает ЛГ.

5.1.4. Исследование функции легких и газов артериальной крови

Исследование функции легких и газов артериальной крови оценивают значимость патологии воздухоносных путей или заболевания паренхимы легких. Пациенты с ЛАГ обычно имеют легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания [36, 37]. У пациентов с ЛАГ диффузионная способность легких для монооксида углерода (ДСЛ) может быть в пределах нормы, однако у большинства больных она всё-таки снижена. Крайне низкий уровень ДСЛ, определенный как 45% от расчетного, ассоциирован с плохим прогнозом [36, 37]. Низкий уровень ДСЛ при ЛАГ требует выполнения дифференциальной диагностики с ВОБЛ, ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и паренхиматозным заболеванием легких. Обструктивные изменения являются нетипичными, но может встречаться обструкция периферических дыхательных путей. Вследствие альвеолярной гипервентиляции в покое парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) в покое остается в пределах нормы или чуть ниже, а парциальное давление диоксида углерода ($PaCO_2$) снижено [38].

ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется при наличии необратимой обструкции в сочетании с повышенными резидуальными объемами легких и сниженной ДСЛ [39]. Для газового состава артериальной крови у пациентов с ХОБЛ характерно снижение PaO_2 при нормальном или повышенном $PaCO_2$ [40]. Снижение легочных объемов в сочетании со снижением диффузионной способности для монооксида углерода может свидетельствовать об интерстициальном заболевании легких [39]. Тяжесть эмфиземы и интерстициального заболевания легких может быть оценена с помощью компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения. Комбинация эмфиземы и фиброза легких могут давать псевдонормальную картину при спирометрии, хотя ДСЛ почти всегда снижена, что подчеркивает необходимость интерпретации функциональных тестов легких вместе с методами, визуализирующими легкие.

Распространенность ночной гипоксемии и сонного апноэ центрального генеза достаточно высока среди пациентов с ЛАГ (70-80%) [41, 42]. При подо-

зрении на синдром обструктивного сонного апноэ или гиповентиляции следует проводить ночную оксиметрию или полисомнографическое исследование.

5.1.5. Эхокардиография

Трансторакальная эхокардиография (ТЭхоКГ) используется для оценки изменений сердца при ЛГ и измерения ДЛА с помощью постоянно-волнового доплеровского картирования. При подозрении на ЛГ всегда следует проводить эхокардиографию (ЭхоКГ), которая может помочь сделать вывод о диагнозе ЛГ у пациента со множественными ЭхоКГ-измерениями, согласующимися с этим диагнозом. Для принятия решения о выборе лечения ЛГ не достаточно только ЭхоКГ, необходимо выполнение катетеризации сердца. Подробные рекомендации, описывающие исследование правых камер сердца с помощью ЭхоКГ, представлены в документах, созданных и одобренных EACVI, которая является зарегистрированным отделением ЕОК, и читателю рекомендуется обратиться к этим источникам для получения дальнейшей информации [43, 44].

Расчет систолического ДЛА (СДЛА) основывается на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации (СТР) и использования упрощенного уравнения Бернулли, а также оценки давления в ПП (ДПП). ДПП может быть рассчитано с помощью ЭхоКГ путем измерения диаметра нижней полой вены (НПВ) и его изменения в зависимости от фаз дыхания: диаметр НПВ $<2,1$ см и спадение на вдохе $>50\%$ свидетельствуют о нормальном ДПП равным 3 мм рт.ст. (в пределах 0-5 мм рт.ст.), тогда как диаметр НПВ $>2,1$ см и спадение на вдохе $<50\%$ или $<20\%$ при спокойном дыхании говорит о высоком ДПП равном 15 мм рт.ст. (в пределах 10-20 мм рт.ст.). В случае, когда диаметр НПВ и спадение при дыхании не соответствуют представленному примеру, может быть использовано промежуточное значение равное 8 мм рт.ст. (в пределах 5-10 мм рт.ст.). EACVI рекомендует такой подход, нежели использование фиксированных значений 5 или 10 мм рт.ст. для расчета СДЛА. Однако, учитывая неточности оценки ДПП и увеличение погрешностей измерения с помощью производных переменных, мы рекомендуем применять постоянно-волновое доплеровское картирование для измерения пиковой СТР (а не расчетное СДЛА) в качестве основного показателя для определения вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ.

При технической сложности картирования пиковой СТР (незначительная или легкой степени ТР) некоторые лаборатории используют контрастную ЭхоКГ (т.е. взболтанный физиологический раствор вводится внутривенно (в/в)), что может улучшить доплеровский сигнал и позволит измерить пиковую СТР. К сожалению, несмотря на тесную корреляцию между СТР и градиентом давления на трикуспидаль-

ном клапане, давление, определенное доплеровским методом, может быть неточным у некоторых больных. У пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией СТР может быть значительно недооценена и поэтому не может использоваться для исключения ЛГ. Так же бывают случаи завышенной оценки [44]. ЛГ нельзя достоверно диагностировать по определенному значению СТР. Поэтому расчет ДЛА только на основании доплеровской ТЭхоКГ не подходит для обследования легкой бессимптомной ЛГ. Следует всегда использовать и другие ЭхоКГ-параметры, которые могут вызвать или усилить подозрение ЛГ независимо от СТР.

ЭхоКГ-обследование должно установить уровень вероятности ЛГ. Эти Рекомендации ЕОК предлагают градацию вероятности ЛГ на основании СТР в покое и при наличии дополнительных, ранее определенных ЭхоКГ-параметров, предполагающих наличие ЛГ (табл. 8А). Вероятность ЛГ может быть оценена как высокая, промежуточная и низкая. При интерпретации в клиническом контексте результаты ЭхоКГ необходимы для решения вопроса о показаниях к катете-

ризации индивидуально у каждого пациента. Для облегчения и стандартизации выбора уровня вероятности ЛГ несколько дополнительных ЭхоКГ-признаков были предложены в дополнение к критериям, основанным на СТР (табл. 8В). Эти признаки характеризуют размер ПЖ и его перегрузку давлением, характер скорости кровотока из ПЖ, диаметр ЛА и оценивают ДПП [43–45]. Их измерение регламентировано в рекомендациях, одобренных ЕАСVI [43, 44].

Таблица 8В

ЭхоКГ-признаки, предполагающие наличие ЛГ, используемые для определения вероятности ЛГ в дополнение к оценке скорости трикуспидальной регургитации (табл. 8А)

А: Желудочки ^а	В: Легочная артерия ^а	С: Нижняя полая вена и правое предсердие ^а
Соотношение диаметров ПЖ/ЛЖ на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте ПЖ <105 м/сек и/или среднесистолическое прикрытие	Диаметр нижней полой вены >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% с режимом вдохом носом или <20% на фоне спокойного дыхания)
Уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической пульмональной регургитации >2,2 м/сек Диаметр ЛА >25 мм	Площадь правого предсердия >18 см ² (измерение в конце систолы)

Примечание: ^а — Необходимо наличие эхокардиографических признаков как минимум из двух разных категорий (А/В/С) для изменения уровня вероятности ЛГ по данным эхокардиографии.

Сокращения: ЛА — легочная артерия, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ПЖ — правый желудочек.

Таблица 8А

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ у симптомных пациентов с подозрением на ЛГ

Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/сек)	Наличие других ЭхоКГ признаков ЛГ ^а	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤2,8 или не определяется	Нет	Низкая
≤2,8 или не определяется	Есть	Промежуточная
2,9-3,4	Нет	Высокая
2,9-3,4	Есть	
>3,4	Не требуется	

Примечание: ^а — см. таблицу 8В.

Сокращения: ЛГ — легочная гипертензия, ЭхоКГ — эхокардиография.

Таблица 9

Стратегия диагностики согласно вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов с симптомами присущими ЛГ, с или без факторов риска ЛАГ или хронической тромбоэмболической ЛГ

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	Без факторов риска или состояний, ассоциированных с ЛАГ или ХТЭЛГ ^д	Класс ^а	Уровень ^б	Факторы риска или ассоциированные с ЛАГ или ХТЭЛГ состояния	Класс ^а	Уровень ^б	Ссылки ^с
Низкая	Следует обсуждать альтернативный диагноз	II a	C	Следует обсуждать ЭхоКГ контроль при динамическом наблюдении	II a	C	
Промежуточная	Следует обсуждать альтернативный диагноз, ЭхоКГ контроль при динамическом наблюдении. Можно обсуждать дальнейшую диагностику ЛГ ^е	II a II b	C	Следует обсуждать дальнейшую диагностику ЛГ, включая КПКС ^е	II a	B	45, 46
Высокая	Рекомендуется дальнейшая диагностика ЛГ (включая КПКС ^е)	I	C	Рекомендуется дальнейшая диагностика ЛГ ^е , включая КПКС	I	C	

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^д — данные рекомендации не касаются пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких или заболеваниями левых камер сердца, ^е — зависит от наличия факторов риска для ЛГ 2, 3 или 5 группы. Последующая стратегия диагностики может различаться в зависимости от того, какие факторы риска/ассоциированных состояний свидетельствуют о большей вероятности ЛАГ или ХТЭЛГ — см. алгоритм диагностики.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ЭхоКГ — эхокардиография, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

План дальнейшего обследования, основанный на ЭхоКГ-вероятности ЛГ, представлен в таблице 9 для симптомных больных. В электронном приложении схожая таблица (Web табл. IX) скрининга асимптомных больных с факторами риска развития ЛАГ или случайными находками, предполагающими наличие ЛГ, по данным ЭКГ или визуализирующих методик легких.

ЭхоКГ может быть полезной в установлении причины подозреваемой или установленной ЛГ. Двухмерная ЭхоКГ, доплерографический анализ и использование контраста могут применяться для исключения ВПС. Высокоскоростной поток в ЛА, определяемый в импульсном доплеровском режиме, при отсутствии видимого шунта или значительной дилатации проксимального отдела ЛА, несмотря на умеренные цифры ЛГ, служит основанием для выполнения чреспищеводного ЭхоКГ исследования с использованием контраста или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для исключения дефекта межпредсердной перегородки типа “венозного синуса” и/или частичного аномального дренажа легочных вен. В случаях подозрения диастолической дисфункции ЛЖ доплерографические признаки ЛГ должны быть оценены, даже если их достоверность считается низкой. КПКС следует рассматривать, если диагноз остается неясным после выполнения неинвазивных методов обследования (Раздел 8.1). Значение практического применения ЭхоКГ и доплерографии для выявления случаев ЛГ, индуцированной физической нагрузкой, остается неопределенным из-за недостатка проверенных критериев и проспективных подтверждающих данных.

5.1.6. Вентиляционно/перфузионная скинтиграфия легких

Вентиляционно/перфузионную (В/П) скинтиграфию легких необходимо выполнять пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ. В/П скинтиграфия является методом выбора для скрининга ХТЭЛГ, так как ее чувствительность превышает КТ ангиопульмонографию (КТАПГ), особенно в центрах с небольшим опытом [47]. Нормальные или с низкой вероятностью результаты В/П скинтиграфии легких исключают ХТЭЛГ с чувствительностью метода 90-100% и специфичностью 94-100%; однако, большое число В/П исследований не являются диагностическими. У пациентов с ЛАГ В/П скинтиграфия легких обычно имеет нормальный вид, но также могут регистрироваться мелкие периферические несегментарные дефекты перфузии, не соответствующие соответствующим зонам при вентиляционной скинтиграфии. Участки несоответствия перфузии могут наблюдаться и при другой патологии сосудов легких, таких как ВОБЛ. В/П скинтиграфию легких до сих пор рекомендуют в качестве скринингового теста, однако вентиляционную скинтиграфию

легких зачастую заменяют на рентгенографию грудной клетки или КТ легких высокого разрешения, выполненных недавно по отношению к скинтиграфии. Тем не менее, такая практика в действительности не имеет доказательной базы для применения. Кроме того, многие центры отдают предпочтение КТ, так как это исследование более доступное. В нескольких исследованиях было показано, что однофотонная эмиссионная КТ, методика, относящаяся к ядерной медицине, может превосходить В/П скинтиграфию и КТАПГ, однако эти данные требуют более тщательного изучения [48]. Недавно было продемонстрировано, что новая технология, такая как трехмерное магнитно-резонансное (МР) перфузионное картирование, обладает такой же чувствительностью, как и традиционная перфузионная скинтиграфия при скрининге ХТЭЛГ. МР может применяться как нерадиационный метод для оценки вентиляции и перфузии при ХТЭЛГ [49].

5.1.7. КТ высокого разрешения, КТ с контрастным усилением и ангиопульмонография

КТ широко доступный метод исследования, с помощью которого можно получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, паренхимы легких и средостения. По результатам КТ можно заподозрить наличие ЛГ (расширение ЛА или ПЖ), идентифицировать причину ЛГ, такую как ХТЭЛГ или заболевание легких, обнаружить признаки других причин ЛАГ (например, дилатация пищевода при СС или врожденные пороки сердца, такие как, частичный аномальный дренаж легочных вен) и получить информацию о прогнозе заболевания [50].

Увеличение диаметра ЛА (≥ 29 мм) и соотношения диаметров ЛА: восходящей аорты ($\geq 1,0$) могут вызвать подозрение ЛГ у симптомных пациентов или случайных больных, которым КТ выполнялась по другим показаниям. Было показано, что соотношение диаметров сегментарной артерии: бронха $>1:1$ в трех или четырех долях имеет высокую специфичность для диагностики ЛГ [51, 52].

КТ высокого разрешения позволяет детально визуализировать паренхиму легких и облегчает диагностику интерстициальных болезней легких и эмфиземы. КТ высокого разрешения так же может быть крайне полезной при подозрении на ВОБЛ. Характерные изменения в виде интерстициального отека легких с центральными затемнениями в виде “матового стекла” и утолщением интралобулярных перегородок способствуют диагнозу ВОБЛ; дополнительные находки включают лимфаденопатию, выпот в плевральную полость [53]. О наличии легочного капиллярного гемангиоматоза могут свидетельствовать диффузные билатеральные утолщения интралобулярных перегородок и мелкие централобулярные слабо очерченные узелковые помутнения. Однако затемнения в виде “матового стекла” также

встречаются более чем у одной трети пациентов с ЛАГ [50].

Контрастная КТ ангиография ЛА помогает в оценке операбельности ХТЭЛГ. Она отображает типичные ангиографические признаки ХТЭЛГ, такие как полная обструкция, тяжи, сети и нерегулярность интимального слоя, также точно и достоверно, как и субтракционная ангиография [54, 55]. Этот метод позволяет визуализировать коллатерали, идущие от бронхиальных артерий.

Традиционная ангиопульмонография необходима в большинстве случаев при обследовании пациентов с ХТЭЛГ чтобы выявить тех, кому наибольшую пользу принесет эндартерэктомия из ЛА (ЭЭЛА) или БАЛА [56, 57]. Ангиография может быть выполнена безопасно опытным персоналом у пациентов с тяжелой ЛАГ, с использованием современных контрастных препаратов и селективным контрастированием. Ангиография полезна в исключении васкулита или артериовенозных мальформаций легких, однако КТ обладает схожей или даже более высокой точностью в диагностике обоих заболеваний и является менее инвазивным методом исследования [58, 59].

5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца

МРТс — это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции ПЖ, он позволяет измерить кровоток неинвазивным способом, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массу ПЖ.

У пациентов с подозрением на ЛГ наличие отсроченного накопления гадолиния, снижение растяжимости ЛА и ретроградный ток имеют высокую прогностическую значимость для диагностики ЛАГ; однако, ни один из параметров МРТс не позволяет исключить ЛГ [60-62]. У пациентов с ЛГ и подозрением на ВПС МРТс может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования.

МР ангиография с контрастным усилением и без него имеет свои перспективы в изучении сосудистого русла у пациентов с предполагаемой ХТЭЛГ, особенно у беременных при подозрении на хронические тромбозы, молодых пациентов или при противопоказании к использованию йодосодержащих контрастных средств [63].

Данные МРТс дают полезную информацию о прогнозе у пациентов с ЛАГ как при первичном исследовании, так и при последующем наблюдении за больным [64-66].

5.1.9. Лабораторная диагностика и иммунология

Анализ крови не помогает в выявлении ЛГ, но они необходимы для идентификации этиологии некоторых вариантов ЛГ, а также определения тяжести поражения органов. Всем пациентам следует выполнить рутинное биохимическое исследование

крови, клинический анализ крови и оценить функцию щитовидной железы, а также другие специфические тесты. Функциональные печеночные тесты могут быть изменены из-за высокого давления в венах печени, патологии печени и/или на фоне терапии антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ). Серодиагностика гепатитов должна проводиться при наличии клинических отклонений. Среди пациентов с ЛАГ часто встречаются заболевания щитовидной железы, которые могут возникать со временем при дальнейшем течении ЛАГ. Об этом следует помнить в случае внезапного ухудшения ЛАГ.

Серологические исследования необходимы для исключения СЗСТ, гепатита и инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции). Около 40% пациентов с ЛАГ имеют повышенный титр антинуклеарных антител, но обычно в низком титре (1:80). Крайне важно исключить системную склеродермию, так как это заболевание имеет высокую распространенность у пациентов с ЛАГ. При ограниченной форме склеродермии обычно обнаруживают антинуклеарные антитела, включая антитела к центромерам, dsDNA, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To and U1-RNP. Диффузная форма склеродермии обычно ассоциирована с позитивными антителами U3-RNP. Пациенты с системной красной волчанкой могут иметь антикардиолипиновые антитела.

У пациентов с ХТЭЛГ следует выполнять скрининговое исследование на тромбофилию, включая определение антифосфолипидных, антикардиолипиновых антител и волчаночного антикоагулянта. Тестирование на ВИЧ-инфекцию необходимо проводить у пациентов с ЛАГ. N-терминальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP) может повышаться у пациентов с ЛГ. NT-proBNP является независимым предиктором риска в этой группе больных.

5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости

Также, как и в случае с лабораторной диагностикой, ультразвуковое исследование может помочь в идентификации некоторых клинических нозологий, ассоциированных с ЛАГ. Ультразвуковое исследование подтверждает, но не исключает портальную гипертензию. Применение контрастных средств и цветного доплеровского картирования повышает точность диагностики [67]. Портальная гипертензия может быть достоверно подтверждена или исключена во время выполнения КПКС путем измерения градиента давления между свободным давлением печеночной вены и давлением заклинивания в печеночной вене [68].

5.1.11. Катетеризация правых камер сердца и вазореактивный тест

КПКС необходима для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, для оценки тяжести гемодинамиче-

ских изменений и проведения теста на вазореактивность сосудов легких у определенной группы больных (табл. 10). В экспертных центрах выполнение этого исследования имеет низкие показатели заболеваемости (1,1%) и летальности (0,055%) [69]. Катетеризация левых камер сердца в дополнение к КПКС выполняется редко и в основном у пациентов с клиническими факторами риска ишемической болезни сердца или СНсФВ, а также у пациентов с ЭхоКГ-признаками систолической и/или диастолической дисфункцией ЛЖ. Рекомендации по катетеризации у пациентов с ЗЛКС или патологией легких в дополнение к таблице 10 описаны в таблице 31 и 33, соответственно. Измерение конечного диастолического давления ЛЖ крайне важно во избежание неверной классификации пациентов с повышенным ДЗЛА особенно, когда полученные результаты неожиданные и возможно неточные (отсутствие у пациента факторов риска СНсФВ, нормальный размер левого предсердия (ЛП) и отсутствие ЭхоКГ-признаков повышенного давления наполнения ЛЖ).

Результаты инвазивных измерений гемодинамики следует интерпретировать в контексте клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, в особенности ЭхоКГ. Катетеризация сердца должна проводиться после выполнения остальных исследований, чтобы дать ответ на специфические вопросы, которые могут возникнуть во время этих диагностических процедур, и возможно избежать выполнения катетеризации, если установлен альтернативный диагноз.

КПКС является технически непростой процедурой, требующей педантичного внимания к деталям, для получения клинически полезной информации. Для получения результатов высокого качества и низкого риска осложнений выполнение КПКС следует ограничивать экспертными центрами. Особое внимание следует уделять следующим моментам:

- Внешний датчик давления должен быть обнулен в положении пациента лежа на спине на уровне среднегрудной линии, которая рассчитывается как половина расстояния между передней грудной линией и поверхностью кровати [70]. Эта линия соответствует уровню ЛП.

- Давление должно быть измерено в ЛА, в положении ДЗЛА, ПЖ и ПП. При использовании катетера с баллончиком на конце, баллончик следует раздувать в ПП, и последовательно продвигать до достижения позиции ДЗЛА. Повторяющиеся надувание и сдувание баллончика в дистальном отделе ЛА следует избегать, так как такой маневр ассоциирован с разрывом ЛА. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в ЛП, поэтому следует брать в расчет среднее из трех измерений. Необходимо подумать о взятии анализов крови при нахождении баллончика в позиции ДЗЛА для подтверждения истинности

измерения ДЗЛА, так как сатурация, в забранном образце крови, должна соответствовать уровню в системном кровотоке. Все измерения должны выполняться в конце нормального выдоха (задержка дыхания не требуется). В качестве альтернативы можно принять условие, при котором отрицательное внутригрудное давление на вдохе и положительное давление на выдохе аннулируют друг друга, усредняя давление в сосудах легких в течение нескольких дыхательных циклов, однако такой подход не приемлем при динамических гиперинфляционных состояниях [70]. В идеале кривые давления с безукоризненной точностью можно распечатать на бумаге, и именно они могут использоваться, нежели короткие меняющиеся кривые давления, регистрируемые на мониторе. Если одновременно не выполняется катетериза-

Таблица 10

Рекомендации для выполнения катетеризации правых камер сердца при ЛГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
КПКС рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (группа I) и выбора тактики лечения	I	C	
Пациентам с ЛГ КПКС рекомендуется выполнять в референтных центрах (Раздел 12), так как процедура технически непростая и может иметь серьезные осложнения	I	B	69
Выполнение КПКС следует обсуждать у пациентов с ЛАГ (группа I) для оценки эффекта медикаментозной терапии (табл. 16)	Ila	C	
КПКС рекомендуется выполнять пациентам с врожденными сердечными шунтами для принятия решения о возможности коррекции порока (табл. 24)	I	C	
КПКС рекомендуется выполнять пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца (группа II) или патологии легких (группа III) при планирующей трансплантации	I	C	
При сомнительном измерении ДЗЛА, следует обсудить катетеризацию левых камер сердца для измерения КДДЛЖ	Ila	C	
КПКС может обсуждаться при подозрении ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца или легких для выполнения дифференциальной диагностики и определения тактики лечения	Ilb	C	
КПКС показана пациентам с ХТЭЛГ (группа IV) для подтверждения диагноза и определения тактики лечения	I	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, КДДЛЖ — конечное диастолическое давление левого желудочка, ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

ция левых камер сердца, то во время процедуры должна проводиться неинвазивная оценка давления.

- Образцы крови для оксиметрии как минимум следует брать из верхних отделов верхней полой вены, НПВ и ЛА. Необходимо определять сатурация по кислороду (O_2) в артериальной крови. Последовательное измерение O_2 сатурации необходимо выполнять у каждого пациента с сатурацией O_2 в ЛА $>75\%$ и всякий раз при подозрении лево-правого шунтирования крови.

- СВ следует измерять методом термодилуции или прямым методом Фика. Предпочтительно троекратное измерение СВ методом термодилуции, поскольку этот метод позволяет получить достоверные результаты даже у пациентов с низким СВ и/или тяжелой трикуспидальной регургитацией [71]. У пациентов с внутрисердечными шунтами, метод термодилуции может давать неточные данные вследствие ранней рециркуляции введенного раствора. Для выполнения расчетов методом Фика требуется прямое измерение потребления O_2 , которое мало доступно в широкой практике. При непрямом методе Фика используется предполагаемое значение потребления O_2 . Такой подход приемлем, но достоверность метода в этом случае снижается.

- Вазореактивный тест (ВРТ) для идентификации пациентов, подходящих для терапии высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуется выполнять только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ или лекарственно-индуцированной ЛАГ. Тест следует проводить во время КПКС. При всех других видах ЛАГ и ЛГ результаты могут быть обманчивыми, а пациенты, имеющие положительную вазореактивную реакцию (респондеры), встречаются редко. Ингаляция оксида азота (ОА) в концентрации 10-20 частей на миллион (ppm) является стандартом в проведении ВРТ, но в качестве альтернативы можно использовать в/в эпопростенол, в/в аденозин или ингаляционным способом илопрост (Web табл. IV). Положительный острый ответ определяется как снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. до достижения абсолютного значения среднего ДЛА ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с повышением или прежним СВ. Только около 10% пациентов с ИЛАГ будут соответствовать этим критериям. Для проведения острого ВРТ не рекомендуется использовать БКК, O_2 , ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа или другие вазодилататоры.

- Интерпретацию ДЗЛА следует проводить в конкретное время с учетом клинических данных. У большинства пациентов с заболеваниями левых камер сердца ДЗЛА может снижаться <15 мм рт.ст. на фоне терапии диуретиками [72-74]. Поэтому предлагается проводить острую водную нагрузку для оценки ее влияния на давление заполнения левых камер сердца [75]. Есть ограниченные сведения о том, что болюсное введение 500 мл является безопасным способом

и позволяет разграничить пациентов с ЛАГ от пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [76, 77]. Необходимо дальнейшее изучение применения пробы с водной нагрузкой, прежде чем этот метод будет внедрен в рутинную клиническую практику. Также оценка гемодинамики при физической нагрузке может быть полезной в идентификации пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ [2, 78, 79], однако и этот метод не стандартизирован и нуждается в дальнейшем исследовании [17]. Более того, ДЗЛА может недооценивать конечное диастолическое давление ЛЖ [80].

- Данные, полученные расчетным путем из показателей КПКС, включают транспульмональный градиент давления (ТПГД) и ЛСС. Для постановки диагноза ЛАГ необходимо повышение ЛСС >3 ед. Вуд [1]. ЛСС широко используется, но имеет свои недостатки, поскольку является сложным расчетным показателем, который очень чувствителен к изменениям кровотока, давления заполнения и может не отражать изменения легочного кровотока в покое [81, 82]. ДПГ рассчитывается как разница между средним ДЗЛА и диастолическим ДЛА. Этот показатель менее зависим от кровотока и давления заполнения [81], но не обладает прогностическим значением [83]. ДПГ может иметь значение у пациентов с подозрением на ЛГ, обусловленной ЗЛКС, что обсуждается в Разделе 8 [4].

- При наличии симптомов стенокардии, факторов риска ишемической болезни сердца, планирующейся ЭЭЛА или трансплантации легких может возникнуть необходимость в проведении коронарографии. При коронарографии можно обнаружить компрессию ствола левой коронарной артерии расширенной ЛА, а также патологию коронарных артерий. Рекомендации по катетеризации правых и левых камер сердца и проведению ВРТ представлены в таблицах 10 и 11.

5.1.12. Генетическое обследование

Доступность молекулярно-генетической диагностики открыла новое направление в ведении пациента, включая генетическое консультирование при ЛАГ (изложено в Разделе 6.3.1.8) [26]. Генетическое тестирование и консультирование строго регламентировано местным законодательством, определяющим назначение и проведение генетического обследования пациента. Этические принципы включают должное информирование больного во избежание причинения вреда, дозволение пациенту сохранять независимость (разглашение результатов исследования, риски и польза генетического тестирования без внешнего давления) и в равной мере получить доступ к тестированию и консультации. Пациентов со спорадической или семейной ЛАГ или ВОБЛ/ЛКГ следует информировать о доступности генетического обследования и консультирования, поскольку суще-

стствует высокая вероятность наличия у них мутации, являющейся причиной заболевания. Генетическое тестирование и консультирование должно быть предложено пациенту обученным персоналом. В референтном центре рекомендуется провести генетическое консультирование и скрининг *BMPR2* мутации (точечные мутации и крупные перегруппировки) пациентам с ИЛАГ, с предполагаемыми спорадическими, индуцированными анорексигенами случаями и пациентам с семейной историей ЛАГ. Если *BMPR2* мутация не обнаружена у пациента с семейной ЛАГ или больного с ИЛАГ моложе 40 лет, или при возникновении ЛАГ у пациента с семейной историей наследственной геморрагической телеангиоэктазии, то может быть выполнен скрининг на наличие *ACVRL1* и *ENG* генов. При отсутствии мутаций *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG* генов возможен поиск более редких мутаций (*KCNK3*, *CAV1* и т.д.).

Пациентов со спорадической или семейной ВОБЛ/ЛКГ следует обследовать на наличие *EIF2AK4* мутаций [28]. Присутствие биаллельной *EIF2AK4* мутации достаточно для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без выполнения полной риска биопсии легких с целью получения гистологического подтверждения.

5.2. Диагностический алгоритм

Алгоритм диагностики представлен на рисунке 1: обследование пациента начинается с момента предположения ЛГ и получения ЭхоКГ-данных, согласующихся с ЛГ (согласно разным уровням вероятности ЛГ, описанных в таблицах 8 и 9) и продолжается с идентификацией наиболее частых клинических групп ЛГ (группа 2 (ЗЛКС) и группа 3 (заболевания легких)), затем исключается 4 группа заболеваний (ХТЭЛГ). В заключение устанавливают диагноз и проводят более точную диагностику в пределах клинической группы 1 (ЛАГ) и других редких состояний в группе 5.

ЛАГ следует предполагать при дифференциальной диагностике одышки при физической нагрузке, синкопальных состояниях, стенокардии и/или прогрессирующем снижении физических возможностей, особенно у пациентов без очевидных факторов риска, симптомов или признаков, наиболее распространенных кардиореспираторных заболеваний. Особая настороженность должна быть ориентирована на пациентов с ассоциированными состояниями и/или факторами риска развития ЛАГ, такими как семейный анамнез, СЗСТ, ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, прием препаратов или токсических веществ, которые вызывают ЛАГ в анамнезе (табл. 7). В повседневной клинической практике подобная настороженность может быть низкой. Зачастую ЛГ обнаруживают случайно во время ТЭхоКГ, выполняемой по другим показаниям.

Если результаты ЭхоКГ-обследования сочетаются с высоким или умеренным уровнем вероятности ЛГ (табл. 9), тогда необходимо изучить историю болезни, симптомы, признаки заболевания, ЭКГ, рентгенограмму грудной клетки, исследование функции легких (ИФЛ, включая ДСЛ, газы артериальной крови и ночную оксиметрию, по необходимости) и КТ высокого разрешения грудной клетки для идентификации групповой принадлежности ЛГ: группы 2 (ЗЛКС) или группы 3 (заболевания легких). В случае низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (табл. 9), нет необходимости в выполнении дополнительных исследований, а следует искать другие причины симптомов и наблюдать за пациентом. При подтверждении диагноза патологии левых камер сердца или заболевания легких следует назначить соответствующее лечение. Пациента рекомендуется направлять

Таблица 11
Рекомендации по выполнению ВРТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Выполнение ВРТ возможно только в экспертных центрах	I	C	69
Тест на вазореактивность рекомендован при ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, вызванной воздействием лекарственных средств, для определения возможности терапии высокими дозами БКК	I	C	84, 85
Критерии положительного теста определены как снижение среднего ДЛА ≥ 10 мм рт.ст. до абсолютного значения ≤ 40 мм рт.ст. в сочетании с увеличением или прежним значением минутного объема кровообращения	I	C	85, 86
Для выполнения ВРТ рекомендуется использовать оксид азота	I	C	85, 86
В качестве альтернативного препарата рекомендуется использовать внутривенно эпопростенол для ВРТ	I	C	85, 86
В качестве альтернативы следует обсуждать применение аденозина для ВРТ	IIa	C	87, 88
Ингаляционный илопрост можно обсуждать для проведения ВРТ в качестве альтернативного препарата	IIb	C	89, 90
Использование ББК перорально или внутривенно для проведения острого ВРТ не рекомендуется	III	C	
Не рекомендуется использовать ВРТ для определения возможности безопасной терапии высокими дозами БКК у пациентов с ЛАГ, другой этиологии нежели ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарств, и у пациентов с ЛГ 2, 3, 4 и 5 групп.	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ВРТ — вазореактивный тест, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ДЛА — давление в легочной артерии.

Таблица 12
Рекомендации по стратегии диагностики

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиография рекомендуется в качестве метода первой линии в неинвазивной диагностике при подозрении ЛГ	I	C	
Вентиляционно/перфузионная сцинтиграфия легких показана пациентам с необъяснимой ЛГ для исключения ХТЭЛГ	I	C	47
Рекомендуется выполнять КТ с контрастированием ЛА при обследовании пациентов с ХТЭЛГ	I	C	93
Стандартное биохимическое исследование крови, клинический анализ крови, иммунологическое исследование, тестирование на ВИЧ-инфекцию и оценка функции щитовидной железы рекомендовано выполнять у всех больных с ЛАГ для идентификации отдельных ассоциированных состояний	I	C	
Рекомендуется выполнять ультразвуковое исследование брюшной полости для скрининга портальной гипертензии	I	C	67
Исследование функции легких с определением ДСЛ рекомендуется при исходной оценке пациентов с ЛГ	I	C	36
Выполнение КТ высокого разрешения должно обсуждаться у всех пациентов с ЛГ	IIa	C	94
Выполнение ангиопульмонографии следует обсуждать в рамках обследования пациентов с ХТЭЛГ	IIa	C	
У пациентов с ЛАГ не рекомендуется проведение открытой или торакоскопической биопсии легких	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: КТ — компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбоземболическая легочная гипертензия, ДСЛ — диффузионная способность легких (к монооксиду углерода), ЛА — легочная артерия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

в референтный центр ЛГ при обнаружении тяжелой ЛГ и/или ПЖ дисфункции, где могут обнаружить дополнительные причины ЛГ. Если данных за патологию левых камер сердца или легких не получено, тогда следует выполнить В/П сцинтиграфию легких для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ и ЛАГ. Одновременно пациент должен быть направлен в экспертный центр по ЛГ.

При регистрации множественных сегментарных дефектов перфузии по данным В/П сцинтиграфии легких, должно предполагать 4 группу ЛГ (ХТЭЛГ) [91]. Окончательный диагноз ХТЭЛГ (и оценка операбельности для ЭЭЛА) требует проведения КТ ангиопульмонографии, КПКС и селективной ангиопульмонографии. Картина КТ может демонстрировать при-

знаки подозрительные на заболевания группы 1' ЛГ (ВОБЛ). При нормальных результатах В/П сцинтиграфии легких или наличии только субсегментарных “пятнистых” дефектов перфузии вероятно группа 1 (ЛАГ) или редкие заболевания из группы 5. В таблице 9 описано дальнейшее ведение пациента согласно уровню вероятности ЛГ, включая показания к КПКС. Дополнительные специфические тесты, включая клинический анализ крови, биохимический анализ крови, иммунологические и серологические исследования, ультразвуковые и генетические методы позволят уточнить окончательный диагноз.

Открытая или торакоскопическая биопсия легких сопряжена со значительным риском заболеваемости и летальности [92]. Проведение биопсии не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, поскольку вероятность влияния ее результатов на диагностику и лечение низкая.

Рекомендации по диагностическому алгоритму даны в таблице 12.

Программа скринирования ЛАГ опубликована в электронном приложении.

6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

6.1. Клиническая характеристика

Клинические признаки ЛАГ неспецифичны и изложены в общем описании Раздела 5.1.1. Более детальная характеристика подгрупп ЛАГ представлена в Разделе 7.

6.2. Оценка тяжести заболевания

6.2.1. Клинические признаки, параметры визуализирующих методик и показатели гемодинамики

Клиническая оценка остается главной частью характеристики пациентов с ЛГ, так как она дает ценную информацию, определяющую тяжесть заболевания, улучшение, ухудшение или стабильное состояние. Первичные составляющие анамнеза заболевания, которые требуется уточнять между визитами в процессе наблюдения за пациентом, включают в себя изменения толерантности к физической нагрузке, эпизоды болей в грудной клетке, нарушения ритма, кровохарканье или синкопе, изменения в лечении, а также приверженность рекомендованной терапии. При физикальном обследовании можно отметить наличие или отсутствие периферического, или центрального цианоза, расширенных яремных вен, отеки, асцит и выпот в плевральных полостях, частоту сердечных сокращений, ритм и артериальное давление.

ФК Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (Web табл. V), несмотря на вариабельность выбора ФК среди экспертов [95], остаются одним из наиболее важных предикторов выживаемости не только на момент постановки диагноза,

но и во время наблюдения за пациентом [96-98]. Увеличение ФК является одним из наиболее тревожных показателей прогрессирования заболевания, что требует обследования больного для поиска причин клинического ухудшения [97, 99].

Поскольку функция ПЖ является ключевой детерминантой физических возможностей и исхода у пациентов с ЛГ, ЭхоКГ остается важным методом при наблюдении за пациентом. В противоположность к общему представлению, расчетное СДЛА в покое обычно не имеет прогностической значимости и не является выжным в принятии решения о характере терапии [96, 97, 100]. Повышение СДЛА не обязательно отражает прогрессирование заболевания, а снижение СДЛА не обязательно свидетельствует об улучшении. Исчерпывающее ЭхоКГ-обследование включает в себя описание размеров камер сердца, в особенности ПП и площади ПЖ, величину трикуспидальной регургитации, индекс эксцентричности ЛЖ и сократительной способности ПЖ, которая может быть охарактеризована несколькими показателями, включая показатель систолической продольной деформации ПЖ, фракционное изменение площади ПЖ, индекс Tei и систолическую экскурсию плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) [101-108].

С помощью трехмерной ЭхоКГ можно достигнуть лучшей визуализации по сравнению с двухмерной ЭхоКГ, но отмечают недооценку в определении объемов и ФВ [109].

Методика импульсно-волновой спектральной доплер-ЭхоКГ улучшает количественную оценку функции ПЖ [110]. Учитывая сложную геометрию ПЖ, ни один из этих показателей по отдельности не достаточен для описания функции ПЖ и в целом, общее впечатление опытного специалиста гораздо важнее, нежели отдельно взятый параметр. ЭхоКГ с физической нагрузкой дает дополнительную информацию о функции ПЖ. Примечательно, что значительное (>30 мм рт.ст.) повышение СДЛА во время нагрузки отражает лучшую функцию ПЖ и ассоциировано с лучшим долгосрочным прогнозом по сравнению с умеренным повышением давлением или отсутствием динамики [111]. Это, так называемый, сократительный резерв, который, как было показано в последних исследованиях, является независимым прогностическим маркером у пациентов с тяжелой ЛГ [111].

МРТс более точно оценивает морфологию и функцию ПЖ по сравнению с ЭхоКГ, а также позволяет измерить ударный объем и СВ. Были определены несколько прогностических показателей по данным МРТс, включая увеличенный объем ПЖ, уменьшенный объем ЛЖ, снижение ФВ ПЖ и ударного объема. Существуют данные о том, что МРТс в процессе долгосрочного ведения пациентов с ЛАГ может быть

полезной в выявлении недостаточности ПЖ до ее клинической манифестации [64, 66, 112, 113].

Параметры гемодинамики, полученные во время КПКС, дают важную информацию о прогнозе, как во время постановки диагноза, так и при последующем наблюдении больного. Давление ПП, сердечный индекс (СИ) и сатурация кислорода в смешанной венозной крови (SvO₂) считаются наиболее значимыми показателями функции ПЖ и прогноза, тогда как среднее ДЛА дает мало прогностической информации (за исключением пациентов, отвечающих на терапию БКК) [96, 97, 99, 100, 114]. Неинвазивные методики оценки СВ с помощью методик возвратного дыхания [71] или оценки сопротивления [115] еще недостаточно валидированы для рутинного клинического применения и выборе стратегии лечения.

До сих пор остаются вопросы относительно оптимального срока выполнения КПКС во время наблюдения за пациентом. Подходы отличаются между центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными. Нет никаких подтверждений, что выполнение регулярных КПКС ассоциировано с лучшим исходом для пациентов, нежели преимущественно неинвазивная стратегия наблюдения. Однако, существует соглашение среди экспертов, что КПКС следует проводить всякий раз, когда решение о терапии может быть принято на основании результатов исследования, и оно может включать изменения в лекарственной терапии и/или постановка пациента в лист ожидания на трансплантацию.

6.2.2. Физическая работоспособность

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) является тестом с субмаксимальной физической нагрузкой и остается наиболее широко используемым нагрузочным тестом в центрах ЛГ. Тест легко проводится, он недорогой и хорошо знаком пациентам и в центрах. Как и при всех методах обследования ЛГ, результаты Т6МХ должны всегда интерпретироваться с учетом клинического контекста. На результаты Т6МХ влияют несколько факторов, включая пол, возраст, рост, вес, сопутствующую патологию, потребность в кислороде, обучаемость больного и мотивацию. Тем не менее, результаты теста обычно даются в абсолютных цифрах, а не в процентах от расчетного. Абсолютные значения, но не изменения в Т6МХ, дают прогностическую информацию. Однако нет единого порогового значения Т6МХ, который бы подходил для всех больных (см. ниже) [96, 99, 116-118]. Для определения уровня усилия рекомендуется в конце теста использовать индекс Борга. В дополнение к этому некоторые исследователи полагают, что измерение периферического уровня кислорода и частоты сердечных сокращений могут улучшить прогностиче-

скую значимость теста, однако эти данные нуждаются в независимом подтверждении [119, 120].

Кардиопульмональный тест с физической нагрузкой (КПТ) обычно проводится как тест с максимальной физической нагрузкой. Этот тест дает важную информацию о физической работоспособности, газообмене, вентиляционной эффективности и функции сердца во время нагрузки. В большинстве центрах ЛГ применяют инкрементный наклонный протокол, хотя тест еще не стандартизирован для данной популяции больных. Пациенты с ЛАГ обычно демонстрируют типичный паттерн с низким парциальным давлением диоксида углерода ($p\text{CO}_2$) в конце выдоха, высокие вентиляционные эквиваленты для диоксида углерода (VE/VCO_2), низкий кислородный пульс (VO_2/HR) и низкое пиковое потребление кислорода (peak VO_2) [121]. Несколько показателей КПТ имеют прогностическое значение, однако пиковое потребление кислорода является наиболее широко используемым параметром для выбора тактики ведения [106, 122-125]. Диагностическая и прогностическая информация, полученная при КПТ, добавляется к результатам Т6МХ [122].

6.2.3. Биохимические маркеры

Несмотря на исследование большого количества биомаркеров, до настоящего времени не найден специфический маркер ремоделирования сосудов легких при ЛАГ. Биомаркеры можно подразделить на маркеры дисфункции сосудов (асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопоэтины, фактор фон Виллебранда) [126-131], маркеры воспаления (С-реактивный протеин, интерлейкин 6, хемокины) [132-135], маркеры миокардиального стресса (предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пропептид (BNP)/NT-proBNP, тропонины) [97, 118, 136-139], маркеры низкого СВ и/или тканевой гипоксии ($p\text{CO}_2$, мочевая кислота, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), остеокальцин) [38, 140-142] и маркеры вторичного органного поражения (креатинин, билирубин) [97, 137]. Перечень маркеров постоянно растет, однако, до сих пор BNP и NT-proBNP остаются единственными биомаркерами, которые широко используются в рутинной практике центров ЛГ, также как и в клинических исследованиях. Уровень BNP/NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда и обладают прогностической информацией на момент постановки диагноза и во время последующего наблюдения за пациентом [143]. Они не являются специфичными для ЛГ, но могут быть повышенными практически при любом заболевании сердца. Концентрация BNP/NT-proBNP имеют большую вариабельность, поэтому, результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации. Явных преимуществ в использовании BNP или NT-proBNP нет.

Складывается впечатление, что BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамикой малого круга кровообращения и менее зависит от функции почек, тогда как NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [137].

6.2.4. Всесторонняя оценка прогноза и факторов риска

Настоятельно рекомендуется регулярное обследование пациентов с ЛАГ в центрах ЛГ. Необходима всесторонняя оценка, поскольку нет одного показателя, который бы предоставлял достаточную диагностическую и прогностическую информацию. Наиболее важные вопросы, которые следует задавать во время каждого визита пациента включают: (1) есть ли признаки клинического ухудшения с момента последнего визита?; (2) если есть, то клиническое ухудшение обусловлено прогрессированием ЛГ или сопутствующей патологией?; (3) функция ПЖ стабильная и достаточная?; и (4) настоящее состояние пациента соответствует хорошему долгосрочному прогнозу, т.е. состояние пациента соответствует критериям низкого риска (см. ниже)?

Чтобы ответить на эти вопросы, необходимо использовать разносторонний подход. В таблице 13 представлены основные параметры, которые наиболее часто используются в центрах ЛГ, но не все показатели необходимо оценивать на каждом визите. Основной перечень обследований должен включать оценку ФК и физической способности, т.е. Т6МХ или КПТ. Так же необходимо получить информацию о функции ПЖ, путем оценки уровня BNP/NT-proBNP или с помощью ЭхоКГ. Большинство предложенных параметров и пороговых значений основаны на мнении экспертов. Они могут представлять прогностическую информацию и могут использоваться для принятия решения о тактике ведения пациента, однако в индивидуальном порядке эти показатели необходимо применять с осторожностью. Указанные показатели смертности являются грубой оценкой и описывают параметры, преимущественно исследованные у пациентов с ИЛАГ. Не все показатели могут находиться в одной группе риска. Тщательное обследование индивидуально каждого пациента должно определять выбор лечения. Индивидуальные риски модифицируются в дальнейшем другими факторами, такими как скорость прогрессирования заболевания, наличие или отсутствие признаков правожелудочковой СН, синкопальных состояний и так же сопутствующей патологией, возрастом, полом, базовой терапией и подтипом ЛАГ.

Наконец, обследование пациентов с ЛАГ должно включать оценку сопутствующей патологии и осложнений заболевания. Необходимо регулярно регистрировать ЭКГ для обнаружения клинически значимых нарушений ритма, которые часто случаются в этой группе больных [33]. Иногда у пациентов с ЛАГ про-

грессирует гипоксемия, и они могут стать кандидатами для длительной кислородотерапии. Кроме того, низкое PaCO_2 ассоциировано с уменьшенным кровотоком в легких и имеет прогностическое значение [38]. Таким образом, газы капиллярной крови дают важную информацию и должны быть частью регулярного клинического обследования, хотя бы в случае клинического ухудшения. В качестве альтернативы можно использовать периферическую сатурацию крови кислородом, однако этот метод менее достоверный и не дает информации об уровне PaCO_2 . Рекомендованный объем лабораторных исследований (в дополнение к BNP/NT-proBNP) включает подсчет форменных элементов крови и определение международного нормализованного отношения (МНО) (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), а так же уровня натрия, калия, креатинина, мочевой кислоты, аспартат-аминотрансферазы (АСТ), аланин-аминотрансферазы (АЛТ) (у пациентов, получающих АРЭ) и билирубина в сыворотке крови. В дополнение следует оценивать концентрации тропонина, мочевины, тиреоидный статус, исключать железодефицитное состояние как минимум один раз в год или в любое время при клиническом ухудшении. В таблицах 14 и 15 представлены детальные рекомендации по оценке состояния пациента с ЛАГ в процессе наблюдения.

6.2.5. Определение статуса состояния пациента

На основании всестороннего обследования, описанного в предыдущем разделе, статус пациента может быть классифицирован как статус низкого риска, умеренного риска и высокого риска клинического ухудшения или смерти (табл. 13). Безусловно, существуют некоторые другие факторы, влияющие на проявление заболевания и прогноз и не зависящие от наличия ЛАГ терапии, такие как возраст, пол, основное и сопутствующие заболевания. Хотя достоверная оценка индивидуальных предикторов всегда трудна, годовая летальность пациентов, отнесенных к группе низкого риска, составляет <5%. В основном это пациенты, характеризующиеся отсутствием прогрессирования заболевания, I или II ФК ВОЗ с дистанцией прохождения в Т6МХ >440 м и отсутствием клинических признаков, соответствующих ПЖ дисфункции. Предполагаемая годовая летальность для группы умеренного риска составляет 5-10%. Эта группа представлена пациентами III ФК ВОЗ с умеренно сниженными физическими возможностями и признаками ПЖ дисфункции, но без ПЖ недостаточности. В группе высокого риска годовая летальность составляет >10%. Для этой группы пациентов характерен III или IV ФК ВОЗ с прогрессирующим течением заболевания и симптомами тяжелой ПЖ дисфункции или ПЖ недостаточности и вторичной дисфункции органов.

Таблица 13

Оценка риска у пациентов с ЛАГ

Детерминанты прогноза ^a (летальность в течение 1 года)	Низкий риск <5%	Умеренный риск 5-10%	Высокий риск >10%
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие синкопе ^b	Повторные синкопе ^c
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	Пиковое VO_2 >15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент <36	Пиковое VO_2 11-15 мл/мин/кг (35-65% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент 36-44,9	Пиковое VO_2 <11 мл/мин/кг (<35% от прогнозируемого) VE/VCO_2 эквивалент \geq 45
Концентрация NT-pro BNP в плазме крови	BNP <50 нг/л <300 нг/л	BNP 50-300 нг/л 300-1400 нг/л	BNP >300 нг/л >400 нг/л
Визуализирующие методы (эхокардиография, МРТ сердца)	Площадь ПП <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь ПП 18-26 см ² Перикардиального выпота нет или минимальный	Площадь ПП >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамика	ДПП <8 мм рт.ст. СИ \geq 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: ^a — большинство предложенных показателей и значений основаны на мнении экспертов. Они могут давать информацию о прогнозе и могут использоваться при выборе тактики лечения, следует аккуратно применять к отдельным пациентам. Следует отметить, что большинство данных параметров были изучены в основном у пациентов с ИЛАГ и приведенные выше значения показателей не обязательно подходят для всех остальных форм ЛАГ. Кроме того, применение утвержденных методов лечения и их влияние на данные показатели следует учитывать при расчете степени риска, ^b — редкие синкопе при пробуждении или тяжелых физических нагрузках, или редкие ортостатические синкопе у стабильных в остальном пациентов, ^c — повторяющиеся синкопе даже при минимальной или обычной физической активности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы, BNP — мозговой натрийуретический пептид, СИ — сердечный индекс, МРТ — магнитно-резонансная томография, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида В-типа, ПП — правое предсердие, ДПП — давление в ПП, SvO_2 — сатурация кислородом смешанной венозной крови, VE/VCO_2 — вентиляторный эквивалент образования диоксида углерода, VO_2 — потребление кислорода, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Таблица 14

Методы оценки и периодичность визитов пациентов с ЛАГ при проспективном наблюдении

	Исходно	Каждые 3-6 месяцев ^a	Каждые 6-12 месяцев ^a	Через 3-6 месяцев после изменения терапии ^a	В случае ухудшения
Клиническая оценка и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Т6ШХ/индекс одышки Борга	+	+	+	+	+
Кадиопульмональный тест	+		+		+ ^e
Эхокардиография	+		+	+	+
Стандартное лабораторное исследование ^b	+	+	+	+	+
Расширенное лабораторное исследование ^c	+		+		+
Газы крови ^d	+		+	+	+
КПКС	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

Примечание: ^a — интервалы визитов необходимо скорректированы в соответствии с потребностями пациента, ^b — стандартное лабораторное исследование включает клинический анализ крови, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), креатинин, натрий, калий, АСТ/АЛТ (у пациентов, принимающих бозентан), билирубин и BNP/NT-proBNP в сыворотке крови, ^c — расширенное лабораторное исследование включает определение ТТГ, тропонина, мочевой кислоты, оценку железодефицитного состояния (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферрина) и другие показатели согласно индивидуальным потребностям больного, ^d — газы крови определяют из артериальной или артериализованной капиллярной крови; можно заменить на оценку периферической сатурации кислородом у стабильных больных или при отсутствии возможности определения газов крови, ^e — следует обсуждать, ^f — в некоторых центрах КПКС проводится через регулярные интервалы в течение наблюдения.

Сокращения: АЛТ — аланин-аминотрансфераза, АСТ — аспартат-аминотрансфераза, BNP — мозговой натрийуретический пептид, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЭКГ — электрокардиограмма, БЭР — блокаторы эндотелиновых рецепторов, ФК — функциональный класс, МНО — международное нормализованное отношение, NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида В-типа, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ТТГ — тиреотропный гормон, Т6МХ — тест 6-минутной ходьбы.

Таблица 15

Рекомендации по оценке тяжести ЛАГ и клиническому ответу на терапию

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ, используя спектр данных, полученных при клиническом обследовании, нагрузочных тестов, биохимических маркеров, результатов эхокардиографии и исследования гемодинамики (табл. 13 и 14)	I	C	96, 97, 99
У стабильных пациентов рекомендуется проводить оценку состояния каждые 3-6 месяцев во время наблюдения (табл. 14)	I	C	98
Рекомендуется достижение/поддержание состояния пациента, соответствующего низкому риску летальности (табл. 13), что является адекватным клиническим ответом на терапию у пациентов с ЛАГ	I	C	96-99
Достижение/поддержание состояния пациента, соответствующего промежуточному риску летальности (табл. 13) следует считать неадекватным клиническим ответом на терапию у большинства пациентов с ЛАГ	Ila	C	96-99

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия.

Показатели, указанные в таблице 13, могут выглядеть непоследовательно, т.е. могут находиться в разных категориях риска. Выбор тактики лечения пациента должен основываться на комплексной оценке.

6.2.6. Цели лечения и стратегия наблюдения

Абсолютная цель лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса низкого риска (табл. 13), который обычно ассоциирован с хорошей толерантностью к физическим нагрузкам, хорошим качеством жизни, хорошей функцией ПЖ и низким риском летальности. Это означает, что при любой возможности следует добиваться или поддерживать состояние пациента на уровне II ФК ВОЗ. У большинства пациентов такой статус сопровождается практически нормальными или нормальными показателями Т6МХ. Было предложено несколько целевых значений дистанции прохождения в Т6МХ: >380 м, >440 м и >500 м [96, 99, 116-118, 144]. Эти значения взяты из результатов анализа выживаемости определенных выборок пациентов или мнения экспертов. В настоящих рекомендациях порог дистанции Т6МХ >440 м был предложен на 5 Мировом Симпозиуме по ЛГ [145], поскольку это значение было получено при изучении наибольшей популяции пациентов, исследованной до настоящего времени [99]. Тем не менее, необходимо обращать внимание на индивидуальные особенности и более низкие показатели приемлемые у пожилых пациентов или больных с сопутствующей патологией, тогда как для молодых пациентов дистанция >440 м может быть неудовлетворительной. Именно у этой категории пациентов следует регулярно выполнять КПТ, который дает более объективную информацию о физической работоспособности и производительности ПЖ.

Важно отметить, что описанные цели терапии не всегда реалистичны и могут быть недостижимы

Таблица 16

Рекомендации по общим мероприятиям

у больных с запущенным заболеванием, с тяжелой сопутствующей патологией или очень пожилых пациентов.

6.3. Лечение

За последнее десятилетие терапия ЛАГ стремительно развивается, становится комплексной и доказательно обоснованной [146-148]. Лечебный процесс у пациентов с ЛАГ нельзя считать простым назначением лекарственных препаратов. Он включает в себя комплексный подход, который состоит из первоначальной оценки тяжести заболевания и последующего ответа на терапию.

Настоящую стратегию лечения пациентов с ЛАГ можно разделить на три главных этапа [149]:

(1) Первый этап включает себя общие меры (физическая активность и реабилитационные программы, беременность, контрацепция и постменопаузальная гормонозаместительная терапия, плановые хирургические вмешательства, профилактика инфекций, психосоциальная поддержка, приверженность терапии, генетическое консультирование и путешествия), поддерживающая терапия (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислородотерапия, дигоксин), направление в референтные экспертные центры и проведение острого вазореактивного теста для определения показаний к хронической терапии БКК.

(2) Второй этап включает начальную терапию высокими дозами БКК пациентов с положительным ВРТ или одобренными для лечения ЛАГ препаратами у пациентов с отрицательным ВРТ согласно прогностическому риску (табл. 13) и уровню рекомендаций и доказательности для каждого отдельного препарата или комбинации лекарств.

(3) Третий этап связан с ответом на первоначальную лекарственную терапию, в случае неадекватного ответа целесообразно рассматривать комбинированную терапию одобренными препаратами или трансплантацию легких.

6.3.1. Общие рекомендации

Пациенты с ЛАГ нуждаются в благоразумном совете о каждодневной активности и в адаптации к неопределенности, связанной с серьезным хроническим угрожающим жизни заболеванием. Пациенты с ЛАГ обычно испытывают социальную изоляцию разной степени [150]. Поощрение пациентов и их семей вступать в группы поддержки пациентов может положительно влиять на притяжение заболевания, уверенность и внешний вид. Рекомендации по общим мероприятиям представлены в таблице 16.

6.3.1.1. Физическая активность и реабилитация

В рекомендациях 2009г по ведению пациентов с ЛГ советовали пациентам вести активны образ жизни, лимитирующийся симптомами заболевания

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Пациентам с ЛАГ рекомендуется избегать беременности	I	C	160, 161
Пациентам с ЛАГ рекомендуется иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции	I	C	
Психологическая поддержка рекомендуется пациентам с ЛАГ	I	C	168
Физические нагрузки под наблюдением медицинского персонала можно обсуждать у нетренированных пациентов, получающих лекарственную терапию	Ila	B	153-157
Следует обсуждать ингаляции O ₂ при авиAPERелете у пациентов III-IV ФК при напряжении O ₂ в артериальной крови <8 кПА (60 мм рт.ст.)	Ila	C	
При плановых оперативных вмешательствах при любой возможности следует отдавать предпочтение эпидуральной анестезии нежели общему наркозу	Ila	C	
Избыточная физическая активность, ведущая к дистресс-синдрому, не рекомендуется пациентам с ЛАГ	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: O₂ — кислород, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ФК — функциональный класс.

[151]. Пациентам рекомендовалось избегать избыточных физических нагрузок, которые ведут к неприятным симптомам, но при физической детренированности пациенты могут участвовать в контролируемых реабилитационных программах. Такой подход был сформирован на основании рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), в котором было продемонстрировано улучшение физических и функциональных возможностей и качества жизни у пациентов с ЛГ, участвующих в тренировочных программах по сравнению с не тренировавшейся группой контроля [152]. С того времени дополнительные неконтролируемые исследования, применявшие различные тренировочные модели, подтвердили эти результаты [153-157]. Опубликовано два РКИ, показавших достижение более высоких уровней физической активности, уменьшение выраженности утомляемости, улучшение Т6МХ, кардиореспираторных показателей и качества жизни среди тренировавшихся пациентов с ЛАГ по сравнению с контрольной группой, не участвовавшей в тренировках [158, 159]. Размер выборок пациентов во всех данных исследованиях достаточно маленький (варьирует от 19 до 183 пациентов) и все или начальные тренировки проводились под тщательным наблюдением и в некоторых случаях выполнялись в стационарных условиях.

Эта рекомендация ограничена нехваткой знаний относительно оптимального метода физической реабилитации, интенсивности и продолжительности тренировок. Кроме того, методология контроля, механизмы улучшения симптомов, физических и функциональных возможностей остаются неясными, как и возможный эффект на прогноз заболевания. Тренировочные программы с физической нагрузкой следует внедрять в центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых больных. Кроме того, пациенты должны получить медикаментозное лечение, соответствующее лучшим стандартам, находится в клинически стабильном состоянии перед включением в программу реабилитации.

6.3.1.2. Беременность, контрацепция и гормонозаместительная терапия в постменопаузальном периоде

Беременность по-прежнему ассоциирована со значительным уровнем летальности у пациентов с ЛАГ. Однако в последней публикации показано, что исход беременностей при ЛАГ улучшился, по крайней мере, в случае хорошо контролируемой ЛАГ, и в особенности у пациентов с долгосрочным ответом на терапию БКК [160]. За 3 года 13 центров, принимавших участие в исследовании, наблюдали 26 беременностей. Трое женщин (12%) умерли и у одной (4%) развилась ПЖ СН, явившаяся показанием к экстренной трансплантации комплекса сердце-легкие. Было зарегистрировано восемь абортов, два из которых спонтанные и шесть индуцированные. Шестнадцать беременностей (62%) завершились успешно, т.е. родились здоровые дети без осложнений. В исследовании, проведенном в пяти центрах США за период 1999–2009, было зарегистрировано 3 летальных исхода на 18 беременностей (17%) [161]. Эти данные нуждаются в подтверждении серией ширококомасштабных исследований, прежде чем общие рекомендации избегать беременность у всех пациентов с ЛАГ будут пересмотрены. Нет единства во мнении относительно наиболее подходящего метода контрацепции. Барьерные методы контрацепции безопасны для пациента, но имеют непредсказуемый эффект. Применение препаратов, содержащих только прогестерон, такие как медросипрогестерона ацетат и этоноргестрел, является эффективным способом контрацепции и позволяет обойти возможные проблемы, связанные с приемом эстрогенсодержащих препаратов, особенно ассоциированных со старыми поколениями мини-пилей [162]. Следует напомнить, что АРЭ бозентан может снижать эффективность пероральных контрацептивов. Внутриматочная спираль с высвобождающимся левоноргестрелом также является эффективным средством, но постановка спирали иногда сопровождается вазовагальной

реакцией, которую пациенты с тяжелой ЛАГ могут плохо переносить [162]. Можно использовать два метода контрацепции. При возникновении беременности следует информировать пациентку о высоком риске беременности и обсудить ее прерывание. Пациентки, принявшие решение о продолжении беременности, должны получать специфическую терапию. Следует запланировать родоразрешение и обсудить совместное ведение между акушерами и командой докторов, ведущих пациентов с ЛАГ [163, 164].

Остается неясным целесообразно ли рекомендовать гормонозаместительную терапию в постменопаузальном периоде пациенткам с ЛАГ. При непереносимости симптомов менопаузы может обсуждаться гормонозаместительная терапия в сочетании с приемом пероральных антикоагулянтов.

6.3.1.3. Плановые оперативные вмешательства

Считается, что плановые хирургические вмешательства у пациентов с ЛАГ имеют высокий риск. Остается неясным какой вид анестезии предпочтителен, однако эпидуральная анестезия возможно переносится легче нежели общий наркоз [165–167]. Пациенты, получающие пероральную терапию, могут быть временно переведены на внутривенное или ингаляционное введение препаратов до восстановления глотания и всасывания пероральных лекарств.

6.3.1.4. Профилактика инфекций

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая в 7% случаев является причиной смерти [34]. Несмотря на отсутствие контролируемых клинических исследований, рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка.

6.3.1.5. Психосоциальная поддержка

ЛГ оказывает существенное влияние на психологическое, социальное (включая финансовое), эмоциональное и душевное состояние пациентов и их семей [168]. Специалисты, ведущие пациентов с ЛГ, должны иметь навыки и знания для оценки и решения всех этих задач совместно с коллегами в соответствующих областях, особенно в тяжелых ситуациях, т.е. с привлечением психиатров, клинических психологов, работников социального обеспечения и поддержки. Группы поддержки пациентов могут играть важную роль, поэтому следует рекомендовать больным вступать в подобные объединения. ЛГ является заболеванием, которое может значительно сокращать продолжительность жизни. В дополнение к психологической и социальной поддержке необходимо заранее планировать организацию ухода за больными и направление пациентов к специалистам паллиативного ухода при необходимости.

Таблица 17

Рекомендации по поддерживающей терапии

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Терапия диуретиками показана у пациентов с ЛАГ при наличии признаков ПЖ недостаточности и задержки жидкости	I	C	178
Постоянная длительная терапия O ₂ рекомендуется у пациентов с ЛАГ при снижении напряжения O ₂ в крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) ^d	I	C	179
Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ вследствие приема анорексигенов	IIb	C	84, 171, 175-177
У пациентов с ЛАГШ можно обсуждать коррекцию анемии и/или железодефицитного состояния	IIb	C	184
Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, антагонистов рецептора ангиотензина-2, бета-блокаторов и ивабрадина не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, если эти препараты не показаны для лечения сопутствующих заболеваний (т.е. высокого артериального давления, ишемической болезни сердца или левожелудочковой сердечной недостаточности)	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — смотри также рекомендацию по ведению ЛАГ, ассоциированной с врожденными сердечными шунтами.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, O₂ — кислород, ПЖ — правый желудочек.

6.3.1.6. Приверженность терапии

Периодически необходимо проверять приверженность пациента терапии, поскольку лечение ЛАГ сложное и возможно спонтанное уменьшение объема терапии или ее изменение самим пациентом или врачами, не имеющими опыт в ведении больных с ЛГ.

6.3.1.7. Путешествия

Исследования с применением симуляции полета для определения потребности в кислородотерапии во время продолжительных авиаперелетов у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Известный физиологический эффект гипоксии предполагает, что применение кислорода во время полета следует обдумать у пациентов III и IV ФК ВОЗ и давлении кислорода в артериальной крови <8 кПа (60 мм рт.ст.) [169]. Скорость потока 2 л/мин поднимает давление кислорода во вдыхаемом воздухе до его содержания при дыхании на уровне моря. Аналогично следует избегать пребывания в высокогорье >1500-2000 м без кислородной поддержки. Пациентам рекомендуется путешествовать с письменной информацией о ЛАГ и контактной информацией о центре ЛГ, находящегося поблизости к месту путешествия.

6.3.1.8. Генетическое консультирование

Следует предлагать генетическое консультирование отобранным пациентам с ЛАГ (подробно в Разделе 5.1.12) [26]. В связи с влиянием на психологическое состояние, которое может быть обусловлено положительными или отрицательными результатами, генетическое тестирование и консультации следует проводить в соответствии с местными правилами в условиях мультидисциплинарного подхода с возможностью обращения к специалистам по ЛАГ, консультантов генетиков, психологов и медицинских сестер. Пациенты и члены семьи, относящиеся к группе риска, могут хотеть узнать о наличии мутаций у них с целью планирования семьи. В настоящее время существуют несколько репродуктивных возможностей для пар, являющихся носителями мутации *BMPR2*, оставаться бездетными, не делать пренатальное генетическое тестирование (репродуктивный шанс), пройти пренатальную или преимплантационную генетическую диагностику [170], использовать донорскую половую клетку или усыновить ребенка.

6.3.2. Поддерживающая терапия

Рекомендации по поддерживающей терапии даны в таблице 17.

6.3.2.1. Пероральные антикоагулянты

У пациентов с ИЛАГ при посмертном исследовании часто встречаются тромбозы сосудов [171]. Были описаны нарушения в свертывающей и фибринолитической системе крови [172-174]. Эти изменения

вместе с неспецифическими факторами риска венозных тромбозов, включая СН и иммобилизацию, представляют рациональное обоснование для применения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ. Доказательства в пользу применения пероральных антикоагулянтов ограничены данными о пациентах с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, обусловленной приемом анорексигенов, обычно основаны на ретроспективных исследованиях, выполненных в одном центре [84, 171]. Результаты, полученные из регистров и РКИ, представляются гетерогенными и неубедительными [175-177]. Потенциальная польза использования пероральных антикоагулянтов при АЛАГ остается еще менее ясной. Как правило при отсутствии противопоказаний, пациенты, находящиеся на длительной терапии внутривенными простаноидами, получают антикоагулянты частично вследствие дополнительного фактора риска тромбоза, обусловленного наличием катетера. Роль новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ не известна. Дополнительная информация о АЛАГ дана в отдельных главах.

6.3.2.2. Диуретики

Декомпенсированная ПЖ СН ведет к задержке жидкости, повышению ЦВД, венозному застою в печени, асциты и периферическим отекам. И хотя нет РКИ по применению диуретиков при ЛАГ, клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при использовании мочегонных у пациентов с перегрузкой жидкостью. Выбор диуретиков и дозирование может оставаться за врачом, ведущим пациентов с ЛАГ [178]. Добавление к терапии антагонистов альдостерона следует осуществлять одновременно с систематическим определением уровня электролитов в плазме крови. При использовании диуретиков важно мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови для того, чтобы избежать гипокалиемию и преренальную недостаточность, возникающую при снижении внутрисосудистого объема крови.

6.3.2.3. Кислородотерапия

Известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению ЛСС у пациентов с ЛАГ, однако нет рандомизированных исследований, которые бы подтверждали, что длительное использование кислорода является полезным. У большинства пациентов с ЛАГ, за исключением больных с ВПС и системно-легочными шунтами, отмечается легкая гипоксемия в артериальной крови в покое, если только они не имеют открытое овальное окно. Было показано, что ингаляции кислорода в ночное время не меняют естественное течение тяжелых форм синдрома Эйзенменгера [179]. Рекомендации могут основываться на данных о пациентах с ХОБЛ; когда давление кислорода в артериальной крови соответствует <8 кПа (60 мм рт.ст.; или $<91\%$ сатурации кислорода в артериальной крови) пациентам советуют пользоваться кислородом до достижения давления кислорода в артериальной крови >8 кПа [169]. Кислородотерапия в амбулаторных условиях может быть назначена в случае улучшения симптоматики и коррекции десатурации при физической нагрузке.

6.3.2.4. Дигоксин и другие сердечно-сосудистые препараты

Было показано, что дигоксин улучшает СВ в острых пробах, однако его эффективность при хроническом назначении не известна [180]. Дигоксин можно назначать для снижения частоты сердечных сокращений у пациентов с ЛАГ при развитии предсердных тахикардий.

Убедительные данные о пользе и безопасности ингибиторов ангиотензин превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов или ивабрадина у пациентов с ЛАГ отсутствуют.

6.3.2.5. Анемия и железodefицитное состояние

Дефицит железа часто встречается у пациентов с ЛАГ и был зарегистрирован у 43% пациентов

с ИЛАГ, 46% с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, и 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [181-183]. При всех данных нозологиях предварительные результаты исследований свидетельствуют, что железodefицитное состояние может быть связано со снижением толерантности к физической нагрузке и возможно с более высокой смертностью, независимо от наличия или тяжести анемии [181, 182, 184, 185]. Основываясь на этих данных, следует регулярно оценивать уровень железа у пациентов с ЛАГ и при обнаружении дефицита железа искать возможные причины. Пациентам с железodefицитным состоянием необходимо рекомендовать заместительную терапию препаратами железа. У пациентов с ЛАГ может быть нарушено всасывание железа при пероральном приеме, поэтому в некоторых исследованиях предлагалось предпочтительно внутривенное введение препаратов железа [181, 184, 186]. Однако не хватает контролируемых исследований.

6.3.3. Специфическая медикаментозная терапия

6.3.3.1. Блокаторы кальциевых каналов

Было неоднократно признано, что только незначительное количество пациентов с ИЛАГ, имеющих положительный ответ при остром тесте с вазодилататорами (табл. 11) во время проведения КПКС, хорошо отвечают на терапию БКК [84, 85]. В опубликованных исследованиях преимущественно применялись такие БКК, как нифедипин, дилтиазем, и амлодипин, с особым акцентом на нифедипин и дилтиазем [84, 85]. Выбор БКК основан на исходной частоте сердечных сокращений пациента, с предпочтением нифедипина или амлодипина при относительной брадикардии и дилтиазема при склонности к тахикардии. Суточная доза препаратов, эффективность при ИЛАГ которых была показана, достаточно высока и составляет: 120-240 мг для нифедипина, 24-720 мг для дилтиазема и до 20 мг для амлодипина. Начинать терапию рекомендуется с низкой дозы, т.е. 30 мг медленно высвобождающегося нифедипина два раза в день или 60 мг дилтиазема три раза в день (т.р.д.) или 2,5 мг амлодипина один раз в день, и в дальнейшем осторожно и постепенно увеличивать дозировку до максимально переносимой. Ограничивающими факторами в повышении дозы обычно являются системная гипотензия и отеки нижних конечностей. Пациентов с ИЛАГ, которые имеют соответствующие положительному вазореактивному ответу критерии и получают БКК, следует тщательно наблюдать и оценивать эффективность и безопасность, с полным обследованием через 3-4 месяца терапии, включая проведение КПКС.

Если у пациента отсутствует адекватный ответ на терапию, определяемый как достижение I или II ФК ВОЗ и значительное улучшение гемодинамических показателей (практически нормализация),

Таблица 18

Рекомендации по терапии БКК у пациентов с положительным ответом на острый ВРТ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Рекомендуется применение высоких доз БКК у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, имеющих положительный ответ на острый ВРТ	I	C	84, 85
Тщательное наблюдение с полным повторным обследованием через 3-4 месяца от начала терапии (включая КПКС) рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, получающих терапию высокими дозами БКК	I	C	84, 85
Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ, состояние которых соответствует I или II ФК (ВОЗ) со значительным улучшением гемодинамики (практически нормализацией)	I	C	84, 85
У пациентов, состояние которых соответствует III или IV ФК (ВОЗ) или если у пациентов не наблюдается значимого улучшения гемодинамики (практически нормализации) на фоне терапии высокими дозами БКК, рекомендуется начинать ЛАГ-специфическую терапию	I	C	84, 85
Высокие дозы БКК не показаны пациентам, у которых ВРТ не проводился или с отрицательным результатом ВРТ. Хотя стандартные дозы БКК назначаются по другим показаниям (например, феномен Рейно)	III	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БКК — блокатор кальциевых каналов, ВРТ — вазореактивный тест, ЛЛАГ — лекарственно индуцированная ЛАГ, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

то в таком случае следует вводить дополнительные препараты для лечения ЛАГ. В некоторых случаях требуется комбинация БКК и одобренных ЛАГ препаратов, потому как при попытке отмены БКК происходит дальнейшее клиническое ухудшение состояния. Пациентам, которым не выполнялся ВРТ, или больным с отрицательным тестом не следует назначать БКК из-за возможных тяжелых побочных эффектах (например, гипотензия, синкопе и ПЖ недостаточность) [187].

По всей видимости, вазореактивная чувствительность не является предиктором долгосрочного благоприятного ответа на терапию БКК у пациентов с ЛАГ при наличии СЗСТ, ВИЧ, порто-пульмональной ЛГ (ППЛГ) и ВОБЛ [188, 189].

Рекомендации по терапии БКК представлены в таблице 18. Для конкретно утвержденных доз препаратов, пожалуйста, обратитесь к обновленной официальной информации инструкции.

6.3.3.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

Активация системы эндотелина была обнаружена как в плазме, так и в ткани легких у пациентов с ЛАГ [190]. И хотя, остается не ясным является ли повышение уровня эндотелина-1 причиной или следствием ЛГ [191], эти данные поддерживают заметную роль системы эндотелина в патогенезе ЛАГ [192]. Эндотелин-1 приводит в действие вазоконстрикторные и митогенные эффекты, связываясь с двумя особыми изоформами рецепторов гладкомышечных клеток сосудов легких, эндотелиновыми рецепторами типа А и В. Характеристика РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов, взаимодействующих с путем эндотелина, представлена в Web таблице VIA.

Амбризентан

Амбризентан является АРЭ, который преимущественно связывается с эндотелиновым рецептором типа А. Амбризентан был изучен в пилотном исследовании [193] и двух крупных РКИ, продемонстрировавших эффективное влияние на симптоматику, физические возможности, гемодинамику и время до клинического ухудшения у пациентов с ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ и ВИЧ-инфекцией [194]. Доля патологических отклонений в биохимических показателях функции печени колеблется от 0,8 до 3%. В США ежемесячный контроль лабораторных показателей функции печени не является обязательным [195]. На фоне использования амбризентана увеличивалась распространенность периферических отеков.

Бозентан

Бозентан является пероральным активным антагонистом эндотелиновых рецепторов А и В типа и первой синтезированной молекулой этого класса. Бозентан был исследован при ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с СЗСТ, и синдроме Эйзенменгера)

в шести РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS 2), которые продемонстрировали улучшение толерантности к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамики, ЭхоКГ и доплерографических показателей и увеличение времени до клинического ухудшения [196-200]. Повышение концентрации печеночных аминотрансфераз регистрировалось приблизительно у 10% пациентов, было дозозависимым и обратимым после снижения дозы или отмены препарата. В связи с этим, пациентам, получающим бозентан, следует рекомендовать ежемесячный контроль лабораторных показателей функции печени.

Мацитентан

АРЭ мацитентан был изучен в управляемом событиях РКИ [201]: 742 пациента с ЛАГ получали маци-

тентан в дозах 3 или 10 мг по сравнению с группой плацебо в среднем в течение 100 недель. В качестве первичной конечной точки было взято время от начала терапии до первого случая комбинированной конечной точки, такой как смерть, предсердная септотомия, пересадка легких, инициация терапии простаноидами с внутривенным или подкожным путем введения или ухудшение течения ЛАГ. На фоне терапии мацитентаном значительно уменьшалась частота достижения комбинированной конечной точки заболеваемости и летальности среди пациентов с ЛАГ и также увеличивались физические возможности. Положительные эффекты наблюдались как среди пациентов, не получавших до включения никакой терапии, так и тех, кто уже принимал ЛАГ-специфические препараты. Не было зарегистрировано случаев гепатотоксичности, однако снижение уровня гемоглобина ≤ 8 г/дл отмечалось у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана.

6.3.3.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы

Ингибирование циклического гуанозин монофосфата (цГМФ) путем деградации энзима фосфодиэстеразы 5 типа приводит к вазодилатации через путь ОА/цГМФ в местах экспрессии данного фермента. Поскольку сосуды легких имеют значительное количество фосфодиэстеразы 5 типа, потенциальная клиническая польза ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5) была исследована у больных с ЛАГ. Кроме того, ИФДЭ-5 показывают антипролиферативные эффекты [202, 203]. Все три препарата ИФДЭ-5, одобренные для лечения эректильной дисфункции, силденафил, тадалафил и варденафил, вызывают значительную вазодилатацию сосудов легких с максимальным эффектом, наблюдаемым через 60, 75-90 и 40-45 минут, соответственно [204]. Характеристика РКИ, в которых использовали ЛАГ-специфические препараты, взаимодействующие с путем ОА (стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), ФДЭ-5) представлены в Web таблице VIВ.

Силденафил

Силденафил пероральный препарат, мощно и селективно блокирующий фосфодиэстеразу 5 типа. Четыре РКИ с участием пациентов с ЛАГ, получавших силденафил, подтвердили благоприятные результаты на физические возможности, симптоматику и/или гемодинамику [205-208]. В РКИ, оценивающим эффект добавления силденафила к эпопростенолу, после 12 недель терапии было зарегистрировано улучшение результатов ТбМХ и увеличение времени до клинического ухудшения. Известно, что в этом исследовании семеро пациентов умерли, и все они были в группе, получавшей плацебо [209]. К применению одобрена доза силденафила 20 мг т.р.д. Большинство побочных эффектов силденафила легкой степени

или умеренной и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, носовое кровотечение). Опираясь на данные фармакокинетики, была предложена внутривенная лекарственная форма силденафила [210] в качестве “моста” для пациентов с ЛАГ, которые длительное время находились на пероральной терапии и временно не могут глотать таблетки.

Тадалафил

Тадалафил является селективным ИФДЭ-5 типа, который принимается один раз в день. РКИ при участии 406 пациентов с ЛАГ (53% на исходной терапии бозентаном), получавших тадалафил в дозе 2,5, 10 и 20 мг/сут., показало благоприятные эффекты на толерантность к физической нагрузке, симптоматику, гемодинамику и время до клинического ухудшения на фоне максимальной дозировки [211]. Профиль побочных эффектов был сходным с силденафилом.

Варденафил

Варденафил также относится к группе ИФДЭ-5 типа и принимается два раза в день. В РКИ с 66 пациентами с ЛАГ, не получавшими никакой ЛАГ-специфической терапии до включения в исследование, было достигнуто улучшение физических возможностей, гемодинамики и увеличение времени до клинического ухудшения на фоне терапии варденафилом в дозе 5 мг два раза в день [212]. Профиль побочных эффектов был сходным с силденафилом.

Риосигуат

Тогда как ИФДЭ-5 типа, такие как силденафил, тадалафил и варденафил, усиливают путь ОА-цГМФ путем замедления деградации цГМФ, стимуляторы рГЦ увеличивают продукцию цГМФ [213]. Более того, доклинические исследования с использованием стимуляторов рГЦ на разных животных моделях показали антипролиферативные и антиремоделирующие свойства этого препарата.

РКИ [214] с участием 443 пациентов с ЛАГ (44% и 6% на исходной терапии АРЭ или простаноидами, соответственно), получавших риосигуат до 2,5 мг т.р.д., продемонстрировало положительные эффекты на физические возможности, гемодинамику, ФК ВОЗ и время до клинического ухудшения. Увеличение физических возможностей так же отмечалось и у пациентов, получавших исходно специфическую терапию ЛАГ. Наиболее частым серьезным побочным эффектом в группе плацебо и группе больных, получавших 2,5 мг риосигуата т.р.д., был синкопе (4% и 1%, соответственно). Сочетание риосигуата и ИФДЭ-5 типа противопоказано вследствие гипотензии и других значимых побочных эффектов, зарегистрированных в открытой базе РКИ [215].

6.3.3.4. Аналоги простациклина и агонисты рецепторов простациклина

Простациклин преимущественно синтезируется эндотелиальными клетками и обладает мощными

вазодилатирующим действием на все сосудистые бассейны. Это вещество является самым сильным эндогенным ингибитором агрегации тромбоцитов и также, вероятно, обладает цитопротективной и антипролиферативной активностью [216]. У пациентов с ЛАГ отмечается нарушение регуляции метаболического пути простаглицина, что было оценено по снижению экспрессии простаглицин-синтазы в ЛА и уровню метаболитов простаглицина в моче [217]. Клиническое применение простаглицлинов у пациентов с ЛАГ было продолжено после синтеза стабильных аналогов, обладающих другими фармакокинетическими свойствами, но разделяющих качественно схожие фармакодинамические эффекты. Характеристика РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов, взаимодействующих с путем простаглицина (простаглицины и агонисты рецепторов простаглицина IP) представлены в Web таблице VIС.

Берапрост

Берапрост является первым химически стабильным пероральным аналогом простаглицина. РКИ [218], проведенное в Европе, и второе РКИ в США [219] продемонстрировали улучшение переносимости физической нагрузки, которое сохранялось до 3-6 месяцев. Не было отмечено улучшения показателей гемодинамики или долгосрочного исхода. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, ощущение приливов, боль в области челюсти и диарея.

Эпопростенол

Эпопростенол (синтетический простаглицин) имеет короткий период полураспада (3-5 мин) и сохраняет стабильность при комнатной температуре только в течение 8 часов; препарат необходимо охлаждать и для его использования требуется установка постоянной инфузионной помпы и катетера туннельного типа. Эффективность постоянного внутривенного введения эпопростенола была изучена в трех "слепых" РКИ у пациентов III и IV ФК ВОЗ с ИЛАГ [220, 221] и ЛАГ, ассоциированной со склеродермическим спектром заболеваний [222]. Эпопростенол улучшает симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам и гемодинамику при обеих нозологиях ЛАГ, и это является единственным лечением, которое снижает летальность при ИЛАГ по данным одного РКИ [221]. Мета-анализ общей смертности в трех РКИ [220-222] с применением эпопростенола показал снижение риска летального исхода на 70%. Долгосрочное сохранение эффективности было продемонстрировано [96, 107] у пациентов с ИЛАГ и АЛАГ [223-225], и у больных с неоперабельной ХТЭЛГ [226].

Терапию эпопростенолом начинают с дозировки 2-4 нг/кг/мин, с повышением дозы, которое лимитируется побочными эффектами (приливы, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная дозировка

варьирует у пациентов индивидуально, в большинстве случаев в пределах 20-40 нг/кг/мин [96, 107].

Серьезные побочные действия связаны с системой доставки и включают дисфункцию помпы, инфекционные осложнения в месте введения препарата, обструкцию катетера и сепсис. Были предложены рекомендации по профилактике инфекций, ассоциированных с наличием центрального венозного катетера [227]. Следует избегать внезапного прекращения инфузии эпопростенола, так как у некоторых больных это может привести к кризу ЛГ с клиникой ухудшения и даже смерти. Термостабильная лекарственная форма эпопростенола также доступна, она обычно не требует охлаждающих пакетов и сохраняет стабильность более 8-12 часов [228].

Илопрост

Илопрост является химически стабильным аналогом простаглицина, который доступен в виде инфузии для внутривенного введения, перорального использования и аэрозоли. Ингаляционная форма илопроста была исследована в одном РКИ, в котором повторяющиеся ингаляции илопроста (от шести до девяти в день, 2,5-5 мкг на одну ингаляцию, в среднем 30 мкг/сут.) сравнивались с ингаляцией плацебо у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [229]. В исследовании было зарегистрировано повышение физических возможностей и улучшение симптоматики, ЛСС и клинических событий у включенных больных. Во втором РКИ с участием 60 пациентов, уже получавших терапию бозентаном, отмечалось повышение толерантности к физической нагрузке ($p < 0,051$) у пациентов, рандомизированных в группу добавления к исходной терапии ингаляций илопроста по сравнению с группой плацебо [230]. Другое похожее исследование было досрочно остановлено из-за отсутствия положительных эффектов [231]. В целом пациенты хорошо переносят ингаляции илопроста с наиболее частыми побочными эффектами в виде приливов и боли в нижней челюсти. Длительное внутривенное введение илопроста сопоставимо по эффективности с эпопростенолом по данным исследований на небольших группах пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [232]. Эффекты перорального использования илопроста не были оценены у пациентов с ЛАГ.

Трепростинил

Трепростинил является трициклическим бензидиновым аналогом эпопростенола с достаточно стабильной химической структурой, чтобы использоваться при комнатной температуре. Эти характеристики позволяют назначать препарат внутривенно и подкожно. При подкожном использовании трепростинил можно вводить с помощью микроинфузионной помпы или маленького подкожного катетера. Эффекты трепростинила были изучены в РКИ и характеризовались улучшением физических способностей, гемодинамики и симптоматики [233].

Наибольшее улучшение толерантности к физическим нагрузкам наблюдалось у исходно более тяжелых пациентов и больных, которые переносили дозировку препарата на уровне наибольшего квартиля (>13,8 нг/кг/мин). Боль в месте инфузии была наиболее частым побочным эффектом трепростинила, которая приводила к прекращению лечения в 8% случаев и ограничивала повышение дозировки у такой же пропорции больных [233]. Подкожное введение трепростинила начинали в дозе 1-2 нг/кг/мин со скоростью повышения дозировки, лимитируемой побочными эффектами (боль в месте введения, приливы, головная боль). Оптимальная дозировка индивидуальна для каждого пациента, но в большинстве случаев варьирует между 20 и 80 нг/кг/мин. Было выполнено РКИ с применением внутривенного трепростинила у пациентов с ЛАГ, но включение в это исследование было прекращено из-за соображений безопасности после того, как 45 (36%) от запланированных 126 больных были рандомизированы [234]. Результаты исследования, полученные на основании данных 31 выживших (25%) после фазы рандомизации (23 пациентов получали активный препарат и 8 плацебо) сочли ненадежными. Дозировка трепростинила превышает дозировку внутривенного эпопростенола в два-три раза [235, 236].

В РКИ с использованием ингаляционной формы трепростинила у пациентов с ЛАГ, находящихся на базовой терапии бозентаном или силденафилом, было продемонстрировано увеличение дистанции прохождения в Т6МХ на 20 м на фоне максимальной дозировки и на 12 м на фоне самой низкой дозы препарата, снижение уровня NT-proBNP и улучшение качества жизни [237].

Пероральное применение трепростинила было изучено в двух РКИ у пациентов с ЛАГ, получавших исходно бозентан и/или силденафил, и в обоих исследованиях первичная конечная точка, Т6МХ не достигла статистической значимости [238, 239]. В дополнительном РКИ у пациентов, не получавших ЛАГ-специфическую терапию, отмечалось увеличение дистанции прохождения в Т6МХ на 26 м на фоне максимальной дозировки и на 17 м на фоне наименьшей дозы препарата [240].

Селексипаг

Селексипаг является пероральным селективным агонистом IP рецепторов простаглицина. Хотя селексипаг и его метаболиты имеют схожие механизмы действия с эндогенным простаглицлином (агонизм IP рецепторам), они химически отличаются от простаглицлина, обладая другими фармакологическими свойствами. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ

Таблица 19

**Рекомендации по эффективности монотерапии ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).
Последовательность определяется фармакологической группой, рейтингом и по алфавиту**

Терапия ФК II ВОЗ	Класс рекомендаций ^a — уровень доказательности ^b						Ссылки ^c		
	ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ						
Блокаторы кальциевых каналов	I	C ^d	I	C ^d	-	-	84, 85		
АРЭ	Амбризентан	I	A	I	A	IIb	C	194	
	Бозентан	I	A	I	A	IIb	C	196-200	
	Мацитентан ^e	I	B	I	B	IIb	C	201	
Ингибиторы ФДЭ-5	Силденафил	I	A	I	A	IIb	C	205-208	
	Тадалафил	I	B	I	B	IIb	C	211	
	Варденафил ^g	IIb	B	IIb	B	IIb	C	212	
Стимуляторы Гц	Риоцигуат	I	B	I	B	IIb	C	214	
Аналоги PGI ₂	Эпопростенол	Внутривенный ^g	-	-	I	A	I	A	220-222
	Илопрост	Ингаляционный	-	-	I	B	IIb	C	229-231
		Внутривенный ^g	-	-	IIa	C	IIb	C	232
	Трепростинил	Подкожный	-	-	I	B	IIb	C	233
		Ингаляционный ^g	-	-	I	B	IIb	C	237
		Внутривенный ^f	-	-	IIa	C	IIb	C	234
	Пероральный ^g	-	-	IIb	B	-	-	238-240	
Берапрост ^g	-	-	IIb	B	-	-	-	218	
Агонисты рецепторов IP	Селексипаг (пероральный) ^g	I	B	I	B	-	-	241, 248	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — только у пациентов с положительным ответом на острый вазореактивный тест — класс I, для идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ вследствие приема лекарств; класс IIa, для состояний ассоциированных с ЛАГ, ^e — время до клинического ухудшения является первичной конечной точкой РКИ или препараты, на фоне терапии которыми было продемонстрировано снижение смертности от всех причин, ^f — у пациентов, которые не переносят подкожное введение препарата, ^g — данный препарат не одобрен ЕМА на время публикации данных рекомендаций.

Сокращения: ЕМА — Европейское медицинское агентство, АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, РКИ — рандомизированные клинические исследования, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

(находящихся на стабильной терапии АРЭ и/или ИФДЭ-5 типа) регистрировалось снижение ЛСС спустя 17 недель терапии селексипагом [241]. В третьей фазе РКИ, управляемого наступлением событий, и включавшем 1156 пациентов [248], монотерапия селексипагом или добавление селексипага к моно- или комбинированной терапии АРЭ и/или ИФДЭ-5 типа снижала на 40% (отношение рисков 0,60, $p < 0,001$) комбинированную заболеваемость и конечную точку, летальность (включая смертность от всех причин, госпитализацию в связи с ухудшением течения ЛАГ, ухудшение течения ЛАГ, потребовавшее трансплантации легких или предсердной септотомии, начала парентеральной терапии простаноидами или постоянной кислородотерапии из-за ухудшения течения ЛАГ и прогрессирования заболевания). Рекомендации об эффективности монотерапии ЛАГ-специфическими препаратами представлены в таблице 19.

6.3.3.5. Экспериментальные препараты и стратегии

Несмотря на прогресс в лечении ЛАГ функциональное ограничение и выживаемость пациентов остаются неудовлетворительными. Хорошо известны три пути, которые вносят вклад в патогенез ЛАГ: путь эндотелина, ОА и простациклина. Препараты, влияющие на эти пути, такие как АРЭ, ИФДЭ-5 типа и простаноиды, хорошо изучены в клинической практике. С целью улучшения симптоматики и прогноза осуществляется поиск дополнительных терапевтических стратегий, которые бы воздействовали на иные патобиологические изменения. Неудовлетворительные результаты были получены при исследовании трех путей с использованием следующих препаратов: вазоактивный интестинальный пептид в ингаляционной форме, ингибиторы тирозинкиназы (ингибиторы фактора роста, высвобождающегося из тромбоцитов) и антагонисты серотонина. На ранней стадии разработки находятся следующие вещества: ингибиторы ρ -киназы, ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста, ингибиторы ангиопоэтина-1 и ингибиторы эластазы. Стратегии генной терапии тестируются на животных моделях. Доказана эффективность клеточной терапии в монокроталиновой модели ЛАГ у крыс и в настоящее время проводится доказательство правильности концепции и поиск дозы у пациентов с ЛАГ. Благоприятный эффект был получен в результате денервации ЛА с помощью катетерной радиочастотной абляции в противоречивом исследовании [242, 243].

6.3.4. Комбинированная терапия

Комбинированная терапия с одновременным использованием двух и более препаратов из разных классов успешно применяется при лечении системной артериальной гипертензии и СН. Эта стратегия привлекательна и для ведения пациентов с ЛАГ,

поскольку три различных сигнальных пути, вовлеченных, как известно, в патогенез заболевания, могут быть мишенями для специфических препаратов: путь простациклина (простаноиды), путь эндотелина (АЭР) и путь ОА (ИФДЭ-5 типа и стимулятор рГЦ).

Растет опыт применения комбинированной терапии и недавно был опубликован мета-анализ шести РКИ, посвященный изучению комбинированной терапии у 858 пациентов [244] по сравнению с контрольной группой. На фоне комбинированной терапии снижался риск клинического ухудшения (относительный риск (ОР) 0,48 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,26, 0,91), $p = 0,023$), увеличивалась дистанция прохождения в ТБМХ на 22 м и снижалось среднее ДЛА, ДПП и ЛСС. Частота серьезных нежелательных явлений была схожей в двух группах (ОР 1,17 (95% ДИ 0,40, 3,42), $p = 0,77$). Снижение смертности от всех причин не было статистически значимым. Тем не менее, частота летальных исходов в РКИ с применением ЛАГ-специфических препаратов относительно низкая и для достижения статистической значимости может потребоваться выборка, состоящая из нескольких тысяч пациентов [244].

Комбинированное лечение может быть назначено последовательно или вначале (авансом).

Наиболее распространенным подходом в РКИ и клинической практике является последовательная комбинированная терапия: от монотерапии переходят к добавлению второго, а затем и третьего препарата при отсутствии неадекватных клинических результатов или ухудшении. Следует использовать структурированный план для оценки клинических результатов при осуществлении, так называемой, целевой терапии, лечебной стратегии, использующей известные прогностические маркеры в качестве целей терапии. Терапия считается адекватной, если достигнуты цели. Ключевое отличие целевой терапии от неструктурированного подхода в том, что пациенты, достигнувшие стабильного состояния или даже незначительного улучшения, могут получать дополнительную терапию, если цели лечения не достигнуты. В стратегии целевого лечения используются разные цели, включая ФК ВОЗ I и II, нормализация СИ в покое и/или концентрации NT-проBNP в плазме крови. Результаты недавнего исследования подтверждают лучший прогноз у пациентов, достигающих эти цели, по сравнению с менее успешными больными [97].

Рекомендации и доказательство использования специфических препаратов исходно в комбинации и последовательной комбинированной терапии ЛАГ согласно ФК ВОЗ приведены в таблице 20 и таблице 21, соответственно.

Обоснование изначальной или заблаговременной комбинированной терапии основывается на известной летальности при ЛАГ, которая напоминает смерт-

Таблица 20

**Рекомендации по эффективности начальной комбинированной лекарственной терапии ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).
Последовательность препаратов представлена по рейтингу**

Терапия	Класс рекомендации ^a — уровень доказательности ^b						Ссылки ^c
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ		
	I	B	I	B	IIb	C	
Амбризентан + тадалафил ^d	I	B	I	B	IIb	C	247
Другой БЭР + ИФДЭ-5	IIa	C	IIa	C	IIb	C	
Бозентан + силденафил + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	246
Бозентан + в/в эпопростенол	-	-	IIa	C	IIa	C	198, 245
Другой АРЭ или ИФДЭ-5 + п/к трепростинил			IIb	C	IIb	C	
Другой АРЭ или ИФДЭ-5 + другой в/в аналог простациклина			IIb	C	IIb	C	

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности. ^d — время до клинической неудачи определено в качестве первичной конечной точки РКИ или препараты, применение которых продемонстрировало снижение летальности от всех причин (установлено в результате проспективного исследования).

Сокращения: АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, в/в — внутривенный, ИФДЭ-5 типа — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, п/к — подкожный, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ность при многих злокачественных новообразованиях, а также факте о том, что при лечении злокачественных опухолей и критических состояний (СН, злокачественное течение артериальной гипертензии) не применяется пошаговый подход, а напротив, используется упреждающая комбинированная терапия. Опыт применения исходной комбинированной терапии был опробован в небольшом РКИ BREATHE-2 (Web табл. VID), которое не показало какой-либо значимой разницы между пациентами, получавшими комбинацию эпопростенола и бозентана, и больными, находящимися на терапии только эпопростенолом [198]. В недавно завершившемся исследовании проводилось сравнение эффекта монотерапии эпопростенолом у подобранной исторической контрольной группы с результатами исходно комбинированной терапии эпопростенола и бозентана у 23 пациентов, не получавших до этого никакой ЛАГ-специфической терапии [245]. В этом исследовании было продемонстрировано статистически достоверное снижение ЛСС в группе с исходно комбинированной терапией, однако, гемодинамический эффект не преобразовался в статистически достоверную разницу в выживаемости или выживаемости при отсутствии необходимости в трансплантации. Пилотное исследование исходной трехкомпонентной комбинированной терапии у 19 пациентов III и IV ФК

Таблица 21

**Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной лекарственной терапии для ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ).
Последовательность определена рейтингом и алфавитным порядком**

Терапия	Класс рекомендации ^a — уровень доказательности ^b						Ссылки ^c
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ		
	I	B	I	B	IIa	C	
Мацитентан в дополнение к силденафилу ^d	I	B	I	B	IIa	C	201
Риоцигуат в дополнение к бозентану	I	B	I	B	IIa	C	214
Селексипаг ^e в дополнение к АРЭ и/или ИФДЭ-5 ^d	I	B	I	B	IIa	C	241, 248
Силденафил в дополнение к эпопростенолу	-	-	I	B	IIa	B	209
Трепростинил ингаляционный в дополнение к силденафилу или бозентану	IIa	B	IIa	B	IIa	C	237
Илопрост ингаляционный в дополнение к бозентану	IIb	B	IIb	B	IIb	C	230, 231
Тадалафил в дополнение к бозентану	IIa	C	IIa	C	IIa	C	211
Амбризентан в дополнение к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	249
Бозентан в дополнение к эпопростенолу	-	-	IIb	C	IIb	C	250
Бозентан в дополнение к силденафилу	IIb	C	IIb	C	IIb	C	251, 252
Силденафил в дополнение к бозентану	IIb	C	IIb	C	IIb	C	252
Другие двойные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Другие тройные комбинации	IIb	C	IIb	C	IIb	C	-
Риоцигуат в дополнение к силденафилу или другому ИФДЭ-5	III	B	III	B	III	B	215

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — время до клинического ухудшения определено в качестве первичной конечной точки РКИ или препараты, применение которых продемонстрировало снижение летальности от всех причин (установлено в результате проспективного исследования), ^e — данный препарат не одобрен ЕМА на время публикации данных рекомендаций.

Сокращения: ЕМА — Европейское медицинское агентство, АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

ВОЗ показало предварительные данные о долгосрочной пользе упреждающей комбинированной терапии с применением трех препаратов у пациентов с тяжелой ЛАГ [246]. В недавнем многоцентровом многонациональном слепом плацебо-контролируемом исследовании (Web табл. VID) сравнивали монотерапию

тадалафилом в качестве препарата первой линии или монотерапию амбризентаном с упреждающей комбинированной терапией тадалафила и амбризентана у первичных пациентов с ЛАГ II и III ФК [247]. Первичной конечной точкой была определена совокупность нежелательных событий (включая смерть, госпитализацию, прогрессирование ЛАГ и неудовлетворительный клинический статус). Исследование было успешным со снижением на 50% событий в группе комбинированной терапии. В дополнение было отмечено увеличение толерантности к физической нагрузке, частоте удовлетворительно клинического ответа на терапию и снижение концентрации NT-proBNP в плазме крови [247].

6.3.5. Лекарственные взаимодействия

Значимые лекарственные взаимодействия с ЛАГ-специфическими препаратами указаны в Web таблице VII. В данной таблице отражены важные известные взаимодействия препаратов, но в нее не включены теоретические неисследованные взаимодействия, которые могут быть клинически значимыми. Кроме того, необходимо ознакомиться с обновленной официальной инструкцией к применению каждого препарата.

Бозентан является индуктором изоэнзимов CYP3A4 и CYP2C9 цитохрома P450. Плазменные концентрации лекарств, метаболизирующихся этими изоэнзимами, будут снижены при совместном назначении с бозентаном. Бозентан также метаболизируется этими энзимами, поэтому их ингибирование может привести к повышению концентрации бозентана в плазме. В дополнение к взаимодействиям, представленным в Web таблице VII, комбинация мощного ингибитора CYP3A4 (кетоназола, ритонавира) и/или ингибитора CYP2C9 (т.е. амиодарона, флуконазола) с бозентаном противопоказана, поскольку может вызвать значительное повышение уровня бозентана в плазме крови. Теоретически возможно взаимодействие с итраконазолом, такролимусом, сиролимусом, карбамазепином, фенитоином, фенобарбитоном, дапсоном и зверобоем.

Силденафил метаболизируется изоэнзимами CYP3A4 (главный путь) и CYP2C9 (второстепенный путь) цитохрома P450. Биодоступность силденафила повышается, а выведение снижается при совместном использовании с CYP3A4 субстратами и ингибиторами и CYP2C9 субстратами в сочетании с бета-адреноблокаторами. Индукторы CYP3A4, такие как карбамазепин, рифампицин и зверобой могут приводить к значительному уменьшению уровню силденафила. Концентрация силденафила умеренно повышается при употреблении свежего сока грейпфрута, который является слабым ингибитором CYP3A4. Необходимо быть внимательными при совместном назначении ЛАГ-специфической терапии и антигипертензивных

препаратов, таких как бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и т.д., чтобы избежать избыточной системной гипотензии.

6.3.6. Баллонная предсердная септотомия

Создание внутрисердечного право-левого шунта может разгрузить правые камеры сердца и увеличить преднагрузку ЛЖ и МОК [253, 254]. Кроме того, эта процедура улучшает системный транспорт кислорода несмотря на десатурацию артериальной крови [253] и снижает гиперреактивность симпатической нервной системы. Рекомендуется техника дозированной баллонной дилатации при предсердной септотомии, которая дает эквивалентное улучшение гемодинамики и симптоматики и имеет более низкий риск по сравнению с оригинальной техникой нанесения разреза. Остальные методики считаются экспериментальными [255].

Тщательная стратификация риска обеспечивает низкую летальность. Следует избегать выполнения баллонной предсердной септотомии (БПС) у крайне тяжелых пациентов, исходно имеющих среднее ДПП >20 мм рт.ст. и сатурацию O₂ в покое <85%. Пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию, которая может включать предварительную подготовку с применением внутривенных инотропных препаратов до принятия решения о выполнении БПС. В опубликованных работах говорится о пользе БПС у пациентов с IV ФК ВОЗ с ПЖ СН рефрактерной к медикаментозной терапии или с тяжелыми синкопальными состояниями [253, 254]. БПС может обсуждаться у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации с неудовлетворительным клиническим ответом на максимальную медикаментозную терапию или при недоступности лекарственного лечения. Проведенные исследования демонстрируют увеличение СИ и снижение ДПП в сочетании с улучшением результатов Т6МХ [253, 254]. Влияние БПС на долгосрочную выживаемость не было изучено в РКИ [253, 254]. БПС следует относить к паллиативной процедуре или “мостом” к последующей трансплантации, она должна проводиться только в центрах, имеющих опыт выполнения БПС [256]. Поскольку БПС выполняется крайне редко, то она не включена в алгоритм лечения (рис. 2).

6.3.7. Декомпенсированная правожелудочковая СН

6.3.7.1. Лечение в отделении интенсивной терапии

Пациентам с ЛГ может потребоваться лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) по поводу сопутствующей патологии (включая большие хирургические вмешательства), ПЖ недостаточности или обоих состояний. По данным из Франции смертность пациентов с ЛАГ, госпитализированных в ОИТ, достигала 41% [257], подчеркивая неблагоприятный прогноз. Поэтому, пациенты с ЛАГ, нуждающиеся

в лечении в ОИТ, должны наблюдаться в специализированных центрах условиях всякий раз при любой возможности. Базовый мониторинг включает наблюдение за витальными функциями (частота сердечных сокращений, артериальное давление, температура тела и сатурация O₂), диурез, центральное венозное давление, сатурация O₂ венозной крови из центральной вены и уровень лактата крови. Сочетание низкой центральной венозной сатурации O₂ (<60%) с растущей концентрацией лактата и низким или отсутствием диуреза свидетельствует о надвигающейся ПЖ СН. При определенных обстоятельствах может потребоваться катетеризация правых камер сердца для тщательного мониторинга гемодинамики. Основные принципы ведения пациентов с ЛГ и ПЖ недо-

статочностью в ОИТ включают в себя коррекцию триггерных факторов (таких как анемия, нарушения ритма, инфекции или сопутствующая патология), оптимизация водного баланса (обычно с помощью внутривенного введения диуретиков), уменьшение постнагрузки ПЖ (обычно с помощью парантерального введения аналогов простаглицлина, но иногда так же с применением других ЛАГ-специфических препаратов), улучшение МОК инотропами (добутина является предпочитаемым инотропом для лечения ПЖ недостаточности) и поддержание системного артериального давления вазопрессорами при необходимости [258-260]. Следует избегать интубации пациентов с ПЖ недостаточностью, т.к. она часто заканчивается гемодинамическим коллапсом.

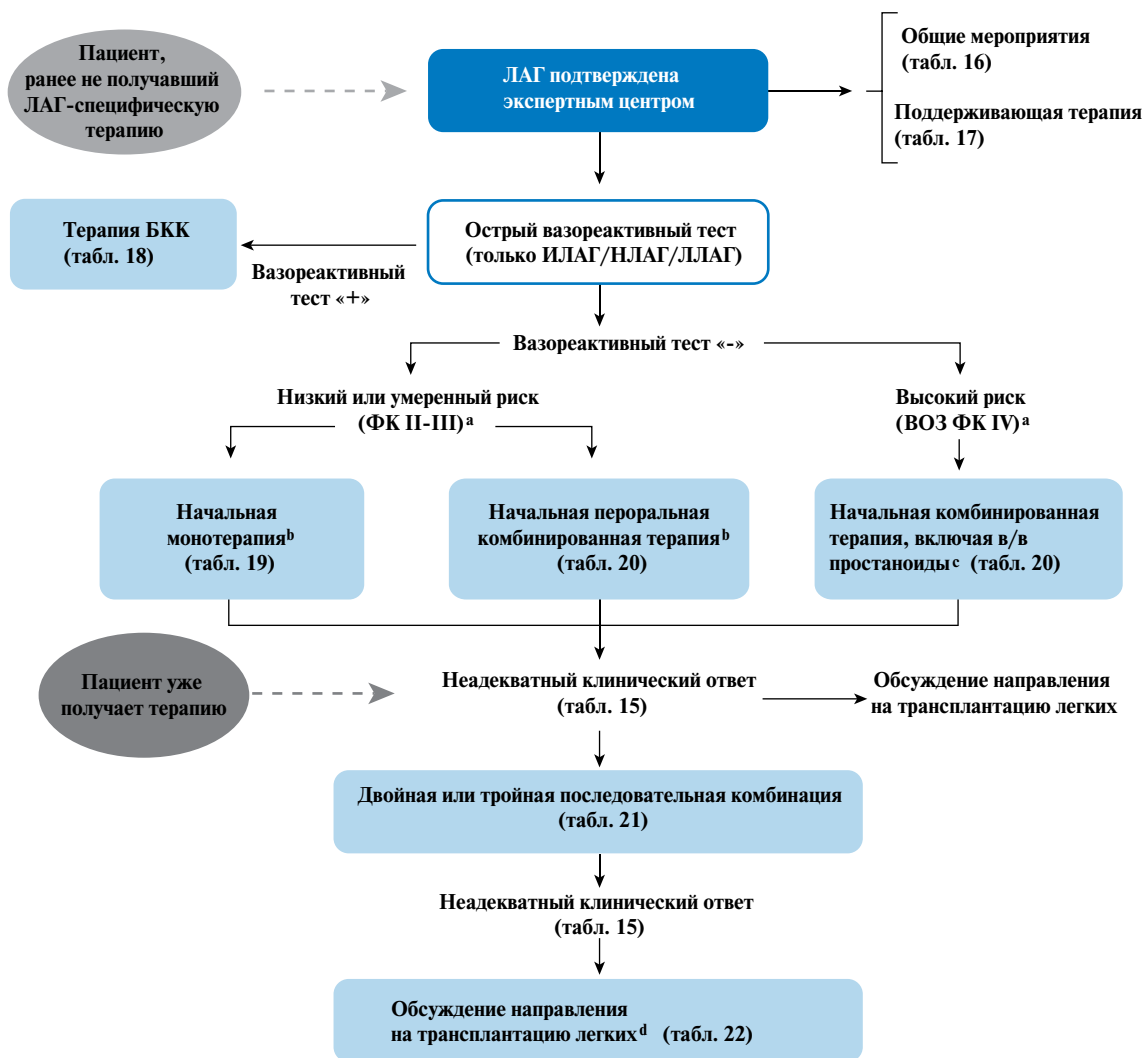


Рис. 2. Алгоритм лечения ЛАГ, основанный на доказательной медицине (только для пациентов 1 группы; смотри описание в тексте).

Сокращения: БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЛЛАГ — легочная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств, НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия, ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия, в/в — внутривенный, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ПА — аналоги простаглицлина, ФК ВОЗ — функциональный класс Всемирная организация здравоохранения.

Примечание: ^a — некоторых пациентов III ФК ВОЗ можно отнести к группе высокого риска (табл. 13), ^b — начальная терапия амбризентан + тадалафил продемонстрировала превосходство перед начальной монотерапией амбризентаном или тадалафиллом в отношении отсрочки клинической неудачи, ^c — следует отдавать предпочтение внутривенному эпопростенолу, так как его применение привело к снижению 3-х месячной летальности у пациентов с ЛАГ высокого риска так же в качестве монотерапии, ^d — так же обсудить выполнение баллонной атриосептотомии.

6.3.7.2. Поддержка правого желудочка

Применение вено-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) следует рассматривать у отобранных пациентов с ЛГ и ПЖ недостаточностью. Вено-венозное подключение может улучшить оксигенацию, но оно не разгружает ПЖ, что делает такой подход не подходящим для данной популяции пациентов. Две базовые стратегии определяют применение ЭКМО у пациентов с ЛГ и ПЖ недостаточностью: “мост” до достижения восстановления и “мост” к трансплантации. Были опубликованы несколько работ о концепции восстановления [261], которая целесообразна только у пациентов с ясной стратегией терапии и реальным шансом восстановления. Однако есть несколько публикаций об успешном использовании ЭКМО в качестве “моста” до трансплантации, особенно при применении у пациентов, находящихся в сознании [261-263]. Альтернативный подход включает подключение безпомпового устройства к легочному кровотоку [264, 265]. Все эти процедуры доступны исключительно в высокоспециализированных центрах.

6.3.8. Трансплантация

Появление таргетной терапии тяжелой ЛАГ снизило и отсрочило направление пациентов на трансплантацию [256]. Долгосрочные исходы пациентов, получающих медикаментозную терапию, остаются неясными, и трансплантация должна оставаться важной возможностью при неэффективности лекарственного лечения для пациентов, состояние которых остается на уровне III-IV ФК ВОЗ [96, 107]. Задержка в направлении на трансплантацию в сочетании с длительностью нахождения в листе ожидания, вследствие нехватки донорских органов, может увеличить летальность пациентов из листа ожидания и тяжесть их состояния на время выполнения трансплантации.

Абсолютная 5-летняя выживаемость после трансплантации в связи с ЛАГ составляла на уровне 45-50% с хорошим качеством жизни [266]. Последние данные продемонстрировали увеличение 5-летней выживаемости до 52-75% и 10-летней до 45-66% [267-269].

Учитывая представленную ранее информацию, кандидатом на трансплантацию целесообразно считать пациента, имеющего неадекватный клинический ответ на первоначальную монотерапию. При сохранении неадекватного клинического ответа на фоне максимальной комбинированной терапии необходимо сразу же направлять на трансплантацию (рис. 2). В принятии решения может помочь этиология ЛАГ, т.к. прогноз варьирует в зависимости от основного состояния, вызвавшего ЛАГ. Действительно, ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ имеет худший прогноз по сравнению с ИЛАГ, даже при терапии простаноидами, тогда как пациенты с ЛАГ, ассоци-

ированной с ВПС, имеют лучшую выживаемость. Наиболее неблагоприятный прогноз отмечается у пациентов с ВОБЛ и ЛКГ из-за отсутствия эффективного медикаментозного лечения, поэтому этих пациентов следует ставить в лист ожидания на трансплантацию с момента определения диагноза.

У пациентов с ЛАГ выполнялись как трансплантация сердце-легкие, так и билатеральная трансплантация легких, хотя порог для определения необратимой систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ не известны. В настоящее время большинству больных по всему миру выполняется билатеральная трансплантация легких, что показано на диаграммах Регистра Международного Общества трансплантации сердца и легких [270]. Пациентам с синдромом Эйзенменгера, имеющих в основе заболевания простые шунты, производится изолированная трансплантация легких и коррекция порока сердца или трансплантация комплекса сердце-легкие [266].

Несмотря на то, что исходные данные регистра поддерживали положительное влияние на выживаемость трансплантацию комплекса сердце-легкие у пациентов с ЛГ, ассоциированной с дефектом межжелудочковой перегородки [271], опыт выполнения изолированной билатеральной трансплантации легких вырос и последние данные поддерживают значение данного подхода в сочетании с выполнением коррекции порока сердца [272].

Последние публикации свидетельствуют о возможности внедрения ЭКМО у пациентов с конечной стадией ЛГ, находящихся в сознании, в качестве “моста” к трансплантации [263].

6.3.9. Алгоритм лечения

Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ представлен на рисунке 2. Классы рекомендаций и уровни доказательности для ЛАГ-специфических препаратов указаны в таблице 19 (монотерапия), 20 (начальная комбинированная терапия), 21 (последовательная комбинированная терапия) и 22 (ОИТ и интервенционные методы лечения). Определения вариантов клинического ответа представлены в таблице 15. Необходимо осознавать, что подходы к медикаментозной терапии у пациентов с ЛАГ могут различаться в зависимости от локальной доступности (и компетентности) методов лечения в различных клиниках и при различных клинических состояниях. Соответственно, в таблицах 19, 20, 21 и 22 даны необходимые данные для осуществления альтернативных доказательных терапевтических стратегий. В эти таблицы включены исключительно препараты, официально одобренные для лечения ЛАГ или проходящие одобрение регуляторными органами как минимум в одной стране. Четырехуровневая система иерархии конечных точек для РКИ была предложена экспертами согласно уровню доказательств эффективности [273, 274].

Таблица 22
Рекомендации по эффективности ведения пациентов
в отделении интенсивной терапии,
баллонной аtriосептотомии и трансплантации легких
у пациентов с ЛАГ (группа 1) в соответствии с ФК (ВОЗ)

Процедура/лечение	Класс рекомендации ^а — уровень доказательности ^б						Ссылки ^с
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ		
Госпитализация в ОИТ рекомендуется пациентам с ЛГ с частотой сердечных сокращений >110 уд./мин), низким системным давлением (систолическое артериальное давление <90 мм рт.ст.), низким диурезом и повышенным уровнем лактата вследствие сопутствующей патологии или нет	-	-	-	-	I	C	257
У пациентов с гипотензией рекомендуется использовать инотропную поддержку	-	-	-	-	I	C	
Трансплантация легких рекомендуется сразу же после неадекватного клинического ответа на максимальную лекарственную терапию	-	-	-	-	I	C	270
БАС можно обсуждать при возможности ее выполнения после неудачной максимальной медикаментозной терапии	-	-	IIb	C	IIb	C	253, 254

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности, ^с — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БАС — баллонная аtriосептотомия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ОИТ — отделение интенсивной терапии, ЛГ — легочная гипертензия, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Согласно данной иерархии, препараты или комбинации препаратов, которые продемонстрировали влияние на время до клинической неудачи или клинического ухудшения, взятые в качестве первичных конечных точек в РКИ, или препараты, показавшие снижение смертности от всех причин, (определено проспективно) выделены примечаниями в таблицах 19, 20 и 21. Алгоритм лечения ЛАГ не применим для пациентов других клинических групп и, в особенности, для больных с ЛГ, ассоциированной со 2 группой (ПЛКС) или 3 группы (заболевания легких). Кроме

того, лекарственные препараты изучены в РКИ преимущественно у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ и ВПС (прооперированными или нет).

Описание алгоритма лечения (рис. 2)

- После подтверждения диагноза у пациентов, не получавших терапию, в экспертном центре предлагается начальный подход в лечении в виде выполнения общих мер и начала поддерживающей терапии при необходимости (табл. 16 и 17).

- Острый ВРТ следует проводить только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств и токсинов. Пациенты с положительным вазореактивным ответом должны получать высокие дозы БКК (постепенная титрация); адекватность ответа на терапию следует оценить через 3-4 месяца лечения (табл. 18). Пациентам с положительным ВРТ, но не имеющих адекватного клинического ответа на терапию БКК, следует назначить одобренные ЛАГ-специфические препараты, согласно стратегии лечения пациентов с отрицательным тестом на вазореактивность.

- Пациентам с отрицательным ВРТ, имеющих низкий или умеренный риск (табл. 13), можно назначать исходно монотерапию (табл. 19) или пероральную комбинированную терапию (табл. 20).

- Если первоначально выбрана монотерапия, то следует иметь в виду, что исследования с параллельным сравнением различных препаратов отсутствуют и поэтому нет доказательств какой препарат можно использовать в качестве монотерапии первой линии. В данном случае выбор препарата зависит от разнообразных факторов, включая наличие одобрения к применению, маркирование, путь введения, профиль побочных эффектов, потенциальное взаимодействие с основной терапией, предпочтение пациента, сопутствующая патология, опыт врача и стоимость препарата.

- Прямое сопоставление начальной комбинированной терапии амбризенамом и тадалафилом и начальной монотерапии амбризентаном или силденафилом продемонстрировало преимущество комбинированного варианта в отсрочке клинической неудачи, что послужило присвоению высокого уровня рекомендации для данной начальной комбинированной терапии (табл. 20) [247].

- Пациентам с отрицательным ВРТ и больным, не получавшим ранее ЛАГ-специфической терапии, относящихся к группе высокого риска (табл. 13), следует исходно назначать комбинированную терапию, которая будет включать внутривенные аналоги простаглицлина (табл. 20). Рекомендуется отдавать предпочтение внутривенному эпопростенолу, т.к. он снижает 3-месячную летальность у пациентов с ЛАГ высокого риска и в виде монотерапии (табл. 19) [149].

Можно рассматривать альтернативные варианты первоначальной комбинированной терапии (табл. 20).

- При неадекватном клиническом ответе на начальную комбинированную терапию или начальную монотерапию (табл. 15) рекомендуется последовательная двойная или тройная комбинированная терапия согласно таблице 21. Совместное назначение риосуриата и ИФДЭ-5 типа противопоказано.

- При неадекватном клиническом ответе на фоне последовательной двойной комбинированной терапии следует пробовать тройную комбинированную терапию (табл. 20, 21). Целесообразно оценить пригодность пациента к трансплантации после неадекватного клинического ответа на начальную монотерапию или начальную комбинированную терапию и направить больного на трансплантацию легких сразу же после подтверждения неадекватного клинического эффекта на фоне максимальной комбинированной терапии. БПС следует рассматривать как паллиативную процедуру или “мост” у пациентов с ухудшением, несмотря на максимальную лекарственную терапию.

6.3.10. Диагностика и лечение осложнений ЛГ

6.3.10.1. Аритмии

Аритмии являются растущей клинической проблемой у пациентов с ЛАГ. В особенности это касается симптомных предсердных нарушений ритма, которые могут служить предзнаменованием неблагоприятного прогноза [275]. В отличие от пациентов с ЗЛКС злокачественные желудочковые аритмии, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание желудочков, редко встречаются у пациентов с ЛАГ. В серии 132 документированных остановок сердца у пациентов с ЛАГ фибрилляция желудочков наблюдалась только в 8% случаев [276]. В другом наблюдении за 231 пациентом с ЛАГ и ХТЭЛГ не было зарегистрировано ни одного случая злокачественных желудочковых нарушений ритма в течение 6 лет [275]. В этих сериях наблюдений суправентрикулярные тахиаритмии регистрировались в 2,8% за год. Одинаково часто встречались трепетание и фибрилляция предсердий, оба типа нарушений ритма неизменно вели к клиническому ухудшению с признаками ПЖ СН. Доказано, что лечение трепетания предсердий более успешно, нежели фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма ассоциировано с благоприятной долгосрочной выживаемостью, тогда как персистирующая фибрилляция предсердий ассоциирована с летальностью в течение двух лет более 80% [275]. Наличие суправентрикулярных нарушений ритма является показанием для пероральных антикоагулянтов, антагонистов витамина К или новых пероральных антикоагулянтов. В реф-

рактерных случаях была доказана эффективность как электрической кардиоверсии, так и радиочастотной абляции [277].

Несмотря на отсутствие проспективных контролируемых исследований, поддержание стабильного синусового ритма после кардиоверсии следует считать важной терапевтической задачей у пациентов с ЛАГ. Для достижения стабильного синусового ритма следует использовать противорецидивные препараты, которые не обладают негативными инотропными эффектами, такие, например, как пероральный амиодарон (см. лекарственные взаимодействия в Web таблице VII), хотя специфичные данные о его эффективности отсутствуют.

6.3.10.2. Кровохарканье

Кровохарканье признано осложнением ЛГ, является фактором риска летальности и регистрируется более часто при определенных типах ЛГ, таких как НЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с ВПС, и ХТЭЛГ. Тяжесть кровохарканья различается от легкого до крайне тяжелого, ведущего к внезапной смерти. Распространенность кровохарканья варьирует от 1% до 6% [278]. Предлагается выполнять экстренную эмболизацию бронхиальных артерий в случае тяжелого кровохарканья и плановую процедуру при частых легких или умеренных эпизодах кровохарканья. Кровохарканье может быть причиной противопоказания к антикоагулянтной терапии.

6.3.10.3. Механические осложнения

Механические осложнения при ЛАГ обычно связаны с прогрессивной дилатацией ЛА и включают аневризму ЛА, разрыв и диссекцию ЛА, компрессию различных структур грудной полости, таких как левая главная коронарная артерия, легочные вены, главный бронх и возвратные гортанные нервы [279-281]. Симптомы и признаки неспецифичны и различаются в зависимости от характера осложнений, включая боль в грудной клетке (ангинозный характер боли или нет), одышку, локальный отек легкого и внезапную смерть. КТ высокого разрешения с контрастированием является лучшим визуализирующим методом для обнаружения механических осложнений.

Варианты лечения аневризм, псевдоаневризм и диссекций ЛА разработаны недостаточно [279, 280].

Показания и результаты традиционного хирургического подхода при наличии ЛГ неизвестны и прогнозируемый риск может быть очень высоким. Чрескожные вмешательства (стентирование) сталкиваются со схожими техническими проблемами и в большей степени из-за раннего ветвления главной и долевых ветвей ЛА. Билатеральная трансплантация легких или комплекса сердце-легкие являются возможными подходами лечения, но решение проблемы таким образом возможно только в хронических и ста-

бильных случаях, однако четких показаний к данной стратегии нет. У пациентов со сдавлением левой главной коронарной артерии следует выполнять чрескожное коронарное стентирование [282].

6.3.11. Уход за пациентами в конце жизни и этические проблемы

Клиническое течение ЛГ характеризуется прогрессирующим ухудшением с эпизодами острой декомпенсации. Трудно предсказать, когда пациент умрет, т.к. смерть может наступить внезапно или медленно вследствие прогрессирующей СН. Было показано, что врачи, наблюдающие пациентов, тяготеют к сверхоптимистичному прогнозу и зачастую не понимают желаний больных.

Открытое и деликатное общение с пациентами позволяет планировать будущее, обсуждать страхи, сомнения и желания, что необходимо для надлежащего ухода. Возможность обсуждения прогноза следует создавать во время постановки диагноза. Понимание того, что сердечно-легочная реанимация у пациентов с тяжелой ЛГ имеет плохой прогноз может давать право не выполнять реанимационные мероприятия. Это может увеличить вероятность нахождения пациентов в предпочтительном для ухода месте в конце жизни.

Пациенты, приближающиеся к концу жизни, требуют частой оценки всех их потребностей мультидисциплинарной командой. Следует уделить внимание в контроле симптомов, вызывающих страдание, и своевременно назначать соответствующие лекарства и отменять ненужные препараты. Хорошо информированная служба психологов, социальных работников и духовная поддержка также крайне важны. Следует информировать специалиста паллиативной помощи о пациентах, чьи потребности выйдут за рамки опыта команды ЛГ.

ЛГ является заболеванием, которое может серьезно ограничивать жизнь. В дополнение к психологической и социальной поддержке, следует заблаговременно планировать уход за больным и направлять пациента к специалисту паллиативной помощи по мере необходимости.

7. Специфические подгруппы ЛГ/ЛАГ

7.1. ЛАГ у детей

ЛГ может проявиться в любом возрасте от периода новорожденности до зрелого возраста. ЛГ у детей имеет ряд уникальных особенностей, которые не встречаются у взрослых пациентов с ЛГ, включая пренатальные этиологические факторы, а также постнатальные паренхиматозные и сосудистые аномалии развития легких [283]. До эры эпопростенола у детей прогноз был значительно хуже, со средней расчетной выживаемостью, составлявшей 10 месяцев, по сравнению с 2,8 годами у взрослых пациен-

тов; однако с появлением новой таргетной терапии исход значительно улучшился [9, 284].

Последние данные регистров пролили свет на распространенность и заболеваемость ЛГ у детей. В Нидерландах, заболеваемость и распространенность ИЛАГ составляет 0,7 и 4,4 на миллион детей, соответственно [285]. Аналогичные цифры были зарегистрированы в Великобритании, с ИЛАГ 0,48 случаев в год на миллион и распространенностью 2,1 на миллион [286]. Национальные и широкомасштабные регистры включали детей [284] или исключительно посвященные педиатрической популяции [287, 288], описывали различные этиологии ЛГ, но ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированную с ВПС, как наиболее частые. Однако, ЛГ, ассоциированная с патологией легких, имеет важное значение, и возможно эта группа недостаточно подробно описана [287].

Несмотря на то, что классификация 2009г Дана Поинт включает большинство причин развития ЛГ в педиатрической популяции, было высказано мнение о том, что различные этиологии должны быть лучше описаны в педиатрии. В 2011г была предложена Панамская классификация с 10 различными подгруппами ЛГ у детей [289]. В 2013г в Ницце была представлена классификация с новыми группами и этиологиями специфичными для детей [9], такими как врожденная и приобретенная обструкция приточного/выносящего тракта левого желудочка и сегментарная ЛГ; эта классификация в дальнейшем была адаптирована для настоящих Рекомендаций ЕОК/ЕРО (табл. 4 и Web табл. I) с указанием клинической (табл. 6) и анатомо-физиологической классификации врожденных системно-легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ (Web табл. II) и пороков развития легких (Web табл. III).

ПЛГН новорожденных остается в группе ЛАГ, но был вынесен в подгруппу, поскольку считается особой нозологией с более транзиторным течением (табл. 4 и Web табл. IV) в большинстве случаев.

7.1.1. Диагностика

Одышка, слабость и задержка развития являются общими симптомами; синкопальные состояния более часто наблюдаются у детей, в свою очередь манифестация ПЖ недостаточности возникает достаточно поздно, ребенок даже может внезапно умереть до появления клиники ПЖ недостаточности [284, 287]. Был рекомендован специальный диагностический алгоритм и даже редкие причины необходимо исключать прежде чем будет окончательно установлен диагноз ИЛАГ [284]. Необходимо доскональное изучение семейной, личной истории жизни и болезни, включая течение беременности, родоразрешение и постнатального периода [290]. Диагноз должен быть подтвержден катетеризацией сердца

и следует выполнить ВРТ. В последних публикациях говорится, что катетеризация полостей сердца может сопровождаться большим риском у детей по сравнению со взрослыми, особенно при наличии таких факторов риска, как возраст <1 года и высокий ФК (IV ФК ВОЗ). Рекомендуется выполнять катетеризацию в экспертных центрах [290]. Общая схема диагностического алгоритма для взрослых пациентов с ДГ (рис. 1) можно использовать и у детей, но с небольшой адаптацией к отличающейся эпидемиологии [9].

Как и у взрослых больных наличие ПЖ недостаточности, прогрессирование симптомов, III/IV ФК ВОЗ и повышение концентрации BNP ассоциированы с высоким риском смерти. У детей задержка развития и такие гемодинамические показатели, как соотношение среднего ДЛА к системному артериальному давлению, ДПП >10 мм рт.ст. и индекс ЛСС >20 ед. Вуд/м² так же были ассоциированы с более высоким риском летального исхода, тогда как результаты ТБМХ не имели прогностической значимости.

7.1.2. Лечение

Трудно давать строгие рекомендации по ведению детей в связи с отсутствием РКИ в педиатрической практике [291, 292]. Рекомендуется особый алгоритм лечения, подобный используемому у взрослых пациентов (рис. 2). Предложены детерминанты и стратификация риска и стратификация риска [9]. БКК назначают пациентам с положительным ВРТ, однако обязательно тщательно наблюдать за больными, т.к. у некоторых пациентов долгосрочная терапия становится неэффективной.

Показания к терапии эпопростенолом сходные с таковыми для взрослых пациентов. Оптимальная доза варьирует между больными и требует индивидуального подбора [293, 294]. Опубликованы данные о внутривенном использовании илопроста и трепростинила, и о подкожном введении трепростинила [295]. В некоторых странах применяют берапрост перорально, однако, проблема в недостатке доказательств его эффективности. При использовании ингаляционной формы илопроста существует проблема доставки препарата, но в некоторых работах описан эффект терапии, в большинстве случаев в комбинации с другими препаратами [296]. Фармакокинетика бозентана была изучена в двух исследованиях [297, 298]. В нескольких неконтролируемых исследованиях были получены положительные результаты терапии бозентаном сходные с данными у взрослых больных, с годовой выживаемостью 80-90% [298]. В Европе бозентан доступен в специальной детской дозировке [299]. Данных о применении амбризентана недостаточно и исследование в настоящее время продолжается.

Эффективность силденафила доказана [300] и препарат одобрен в Европе для использования у детей в возрасте 1-17 лет. Опасения возникли в связи с увеличением летальности при применении высоких доз силденафила, по этой причине высокие дозы не должны применяться у детей (более высокие индивидуальные дозы при трехразовом приеме не рекомендуются: >10 мг/доза при весе 8-20 кг, >20 мг/доза у детей с весом >20 кг или >1 мг/кг/доза у младенцев и маленьких детей [301].

Данные при использовании силденафила также свидетельствуют о его эффективности [302]; в настоящее время идет подготовка к проведению исследования для определения индивидуальных дозировок для детей.

Несмотря на ограниченность фактов, растет число детей, получающих комбинированную терапию [303].

Стратегии декомпрессии ПЖ включают в себя предсердную септотомию [304], стентирование артериального протока [305] и хирургическое создание шунтов Поттса [306]. Предлагалось создавать шунты Поттса с помощью катетерной методики [307]. Трансплантация легких остается важной альтернативой лечения ЛГ в педиатрической популяции больных.

У детей следует использовать особые цели лечения. Некоторые из них экстраполированы из уже известных факторов риска у детей, но они все еще нуждаются в валидации на больших когортах больных [9]. Недавно в качестве целей терапии были определены ФК, TAPSE и NT-proBNP [308].

Рекомендации по ведению ЛГ в педиатрической практике даны в таблице 23.

Таблица 23

Рекомендации по ведению ЛГ у педиатрической популяции пациентов

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для диагностики и определения специфической этиологической группы ЛГ в педиатрической популяции пациентов рекомендуется использовать диагностический алгоритм ЛГ ^d	I	C	9, 290
Алгоритм применения ЛАГ-специфической терапии рекомендуется применять в педиатрической популяции пациентов с ЛГ ^d	I	C	9
В педиатрической популяции пациентов с ЛГ необходимо обсуждать комбинированную терапию	IIa	C	295, 298, 302
Следует обсуждать специфические параметры риска у пациентов с ЛГ педиатрической популяции ^d	IIa	C	9, 308

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, подтверждающие уровень доказательности, ^d — см. Ivy D et al J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117–D126. dSee Ivy D et al J Am Coll Cardiol 2013;62(25):D117–D126.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

7.2. ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца во взрослом возрасте

ЛАГ, ассоциированная с ВПС относится к 1 группе классификации ЛГ (табл. 4) и представляет собой весьма гетерогенную популяцию пациентов. В настоящих рекомендациях приведена отдельная клиническая классификация (табл. 6) и анатомо-патологическая классификация (Web табл. II) для улучшения индивидуальной характеристики взрослого пациента с ЛАГ, ассоциированной с ВПС [13, 309]. Некоторые мальформации, такие как открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки по типу венозного синуса или частичный аномальный дренаж легочных вен, часто не диагностируются, и пациенты ошибочно классифицируются как больные с ИЛАГ. Поэтому следует особенно помнить об этих врожденных аномалиях.

Эпидемиологических данных по-прежнему недостаточно, поскольку не планировались исследования по оценке распространенности ЛАГ во взрослой популяции пациентов с ВПС, хотя по данным Европейского опроса 5-10% взрослых пациентов с ВПС имели ЛАГ [310]. Постоянное воздействие увеличенного кровотока при системно-легочном шунте, а также повышенного давления на сосуды легких может привести к типичной обструктивной артериопатии сосудов легких (идентичной другим типам ЛАГ) с последующим ростом ЛСС. Если ЛСС превышает системное сосудистое сопротивление (ССС), то шунт меняет свое направление (синдром Эйзенменгера) [311].

7.2.1. Диагностика

Как показано в таблице 6, клиническая характеристика взрослых пациентов с ЛАГ может различаться. Синдром Эйзенменгера сопровождается полиорганными нарушениями и является наиболее тяжелой формой ЛАГ у взрослых пациентов с ВПС. Симптомы и признаки синдрома Эйзенменгера обусловлены ЛГ и включают в себя низкую сатурацию O_2 артериальной крови и изменение гематологических показателей в виде вторичного эритроцитоза, тромбоцитопении и периодов лейкопении. Пациентов беспокоит одышка, слабость и синкопальные состояния. У взрослых пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, в отсутствие реверса шунта выраженность цианоза и эритроцитоза может быть легкой или умеренной. У пациентов с синдромом Эйзенменгера обычно наблюдается кровохарканье, цереброваскулярные события, абсцессы головного мозга, нарушения в системе свертывания крови и внезапная смерть. Продолжительность жизни у больных с синдромом Эйзенменгера снижена, хотя многие доживают до тридцати и сорока лет, а некоторые больные даже до 70 лет [312]. Во времена отсутствия доступной специфической терапии среди пациентов, находящихся в листе ожида-

ния на трансплантацию легких или комплекса сердце-легкие, больные с синдромом Эйзенменгера имели лучшую выживаемость равную 77% за 3 года по сравнению с 35% у пациентов с ИЛАГ, не получавших лечение [313]. В недавно проведенном исследовании, включавшем различные клинические группы пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС (табл. 6), наилучший прогноз выживаемости отмечали у больных с ЛАГ после коррекции маленьких/случайно обнаруженных дефектов по сравнению с пациентами с синдромом Эйзенменгера или больными с преобладающим системно-легочным направлением шунта [314]. Лучшая выживаемость возможно обусловлена сохраненной функцией ПЖ, т.к. он не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным [315]. Кроме того, ПЖ разгружается право-левым сбросом крови, поддерживающим МОК при наличии гипоксемии и цианоза.

Среди всех пациентов с ВПС больные с синдромом Эйзенменгера наиболее сильно скомпрометированы с точки зрения толерантности к физической нагрузке [314, 316]. У пациентов с ВПС (особенно при отсутствии шунтов) может сформироваться ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2, табл. 4) или сопутствующей патологии легких (группа 3, табл. 4). В этих случаях рекомендуется выполнять тщательное обследование, как это описано в Разделе 7.1.1.

7.2.2. Лечение

У пациентов с преобладанием системно-легочного направления шунта можно обсуждать коррекцию порока (табл. 6). На основании доступных литературных данных были предложены критерии закрытия шунта, основанные на базовом уровне ЛСС (табл. 24) [317-319]. Дополнительные критерии включают тип дефекта, возраст, соотношение ЛСС:ССС [320]. Проспективные данные о пригодности ВРТ, теста закрытия дефекта или биопсии легких для оценки операбельности отсутствуют [320]. Хирургические или чрескожные вмешательства противопоказаны пациентам с синдромом Эйзенменгера и бесполезны у больных с маленькими/случайно обнаруженными дефектами.

Стратегия медикаментозного лечения пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и в особенности с синдромом Эйзенменгера преимущественно основывается на клиническом опыте экспертов, нежели на формально фактических данных [311]. Был предложен конкретный алгоритм лечения [309].

Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, должны наблюдаться в специализированных центрах. Обучение пациента, изменение поведения и настороженность в отношении потенциальных медицинских факторов риска являются важными аспектами ведения больных.

Таблица 24

Рекомендации по коррекции врожденных пороков сердца с преимущественным системно-легочным направлением шунтирования крови

Рекомендации			Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
иЛСС (ед. Вуд • м ²)	ЛСС (ед. Вуд)	Корректируемый ^d			
<4	<2,3	Да	Ila	C	317
>8	>4,6	Нет	Ila	C	317
4-8	2,3-4,6	Индивидуальная оценка пациента в третичном центре	Ila	C	317

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — оперативное лечение или чрескожное чрессосудистое вмешательство.

Сокращения: ЛСС — легочное сосудистое сопротивление, иЛСС — индекс легочного сосудистого сопротивления, ед. Вуд — единиц Вуд.

У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, клиническое ухудшение может возникнуть при различных обстоятельствах, таких как некардиальное хирургическое вмешательство, требующее общей анестезии, дегидратация, инфекция легких и пребывание на большой высоте. Рекомендуется избегать упражнений, требующих больших усилий, но легкие виды физической активности имеют благотворное влияние. Беременность ассоциирована с крайне высоким риском для матери и плода, в связи с чем беременность противопоказана. Поэтому обязательно использование эффективных методов контрацепции. Двойная контрацепция показана пациентам, принимающим АРЭ, учитывая взаимодействие с препаратами, содержащими прогестерон.

Длительная кислородотерапия может улучшить симптоматику, но не влияет на выживаемость, во всяком случае, при использовании в ночное время [179]. Дополнительное применение O₂ рекомендуется, если на фоне инсуффляции O₂ регистрируется стойкое увеличение сатурации артериальной крови O₂ и уменьшается симптоматика.

Применение пероральных антикоагулянтов у пациентов с синдромом Эйзенменгера довольно спорно: с одной стороны, отмечается высокая частота тромбоза ЛА и инсультов, но с другой стороны, существует высокий риск кровотечений и кровохарканья [321]. Данные относительно этого вопроса отсутствуют, поэтому невозможно дать четких рекомендаций. Пероральную антикоагулянтную терапию можно обсуждать у больных с тромбозом ЛА, признаками СН при отсутствии или исключительно незначительном кровохарканье [321].

Вторичный эритроцитоз необходим для адекватного транспорта O₂, поэтому общепринятую практику флеботомий следует избегать. Флеботомию с изоволюмическим восполнением следует выполнять при наличии симптомов гипервязкости и обычно при уровне гематокрита >65%. Следует корректировать железодефицитное состояние. Определенные данные о применении БКК у пациентов с синдромом Эйзенменгера отсутствуют, поэтому эмпирическое назначение БКК опасно и его следует избегать.

Имеются результаты одного РКИ с использованием ЛАГ-специфической терапии у пациентов с синдромом Эйзенменгера и в нем на фоне терапии бозентаном отмечалось улучшение показателей Т6МХ и снижение ЛСС спустя 16 недель у пациентов III ФК ВОЗ. Несмотря на благоприятный эффект на толерантность к физической нагрузке и качество жизни в данной группе пациентов, влияние на выживаемость остается неопределенной [200]. При длительном наблюдении (40 недель) у пациентов регистрировалась устойчивое улучшение [322]. В настоящее время бозентан одобрен в Европе для использования у пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК ВОЗ.

Опыт применения других АРЭ [323] и ИФДЭ-5 типа силденафила [314] и тадалафила [324] продемонстрировал положительные функциональные и гемодинамические изменения у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и синдромом Эйзенменгера.

Были опубликованы результаты внутривенного использования эпопростенола у пациентов с синдромом Эйзенменгера. Регистрировался благоприятный эффект на толерантность к физической нагрузке и гемодинамику, несмотря на риск развития парадоксальных эмболий и сепсиса при наличии катетера в центральных венах [223]. Данных о применении других простаноидов нет.

Опубликовано несколько исследований, посвященных комбинированной терапии, логическое обоснование ее применения такое же, как и при ИЛАГ [207, 314]. Применение ЛАГ-специфической терапии с целью достижения критериев операбельности при ЛАГ на фоне системно-легочных шунтов (табл. 24), позволяющих выполнить коррекцию дефекта (концепция “лечить, чтобы закрыть”) не подтверждается имеющимися данными.

Трансплантация комплекса сердце-легкие или легких с коррекцией порока является стратегией выбора в отдельных случаях при отсутствии ответа на медикаментозное лечение, однако такой подход ограничен доступностью донорских органов. Краткосрочные и долгосрочные показатели выживаемости после трансплантации комплекса сердце-легкие сопоставимы с другими формами ЛАГ. Более длительная расчетная выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера затрудняет принятие решения относительно того и когда следует ставить в лист ожидания на трансплантацию [309].

Таблица 25
Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Применение бозентана рекомендуется у пациентов с III ФК ВОЗ с синдромом Эйзенменгера	I	B	200, 322
Применение других АРЭ, ИФДЭ-5 типа и простаноидов следует обсуждать у пациентов с синдромом Эйзенменгера	Ila	C	223, 314, 323, 324
При отсутствии значительного кровохарканья можно обсуждать назначение пероральных антикоагулянтов у пациентов с тромбозом ЛА или признаками сердечной недостаточности	Ilb	C	
Применение дополнительной терапии O ₂ следует обсуждать в случаях, когда терапия O ₂ приводит к стойкому повышению сатурации O ₂ и уменьшению симптоматики	Ila	C	179
При наличии симптомов гипервязкости следует обсуждать выполнение флеботомии с изоволюмическим замещением, обычно при уровне гематокрита >65%	Ila	C	183
Применение препаратов, содержащих железо, можно обсуждать у пациентов с низким уровнем ферритина в плазме крови	Ilb	C	184
У пациентов с синдромом Эйзенменгера может обсуждаться назначение комбинированной терапии	Ilb	C	207, 314
Использование БКК не рекомендуется у пациентов с синдромом Эйзенменгера	III	C	189

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: АРЭ — антагонист рецепторов эндотелина, БКК — блокаторы кальциевых каналов, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, O₂ — кислород, ЛА — легочная артерия, ИФДЭ-5 — ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, ФК — функциональный класс, ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС представлены в таблице 25.

7.3. ЛАГ, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани

ЛАГ является хорошо известным осложнением СЗСТ, в особенности системной склеродермии, системной красной волчанки, смешанных ЗСТ и в меньшей степени ревматоидного артрита, дерматомиозита и синдрома Шегрена [325-329]. ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, занимает второе место среди наиболее распространенных типов ЛАГ после ИЛАГ в западных странах [10]. Системная склеродермия, в особенности в ее лимитированном варианте, представляет собой основное заболевание среди СЗСТ, которое ассоциировано с ЛАГ в Европе и США (системная

красная волчанка более распространена в Азии) [325, 329]. Распространенность прекапиллярной ЛАГ подтверждена исследованием гемодинамики в больших когортах [46, 325, 330, 331]. У этих пациентов ЛАГ может развиваться вследствие интерстициального поражения легких или в результате изолированного поражения сосудов легких, с вовлечением и посткапиллярных венул (ВОБЛ) [326, 332]. Кроме того, может наблюдаться 2 группа ЛГ, легочная венозная гипертензия на фоне ЗЛКС [76, 326, 333]. В связи с многогранностью заболевания необходимо установить точный механизм ЛГ для определения тактики ведения больного.

7.3.1. Диагностика

По сравнению с пациентами с ИЛАГ, больные с СЗСТ и ЛАГ преимущественно женского пола (отношение женщины:мужчины 4:1), более старшего возраста (средний возраст на момент постановки диагноза >60 лет), могут иметь сопутствующие заболевания (интерстициальные заболевания легких, ЗЛКС) и имеют меньшую выживаемость [326, 330, 334-336]. Нескорректированный риск смерти для ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, по сравнению с ИЛАГ составляет 2,9 и предсказатели результата в целом аналогичны с таковыми при ИЛАГ [336]. Симптомы и клинические проявления очень похожи на ИЛАГ и бывает, что при исходном представлении об идиопатическом генезе ЛАГ выявляется ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, при постановке скрининговых иммунологических тестов. Для диагностики интерстициального поражения легких/ВОБЛ полезно использовать компьютерную томографию высокого разрешения грудной клетки [326, 332, 337]. У пациентов с системной склеродермией и ЛАГ часто регистрируется изолированное снижение ДСЛ [327, 328].

У пациентов с системной склеродермией при отсутствии симптомов ЛГ рекомендовано выполнять ЭхоКГ-исследование в покое в качестве скринингового исследования, с последующим ежегодным скрининговым ЭхоКГ, определением ДСЛ и уровня биомаркеров [325]. В исследовании DETECT предложена двухступенчатая композитная балльная система для отбора пациентов, которым необходимо выполнять КПКС [327]. Отдельные рекомендации для скрининга/ранней диагностики приведены в Web таблице IX. Сравнение экономической эффективности этих стратегий и диагностического алгоритма на основании симптомов не проводилось. При остальных СЗСТ рекомендуется выполнять ЭхоКГ при наличии симптомов ЛГ. Как и при других формах ЛАГ, КПКС рекомендована во всех случаях подозрения ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ для подтверждения диагноза, определения тяжести и исключения патологии левых камер сердца.

7.3.2. Лечение

Лечение пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, более комплексное по сравнению с ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия, комбинирующая глюкокортикостероиды и циклофосфамид, может улучшить клиническое состояние пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой или смешанным СЗСТ [339].

Только в <1% случаев наблюдается долговременный положительный ответ на терапию БКК [189]. У пациентов с системной склеродермией соотношение риска:пользы длительного назначения пероральных антикоагулянтов менее благоприятно по сравнению с больными с ИЛАГ в связи с повышенным риском кровотечения [175].

Тактика ведения пациентов с СЗСТ и ЛАГ должна соответствовать такому же алгоритму лечения, как и для больных с ИЛАГ (рис. 2). Предпосылкой к данной рекомендации является тот факт, что пациенты с СЗСТ включены в большинство наиболее важных РКИ, проводимых для одобрения регуляторными органами ЛАГ-специфических препаратов, включая исследования комбинированной терапии.

В результате подгруппового анализа у пациентов с системной склеродермией, участвовавших в РКИ с использованием бозентана, мацитентана, силденафила, риосулата и трепростинила для подкожного введения, был продемонстрирован благоприятный эффект ЛАГ-препаратов. В некоторых из этих исследований величина ответа на терапию в группе ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, была более низкой по сравнению с группой ИЛАГ [340]. При выборе ЛАГ-специфической терапии у пациентов с системной склеродермией следует брать во внимание наличие генерализованной микроангиопатии и другие сосудистые поражения, такие как дигитальные язвы на текущий момент или в прошлом.

В РКИ длительностью 3 месяца у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, зарегистрировано улучшение толерантности к физической нагрузке, симптомов и гемодинамических показателей на фоне непрерывной внутривенной терапии эпопростенолом [222]. Однако ретроспективный анализ показал лучший эффект в группе ИЛАГ по сравнению с группой ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией. Возможно, отчасти это обусловлено большей коморбидностью больных со склеродермией с вовлечением сердца и легких.

Не следует рассматривать системную склеродермию в качестве независимого противопоказания к трансплантации [341]. Рекомендуется использовать мультидисциплинарный подход в ведении пациента со склеродермией до-, во время и после хирургического вмешательства [341]. Показания и противопоказания к трансплантации необходимо адаптировать к специфике пациента со склеродермией, уделяя осо-

Таблица 26

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, рекомендуется использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ	I	C	46
Эхокардиография в состоянии покоя рекомендуется в качестве скринингового исследования у бессимптомных пациентов с системной склеродермией, с последующим ежегодным эхокардиографическим скринингом, исследованием диффузионной способности легких для монооксида углерода и уровня биомаркеров	I	C	46
Выполнение КПКС рекомендуется во всех случаях подозрения ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ	I	C	46, 327
Терапия пероральными антикоагулянтами может обсуждаться на индивидуальной основе и при наличии предрасположенности к тромбофилии	IIb	C	175, 339

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращение: СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца.

бое внимание патологии желудочно-кишечного тракта (гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь и патология кишечника), сердечно-сосудистой системы, почек и кожи.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, приведены в таблице 26.

7.4. ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией

ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией, обычно относят к порто-пульмональной ЛГ (ППЛГ). Эту нозологию не следует путать с гепато-пульмональным синдромом, который характеризуется патологической дилатацией сосудов легких и гипоксемией [342]. Однако эти два состояния могут пересекаться [343]. Согласно терминологии ППЛГ ассоциирована с наличием портальной гипертензии, но не обязательно с присутствием заболевания печени. Однако цирроз печени до сих пор является наиболее частой причиной портальной гипертензии, поэтому ППЛГ обычно встречается у больных с циррозом. Примерно у 1-5% пациентов с портальной гипертензией развивается ЛАГ [344] и риск ее развития совершенно не зависит от этиологии заболевания и нарушения функции печени [345]. Несмотря на то, что было описано несколько генетических факторов

Таблица 27
Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиографическое исследование для поиска признаков ЛГ рекомендуется выполнять у симптомных больных с заболеваниями печени или портальной гипертензией и у всех кандидатов на трансплантацию печени	I	B	344
Пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, рекомендуется направлять в центры, имеющие опыт работы с обоими заболеваниями	I	C	344
Рекомендуется применять алгоритм лечения для пациентов с другими формами ЛАГ к пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, принимая во внимание тяжесть заболевания печени	I	C	214, 350-356
Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией	III	C	365
Трансплантация печени может обсуждаться у отдельных пациентов с хорошим ответом на ЛАГ-терапию	IIb	C	361-363
Трансплантация печени противопоказана у пациентов с тяжелой и неконтролируемой ЛАГ	III	C	361-363

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

риска [346], взаимосвязь патогенеза портальной и ЛГ остаются неясными.

7.4.1. Диагностика

В целом клинические признаки и симптомы ППЛГ похожи или идентичны с большинством других нозологий ЛАГ и характеризуются основной жалобой на прогрессирующую одышку при нагрузке. Клиническую картину может затенять, лежащее в основе, заболевание печени и его тяжесть. Диагностические процедуры должны соответствовать алгоритму, принятому и для других форм ЛГ, при этом следует помнить, что одновременное наличие портальной гипертензии и ЛГ не означает обязательного диагноза ППЛГ [344]. Необходимо выполнять весь диагностический алгоритм, включая КПКС для оценки тяжести заболевания, гемодинамического профиля и других возможных причин ЛГ, таких как заболевания легких, ЗЛКС и ХТЭЛГ. Для группы ППЛГ характерно наличие большего СИ и более низкого ЛСС по сравнению с больными с ИЛАГ [347], однако бывают различные варианты.

7.4.2. Лечение

Риск летальности у пациентов с ППЛГ такой же высокий, как и у больных с ИЛАГ [347, 348]. Этим пациентам следует направлять в центры, имеющие опыт ведения больных с ЛАГ и заболеваниями печени. В лечении пациентов с ППЛГ следует придерживаться основных правил ведения больных с другими формами ЛАГ, однако существуют важных моментов для размышления. Пациенты с ППЛГ зачастую имеют высокий риск кровотечения и обычно антикоагулянтная терапия не рекомендуется. Бета-блокаторы, которые широко применяют для снижения портального давления, следует избегать у больных с ППЛГ, поскольку они могут ухудшать гемодинамику и переносимость физических нагрузок в данной популяции пациентов [349].

Пациенты с ППЛГ исключены практически из всех РКИ, посвященных ЛАГ, (за исключением исследования PATENT, в которое включены 13 пациентов с ППЛГ). Случайные публикации описывают возможность применения АРЭ, ИФДЭ-5 типа, стимуляторов растворимой ГЦ и аналогов простациклина в данной группе больных [214, 350-356]. Они включают потенциально гепатотоксические препараты, такие как бозентан, но следует помнить, что этот препарат имеет тенденцию к накоплению у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (т.е. Чайлд-Пью класс В и С) [356]. Новые АРЭ (амбризентан, мацитентан) теоретически имеют преимущество перед бозентаном, т.к. риск лекарственной гепатотоксичности ниже [194, 201, 357], однако применение обоих препаратов не было систематично исследовано у пациентов с ППЛГ.

Наличие ЛГ имеет большое значение для пациентов, отобранных на трансплантацию печени [358]. ЛГ легкой степени с нормальным или ближе к нормальному значению ЛСС при наличии высокого МОК обычно хорошо переносится и имеет склонность к регрессу после трансплантации [359]. Напротив, было показано, что присутствию ЛАГ является главным фактором риска трансплантации печени. По данным клиники Мэйо у пациентов со средним ДЛА >50 мм рт.ст. летальность составляла 100% и 50% у больных со средним ДЛА между 35 и 50 мм рт.ст. и ЛСС ≥ 250 дин*сек*см⁻⁵ [359]. Поэтому пациенты, отобранные на трансплантацию печени, должны проходить скрининг признаков ЛГ, даже при отсутствии соответствующих клинических признаков. В прошлом наличие выраженной ЛАГ считалось противопоказанием к трансплантации печени, однако в редких публикациях говорится о возможном улучшении исходов после трансплантации печени при предварительном лечении ЛАГ-специфическими препаратами [360-363]. Однако этих данных недостаточно для создания общих рекомендаций и решение о трансплантации должно приниматься мультидис-

циплинарной командой в экспертных центрах. Несколько специализированных центров предлагают комбинированную трансплантацию печень-легкие или печень-сердце-легкие для тщательно подобранных больных [364].

Рекомендации по ведению пациентов с ППЛГ приведены в таблице 27.

7.5. ЛАГ, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВАРВТ) и агрессивное ведение оппортунистических инфекций внесло значительный вклад в увеличение продолжительности жизни у пациентов, инфицированных ВИЧ-инфекцией [366, 367]. В дальнейшем спектр осложнений сместился в сторону других длительных состояний, включая ЛАГ. Складывается впечатление, что современная тактика ведения пациентов с ВИЧ-инфекцией с применением ВАРВТ не только улучшила выживаемость, но и привела к снижению заболеваемости ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [368]. В совокупности в последние десятилетия эти эффекты на выживаемость и заболеваемость привели к стабильному уровню распространенности ЛАГ у пациентов, инфицированных ВИЧ. В популяционном исследовании минимальная распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, составляла 0,46% и была схожей с уровнем до внедрения ВАРВТ [369]. Патогенез ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, остается до конца не ясным. Отсутствие вирусных телец в плексиформных участках предполагает опосредованное влияние вирусной инфекции на воспаление и факторы роста и возможно триггерное действие у предрасположенных пациентов.

7.5.1. Диагностика

ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, разделяет сходную клиническую картину с ИЛАГ. На момент постановки диагноза состояние большинства пациентов соответствует СН III или IV ФК (NYHA). Пациенты могут иметь и другие факторы риска ЛАГ, такие как заболевание печени (хронический гепатит В или С), воздействие лекарств или токсинов или эмболии в систему ЛА вследствие внутривенного введения наркотиков. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ чаще мужского пола и наркоманы с внутривенным путем употребления наркотиков. Исследования на животных подтверждают мнение о том, что дополнительный эффект кокаина на ВИЧ-инфекцию может играть определенную роль в развитии легочной артериопатии. Из-за низкой распространенности, бессимптомные ВИЧ-инфицированные пациенты не должны проходить обследование на ЛАГ. Тем не менее, ЭхоКГ должна быть выполнена у пациентов с необъяснимой одышкой для

выявления связанных с ВИЧ сердечно-сосудистых осложнений, таких как миокардит, кардиомиопатии или ЛАГ. Выполнение КПКС является обязательным для установления диагноза ВИЧ-ассоциированной ЛАГ и отсутствие ЗЛКС [369]. ЛАГ является независимым фактором риска смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

7.5.2. Лечение

В отсутствие конкретных рекомендаций, лечение ВИЧ ассоциированной ЛАГ должно осуществляться согласно рекомендациям для лечения ИЛАГ вместе с ВАРВТ. При мультивариативном анализе СИ $>2,8$ л/мин/м² и количество лимфоцитов CD4 >200 клеток/мл являются независимыми предикторами выживаемости [225]. Антикоагулянты обычно не рекомендуются из-за повышенного риска кровотечения, возможных проблем с комплаентностью и лекарственных взаимодействий. Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, по всей видимости, не отвечают на острый ВРТ и, таким образом, не должны получать БКК [189]. Неконтролируемые исследования показывают, что простациклины могут улучшить толерантность к физической нагрузке, гемодинамику и симптомы у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ [218]. В открытых исследованиях были зарегистрированы положительные эффекты бозентана на все показатели эффективности терапии, включая результаты Т6МХ и показатели инвазивной гемодинамики, у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [370]. Единичные пациенты включались в РКИ с амбризентаном [194]. Печеночная переносимость была схожа с ранее доложенными наблюдениями при других формах ЛАГ. Интерпретация этих исследований ограничена небольшим размером выборки и открытым дизайном. При совместном использовании ритонавира и саквинавира с sildenafilом, дозу последнего необходимо снизить, вследствие лекарственного взаимодействия. ВИЧ-инфекция, как правило, считается критерием исключения для трансплантации легких, даже если в некоторых центрах были реализованы специальные программы. Следует отметить, что были описаны случаи регресса заболевания у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, получавших ВАРВТ и специфическую терапию. Эти данные, вместе с уменьшением числа случаев ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, в условиях современного лечения, могут свидетельствовать об эффективности агрессивной тактики ведения, которая улучшает исходы в этой популяции пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять основные причины улучшения исходов у этих пациентов.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, приведены в таблице 28.

Таблица 28
Рекомендации по ведению пациентов с ЛАГ,
ассоциированной с ВИЧ-инфекцией

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиографический скрининг ЛГ у бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией не рекомендуется	III	C	369
У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, следует использовать тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ЛАГ, принимая во внимание сопутствующую патологию и лекарственных взаимодействий	IIa	C	194, 367
Терапия пероральными антикоагулянтами не рекомендуется из-за отсутствия данных о соотношении эффективности: риск	III	C	175, 367

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ВИЧ — вирус иммунодефицита человека, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

7.6. ВОБЛ и легочный капиллярный гемангиоматоз

ВОБЛ и ЛКГ являются редкими заболеваниями, но все чаще диагностируются в качестве причин ЛГ [92, 371]. Патологические характеристики ЛКГ обнаружены у 73% больных с ВОБЛ и, наоборот патологические характеристики ВОБЛ регистрируются у 80% больных с ЛКГ [372]. Сходства патологических признаков, клинических характеристик и риск медикаментозного отека легких на фоне ЛАГ-специфической терапии [371, 373] позволяют предположить, что эти два заболевания взаимосвязаны, и было высказано предположение, что ЛКГ может быть вторичным ангиопролиферативным процессом, обусловленным посткапиллярной обструкцией при ВОБЛ, а не самостоятельным заболеванием [6, 372]. Таким образом, ВОБЛ и ЛКГ были классифицированы вместе в определенной подгруппе клинической классификации, следующей за ЛАГ (табл. 4, группа 1') из-за общности гистологических, генетических и клинических характеристик и различия с ЛАГ [6]. Истинная заболеваемость ВОБЛ/ЛКГ остается неизвестной, так как во многих случаях эти состояния по-прежнему неправильно классифицируются как ЛАГ [374]. Доля идиопатических случаев ЛАГ, действительно удовлетворяющих критериям ВОБЛ/ЛГ, вероятно составляет около 10% (минимальная заболеваемость и распространенность ВОБЛ/ЛКГ <1 случай/млн) [92, 374]. В отличие от ИЛАГ среди пациентов с ВОБЛ преобладают пациенты мужского пола и прогноз заболевания более неблагоприятный [371]. Был описан случай семейной ВОБЛ, но мута-

ции *BMP2* редко обнаруживаются у пациентов с данным заболеванием [28, 371, 375]. В то время как ЛАГ, обусловленная мутацией *BMP2*, имеет свойства аутосомно-доминантного признака с неполной пенетрантностью, семейные случаи ВОБЛ/ЛКГ как правило, реализуются у молодых sibсов одного поколения с незатронутыми заболеванием родителями, указывая, что болезнь наследуется как рецессивный признак [28]. В этих семьях, ВОБЛ/ЛКГ вызваны биаллельными мутациями в *EIF2AK4* [28]. Как и ЛАГ, ВОБЛ/ЛКГ могут осложнять течение ассоциированных состояний (системная склеродермия, ВИЧ-инфекция и т.д.) и воздействие наркотиков или токсинов (циклофосфамид, митомицин и т.д.).

7.6.1. Диагностика

Диагноз ВОБЛ/ЛКГ может быть установлен с высокой вероятностью на основании комбинации клинического подозрения, физикального обследования, бронхоскопии и радиологического обследования [371]. Этот неинвазивный подход может избежать необходимости выполнять опасную диагностическую процедуру биопсию легких (золотой стандарт подтверждения гистологического диагноза ВОБЛ/ЛКГ), которую более не рекомендуется выполнять в большинстве случаев [371]. В наследуемых случаях достаточно идентификации биаллельной мутации *EIF2AK4* для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без гистологического подтверждения [28, 376]. Большинство пациентов жалуются на одышку при физической нагрузке и усталость, т.е. клинические проявления не отличаются от ЛАГ [371, 374]. При физикальном обследовании можно обнаружить изменение пальцев рук по типу “барабанных палочек” и потрескивающие хрипы при аускультации легких в базальных отделах с двух сторон, что не характерно для ЛАГ [371]. В публикациях клинических случаев показано, что пациенты с ВОБЛ/ЛКГ имеют более выраженную гипоксемию и более низкие цифры ДСЛ по сравнению с другими формами ЛАГ [92, 371]. Объяснением этому может быть наличие хронического интерстициального отека легких и пролиферации капилляров легких типичной для ВОБЛ/ЛКГ.

Рентгенография грудной клетки может выявить линии Керли В, увеличение лимфатических лимфоузлов средостения и периферическую интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим признакам ЛГ [92, 371]. Альтернативным методом является КТ высокого разрешения грудной клетки. Типичными изменениями, наводящими на мысль о ВОБЛ/ЛКГ, являются утолщение субплевральных септальных линий, центрлобулярные округлые изменения по типу “матового стекла” и лимфаденопатия средостения [92, 371]. Было обнаружено, что

Таблица 29

Рекомендации по ведению пациентов с ВОБЛ и легочным капиллярным гемангиоматозом

сочетание этих трех диагностических находок обладает 100% специфичностью для постановки диагноза ВОБЛ/ЛКГ у пациентов с ЛАГ и чувствительностью 66%. Кроме того, их присутствие, как представляется, тесно коррелирует с риском развития отека легких при лечении ЛАГ-специфическими препаратами. В/П сцинтиграфия легких не дает полезной информации в дифференциальной диагностике ВОБЛ/ЛКГ и ИЛАГ [377].

Поскольку ВОБЛ/ЛКГ могут быть ассоциированы со скрытыми альвеолярными геморрагиями, бронхоскопия с выполнением бронхоальвеолярного лаважа могут быть полезными исследованиями в диагностике. В ретроспективном исследовании были проанализированы результаты бронхоальвеолярного лаважа, проведенного у 19 пациентов с ЛАГ или ВОБЛ/ЛКГ. По сравнению с ИЛАГ в 8 случаях ВОБЛ регистрировалось значительное увеличение числа клеток, более высокий процент макрофагов, нагруженных гемосидерином, и существенно повышенный индекс Голде [378].

Гемодинамическая картина при ВОБЛ/ЛКГ идентична таковой при ИЛАГ [92, 371]. Важно отметить, что ДЗЛА почти всегда в пределах нормальных значений, т.к. патологические изменения происходят в мелких венулах и капиллярах и не затрагивают крупные легочные вены [92, 371]. ВРТ может осложняться острым отеком легких [92, 371].

7.6.2. Лечение

Медикаментозное лечение ВОБЛ/ЛКГ не определено [92]. Наиболее важно знать, что вазодилаторы, и в особенности внутривенное введение эпопростенола необходимо осуществлять крайне осторожно из-за высокого риска развития тяжелого отека легких, обусловленного действием препарата [92, 373]. Тем не менее, имеются сообщения об устойчивом клиническом улучшении у отдельных пациентов при использовании этих препаратов [379]. Рекомендуются высокие дозы диуретиков, кислородотерапия и медленное повышение дозы эпопростенола [379]. Поэтому терапию ВОБЛ/ЛКГ следует проводить только в центрах с большим опытом работы с больными ЛГ и пациенты должны быть полностью информированы о рисках. В этой группе больных рассматривалось исследование применения ингибиторов ангиогенеза, таких как интерферон альфа-2а, но в настоящее время не было рекомендовано [379]. Единственным методом лечения ВОБЛ/ЛКГ является трансплантация легких, и нет сообщений о рецидиве заболевания после трансплантации. Подходящих пациентов с ВОБЛ/ЛКГ следует направлять в центр трансплантации для оценки, как только был установлен диагноз [379].

Рекомендации по ведению пациентов с ВОБЛ/ЛКГ приведены в таблице 29.

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Для постановки диагноза ВОБЛ/ЛКГ рекомендуется учитывать совокупность клинического обследования, физикального исследования, бронхоскопии и результатов радиологического исследования	I	C	92, 371, 378
Идентификация биаллельной мутации <i>EIF2AK4</i> рекомендуется для подтверждения диагноза наследственной ВОБЛ/ЛКГ без гистологического подтверждения	I	B	28, 376
При установлении диагноза ВОБЛ/ЛКГ необходимо как можно скорее направить пациента в центр трансплантации	I	C	371
Пациенты с ВОБЛ/ЛКГ должны наблюдаться только в центрах, имеющих большой опыт ведения больных с ЛГ, в связи с высоким риском развития отека легких после начала терапии ЛАГ-специфическими препаратами	Ila	C	371, 373, 379

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз, ЛГ — легочная гипертензия, ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких.

8. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца (группа 2)

ЛГ является частым осложнением ЗЛКС (ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС), часто встречается как симптом лежащего в основе состояния [4, 380] и связана с тяжестью заболевания. ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС, может осложнять любую патологию левых камер сердца, такую как болезни клапанов сердца и врожденные пороки. Тем не менее, она наиболее часто изучалась у пациентов с СН с сохраненной или сниженной ФВ [4, 380]. Появление ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, приводит к более тяжелой симптоматике, худшей толерантности к физической нагрузке и оказывает негативное влияние на исход [4, 380, 381]. По сравнению с ЛАГ пациенты с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, (особенно в случае с СНсФВ ЛЖ) часто старше, женского пола, с более частой распространенностью сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний [382] и большинство, если не все, имеют признаки метаболического синдрома [383].

Истинная распространенность ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС при СН, остается неизвестной, преимущественно потому что определение ЛГ в эпидемиологических исследованиях было основано на данных ЭхоКГ-исследования с использованием различных пороговых значений [4, 384]. Результаты инвазивного исследования гемодинамики описаны в ограничен-

ном числе одноцентровых публикаций [4]. При ретроспективном анализе, выполненном крупным центром ЛГ, ЗЛКС были идентифицированы в качестве причины ЛГ у 36% всех пациентов, направленных на обследование, из которых 55% имели “пассивную” ЛГ, характеризующуюся ТПГ <12 мм рт.ст. [151, 385].

ЛГ развивается при ЗЛКС в ответ на пассивную обратную передачу давления наполнения, главным образом за счет диастолической дисфункции ЛЖ, усиленной митральной регургитацией, вызванной физической нагрузкой и потерей комплаентности ЛП [4]. У некоторых больных эти чисто механические компоненты венозного застоя могут вызвать эффект наложения, с присоединением вазоконстрикции легочных сосудов, снижением биодоступности ОА, повышения экспрессии эндотелина, десенситизации к вазодилатации, обусловленной действием натрийуретического пептида, и ремоделирования сосудов [4, 380, 386]. Это приводит к дальнейшему увеличению ДЗЛА и может привести к заболеванию сосудов легких, увеличению постнагрузки ПЖ и ПЖ недостаточности [4].

Дефиниция ЛГ и различие между пре- и посткапиллярной ЛГ основаны на определенном уровне давления. Это объясняет, почему ТПГ, т.е. разница между средним ДЛА и ДЗЛА, был использован для разграничения “пассивной” ЛГ (ТПГ <12 мм рт.ст.) от “активной” ЛГ (ТПГ ≥12 мм рт.ст.) [151]. Однако это определение и сопутствующая терминология были неудовлетворительными до такой степени, что для характеристики гемодинамики некоторых пациентов с выраженными изменениями в малом круге кровообращения часто использовался термин “диспропорциональная” ЛГ, ассоциированная с ЗЛКС [4, 151]. В идеале “диспропорциональность” должна определяться гемодинамическим параметром, который будет (1) маркером заболевания, (2) менее зависимым от изменений ДЗЛА и ударного объема и (3) учитывать пульсирующую природу легочного кровотока [4, 81]. Значение ТПГ зависит от всех параметров среднего ДЛА, включая кровоток, резистентность и давление наполнения левых камер сердца [4, 81, 82]. Напротив, диастолическое ДЛА при сравнении с СДЛА и средним ДЛА менее зависимо от ДЗЛА при любом значении ударного объема [4, 81]. Складывается мнение, что ДПГ (определяемый как диастолическое ДЛА-ДЗЛА) лучше всего подходит для характеристики заболевания сосудов легких [4, 81]. У здоровых индивидуумов значение ДПГ находится в пределах 1-3 мм рт.ст. и у пациентов, которым проводится исследование по поводу заболевания сердца (кроме шунтов), ДПГ остается ≤5 мм рт.ст. в большинстве случаев [4, 81, 387].

Недавно были опубликованы результаты исследований, посвященных роли ДПГ и ТПГ в прогно-

зировании исходов у пациентов с СН [83, 385, 388]. По данным одноцентрового исследования, включавшего 3107 пациентов, ДПГ >7 мм рт.ст. был ассоциирован с более худшим прогнозом в подгруппе больных с повышенным ТПГ >12 мм рт.ст. [385]. В другом исследовании, включавшем 463 пациента с ФВ ЛЖ <40%, риск смерти был выше у пациентов с ЛГ, когда определение ЛГ основывалось на ЛСС ($p < 0,01$), с более высокой летальностью у больных с ЛСС ≥3 ед. Вуд [387]. Тем не менее, исход не отличался, был ли ТПГ меньше или больше, чем 12 мм рт.ст. [83], предполагая, что последний может быть менее дискриминантным чем ЛСС при наличии ЛГ. Интересно, что авторы сообщили, что податливость ЛА была независимым маркером прогноза. Другие исследователи так же подтвердили это наблюдение, предполагая наличие нарушения податливости ЛА при СН [389] даже при отсутствии ЛГ [390]. Среди 25450 пациентов, перенесших трансплантацию сердца в США, у 22,6% больных ТПГ превышал 12 мм рт.ст. [83]. В этой конкретной ситуации не было обнаружено, что ДПГ имел предсказательное значение неблагоприятного исхода на при любом уровне исследования. Другое недавнее исследование показало отсутствие прогностического значения ДПГ, даже если возникали существенные методологические ограничения [391]. Несмотря на ограничивающий проспективный характер этих исследований, они не дают четкого ответа на вопрос, какой показатель является лучшим в прогнозировании исхода у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС. Таким образом, для обеспечения согласованности с общим определением ЛГ, рекомендуется использовать комбинацию показателей ДПГ и ЛСС, чтобы охарактеризовать различные типы ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, т.е. изолированную посткапиллярную ЛГ и прекапиллярную ЛГ (табл. 3).

8.1. Диагностика

При ЗЛКС и особенно при ЛЖ СН ЛГ можно легко заподозрить, используя пошаговый подход, совмещая клиническую картину, специфические ЭхоКГ-признаки и другие методы, такие как ЭКГ и визуализирующие методики. Хотя ни один показатель не может дифференцировать ЛГ, ассоциированную с ЗЛКС, от прекапиллярной ЛГ, наличие многочисленных факторов риска и результаты обследования должны вызвать подозрение на ЛГ, ассоциированную с ЗЛКС (табл. 30). Следует предполагать ЛГ, когда пациенты обращаются с необъяснимыми симптомами, признаками недостаточности правых камер сердца и сопутствующими заболеваниями, связанными с ЛГ, такими как синдром сонного апноэ, ХОБЛ, ТЭЛА в анамнезе и факторами риска развития ЛАГ.

Таблица 30

Примеры основных факторов, позволяющих предполагать ЛГ 2 группы

Клиническая презентация	Эхокардиография	Другие признаки
Возраст >65 лет	Структурные изменения левых камер сердца • Заболевания клапанов левых камер сердца • Увеличение ЛП (>4,2 см) • Флотация МПП вправо • Дисфункция ЛЖ • Концентрическая гипертрофия ЛЖ и/или увеличение массы миокарда ЛЖ	ЭКГ • ГЛЖ и/или ГЛП • ФП/ТП • БЛНПГ • Наличие зубцов Q
Симптомы ЛЖ сердечной недостаточности	Показатели доплерографического исследования повышены: • Увеличение соотношения E/e' • >2-3 тип нарушения трансмитрального кровотока	Другие данные визуализирующих методик исследования • Линии Керли В • Выпот в плевральной полости • Отек легких • Увеличение ЛА
Признаки метаболического синдрома	Отсутствие • Дисфункции ПЖ • Среднесистолического прикрытия кровотока в ЛА • Выпота в полость перикарда	
Анамнез заболевания сердца (в прошлом или настоящем)		
Персистирующая фибрилляция предсердий		

Сокращения: ТП — трепетание предсердий, ФП — фибрилляция предсердий, ЭКГ — электрокардиограмма, МПП — межпредсердная перегородка, ЛП — левое предсердие, ГЛП — гипертрофия ЛП/дилатация, БЛНПГ — блокада левой ножки пучка Гиса, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЖ — левый желудочек, ГЛЖ — гипертрофия ЛЖ, ЛА — легочная артерия, ПЖ — правый желудочек.

Соответствующая роль водной нагрузки и пробы с физической нагрузкой для выявления ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, у пациентов с СФВЛЖ в настоящее время не стандартизованы, отсутствуют нормальные значения показателей, что не позволяет создать четкие рекомендации для врачей. Кроме того, высказано предположение, что у пациентов с ЛАГ может быть аномальное повышение уровня ДЗЛА в ответ на водную нагрузку [77].

Показания для выполнения КПКС у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, которую следует выполнять преимущественно планоно и в стабильном состоянии пациента, приведены в таблице 10.

8.2. Лечение

Основная цель терапии ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, должно быть улучшение общего ведения основного заболевания до рассмотрения конкретных мер для лечения ЛГ. Такой подход включает в себя коррекцию клапанных пороков при наличии показаний и агрессивную терапию СН со снижением систолической функции ЛЖ [4, 392]. Некоторым пациентам могут принести пользу неспецифические вазодилататоры, такие как нитраты и гидралазин, хотя количество доказательств, подтверждающих эту стратегию, ограничено [4, 392]. При тяжелой СН решающее значение имеет контроль волюмического состояния, что может потребовать инвазивного мониторинга [4, 393]. Кроме того, было показано, что имплантация устройства для механической поддержки ЛЖ приводит к снижению давления в ЛА путем разгрузки ЛЖ без увеличения риска постимплантационной недостаточности ПЖ [4, 393, 395]. Следует контролировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и признаки метаболического синдрома [4, 392]. Необходимо диагностировать и лечить сопутствующие заболевания, ведущие к ЛГ, включая ХОБЛ, синдром сонного апноэ и ТЭЛА. В отличие от этого, нет никаких убедительных доказанных рекомендаций для лечения СНсФВ ЛЖ [392].

Основанием для использования ЛАГ-специфической терапии при ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, было поддержано острыми и краткосрочными исследованиями с применением простаноидов, БРЭ и ИФДЭ-5. Большинство этих исследований последовательно сообщили об улучшении гемодинамики, физической работоспособности и симптомов [4, 396]. Однако эти исследования несут значительные методологические ограничения (малый размер выборки, единственный центр, неясные данные о дизайне или отсутствие процесса рандомизации), которые не обеспечивают достаточно доказательств, подтверждающих использование этих препаратов в клинической практике [4]. Кроме того, нет доказательств того, что острые изменения в малом круге кровообращения могут иметь значение в сердечно-сосудистой

хирургии, такой как трансплантация сердца и/или имплантация устройства для механической поддержки ЛЖ [4, 380].

В недавнем многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании [397] 201 пациент с ЛГ вследствие систолической СН был рандомизирован в четыре группы для сравнения трех доз риоцигуата (0,5, 1 и 2 мг т.р.д.) с плацебо в течение 16 недель. Никакого влияния на первичную конечную точку (изменение среднего ДЛА через 16 недель) не наблюдалось при применении любой дозы риоцигуата по сравнению с плацебо [397].

В настоящее время проводятся два многоцентровые клинические испытания у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, с применением силденафила (Sildenafil (NCT01616381)) и мацитентана (Мелодия-1

Таблица 31

Ведение пациентов с ЛГ при заболеваниях левых камер сердца

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Оптимизация лечения основного заболевания рекомендуется перед принятием решения об обследовании ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС (т.е. лечение структурной патологии сердца)	I	B	396
Рекомендуется выявлять другие причины ЛГ (т.е. ХОБЛ, синдром сонного апноэ, ТЭЛА, ХТЭЛГ) и лечить их соответствующим образом до принятия решения об обследовании ЛГ, обусловленной ЗЛКС	I	C	396
Инвазивное исследование при ЛГ рекомендуется проводить на фоне скорректированного волюмического статуса	I	C	
Пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, и выраженным прекапиллярным компонентом, на что указывает высокий ДПГ и/или высокое ЛСС, следует направлять в экспертный центр ЛГ для выполнения полного диагностического обследования и принятия индивидуальной лечебной стратегии	IIa	C	
Важность и роль вазореактивного теста у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, не определена, за исключением больных, являющихся кандидатами на трансплантацию сердца и/или имплантацию механического устройства для поддержки ЛЖ	III	C	396
Использование ЛАГ-одобренной терапии у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, не рекомендуется	III	C	396

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, ХТЭЛГ — хроническая тромбозмобилическая легочная гипертензия, ДГД — диастолический градиент давления, ЗЛКС — заболевание левых камер сердца, ЛЖ — левый желудочек, ТЭЛА — тромбозмобилиа в легочную артерию, ЛГ — легочная гипертензия, ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

(NCT02070991)), причем последний является единственным исследованием, требующим выполнения КПКС.

Поэтому нет никаких новых доказательств, подтверждающих использование ЛАГ терапии у пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, частично из-за отсутствия исследований, стратифицирующих именно пациентов, имеющих ЛГ и/или с ориентацией на конкретно это состояние. Такие исследования необходимы для решения данной области неудовлетворенных медицинских потребностей, и пациентов с комбинированной пре- и посткапиллярной ЛГ следует включать в клинические испытания. Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ, ассоциированной с ЗЛКС, приведены в таблице 31.

Таблица 32

Гемодинамическая классификация ЛГ вследствие заболевания легких [9]

Терминология	Гемодинамика (катетеризация правых камер сердца)
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ без ЛГ	Среднее ДЛА <25 мм рт.ст.
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с ЛГ	Среднее ДЛА ≥25 мм рт.ст.
ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с тяжелой ЛГ	Среднее ДЛА >35 мм рт.ст., или среднее ДЛА ≥25 мм рт.ст. при наличии низкого сердечного выброса (СИ <2,5 л/мин, не объяснимого другими причинами)

Сокращения: СИ — сердечный индекс, ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких, КЛФЭ — комбинированный легочный фиброз и эмфизема, ИЛФ — идиопатический легочный фиброз, ДЛА — давление в легочной артерии, среднее ДЛА — среднее давление в легочной артерии, ЛГ — легочная гипертензия.

9. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии (группа 3)

Патология, патофизиология и эпидемиология этих состояний обсуждались ранее (Раздел 4). Наиболее распространенными заболеваниями легких, ассоциированными с ЛГ являются ХОБЛ, интерстициальная болезнь легких и комбинированные легочный фиброз и эмфизема. Редкие заболевания, такие как клетки гранулематоз Лангерганса или саркоидоз представлены в Web таблице VIII. При любом заболевании легких, развитие ЛГ сопровождается ухудшением переносимости физической нагрузки, нарастанием гипоксемии и снижением выживаемости [398-400]. Тяжесть ЛГ, как правило, слабо связана с тяжестью основной патологии легких [401, 402]. Наиболее распространенные маркеры ЛГ являются непропорционально низкая ДСЛ и низкое давление CO₂ [401, 402].

Гемодинамическая классификация ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, приведена в таблице 32 [20]. В случае тяжелой ЛГ, другие возможные причины, такие как ЗЛКС или ХТЭЛГ должны быть исключены. У некоторых больных с патологией легких и ЛГ, особенно у пациентов с легкой формой заболевания легких, но тяжелой ЛГ, трудно определить, является ли ЛГ результатом патологии легких или пациент страдает от двух заболеваний, т.е. ЛАГ и хронического заболевания легких. Эти пациенты должны быть направлены в ЛГ-центр, где есть также опыт работы в области пульмонологии.

9.1. Диагностика

Клинические симптомы и физикальные признаки ЛГ бывает трудно выявить у пациентов с респираторными расстройствами. Кроме того, у пациентов с патологией легких, периферические отеки не обязательно указывают на недостаточность ПЖ, это также может быть результатом воздействия гипоксемии и гиперкапнии на систему ренин-ангиотензин-альдостерон. Сопутствующие ЗЛКС,

Таблица 33

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
Эхокардиография рекомендуется для неинвазивной диагностики при подозрении ЛГ у пациентов с заболеванием легких	I	C	403, 405
Пациентов с эхокардиографическими признаками тяжелой ЛГ и/или тяжелой ПЖ дисфункции рекомендуется ^d направлять в экспертный центр	I	C	
Оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную терапию O ₂ , у пациентов с хронической гипоксемией рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких	I	C	169
Пациентов с признаками тяжелой ЛГ/тяжелой ПЖ недостаточности следует направлять в центр ЛГ для подбора индивидуальной терапии	Ila	C	
КПКС не рекомендуется при подозрении ЛГ у пациентов с заболеванием легких, за исключением случаев, когда определяется стратегия лечения (например, трансплантация легких, альтернативный диагноз, таких как ЛАГ или ХТЭЛГ, потенциальная возможность включения в клиническое исследование)	III	C	169
У пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких не рекомендуется использовать одобренную ЛАГ терапию	III	C	411-416

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности, ^d — эта рекомендация не относится к пациентам с терминальной стадией заболевания легких, которые не рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию легких.

Сокращения: ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, КПКС — катетеризация правых камер сердца, ПЖ — правый желудочек.

которые часто встречаются у больных с хроническими заболеваниями органов дыхания, могут также способствовать развитию ЛГ. Как правило, пациенты с симптомами, которые являются более серьезными, чем ожидалось на основании результатов ИФЛ, должны в дальнейшем обследоваться, в особенности с помощью ЭхоКГ для поиска ЗЛКС или ЛГ.

ЭхоКГ остается наиболее широко используемым неинвазивным диагностическим инструментом для оценки ЛГ. Показания к ЭхоКГ у больных с заболеваниями легких включают клиническое подозрение значительной ЛГ или сопутствующего ЗЛКС. Следует, однако, отметить, что точность ЭхоКГ у пациентов с далеко зашедшими стадиями заболеваний органов дыхания является низкой [403-405]. Пациенты с клиническими или ЭхоКГ-признаками тяжелой ЛГ и/или тяжелой дисфункции ПЖ должны быть направлены в ЛГ центр.

Точный диагноз ЛГ основан на измерениях, полученных во время КПКС. Потенциальными показаниями для КПКС при тяжелых заболеваниях легких являются: (1) уточнение диагноза или исключение ЛГ у кандидатов на хирургическое лечение (трансплантацию, уменьшение объема легких), (2) подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ, (3) эпизоды ПЖ недостаточности и (4) сомнительные ЭхоКГ-данные в случаях с высоким уровнем подозрения и возможными терапевтическими последствиями.

9.2. Лечение

В настоящее время специфическая терапия для ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, отсутствует. Показано, что долгосрочное применение O₂ частично снижает прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее, ДЛА редко возвращается к нормальным значениям, а структурные аномалии легочных сосудов устойчиво сохраняются [169]. При лечении интерстициальных заболеваний легких влияние длительной O₂ терапии на прогрессирование ЛГ менее определено. Терапия с помощью обычных вазодилататоров, таких как БКК не рекомендуется, так как они могут нарушить газообмен в связи с ингибированием гипоксической легочной вазоконстрикции [406-408], и из-за их недостаточной эффективности после длительного применения [409, 410].

Публикаций, посвященных опыту работы с целевой ЛАГ терапией не хватает, и до сих пор не существует никаких доказательств, полученных в результате проведения РКИ, что применение ЛАГ препаратов приведет к улучшению симптомов или исходов у больных с заболеваниями легких [411-416].

Таким образом, пациенты с заболеванием легких и ЛГ, в состоянии гипоксемии должны получать долгосрочную терапию O₂, с адаптацией общих рекомендаций по ведению пациентов с ХОБЛ. Лечение основного заболевания легких должно быть оптимизиро-

вано. Применение препаратов, одобренных для ЛАГ не рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие патологии легких. Пациенты с подозрением на ЛАГ в дополнение к их заболеваниям легких (характеризуются умеренными изменениями паренхимы легких, симптомы недостаточно объясняются механическими нарушениями в легких и пациенты имеют гемодинамический фенотип ЛАГ, то есть тяжелую ЛГ с высоким ЛСС и низким МОК) могут быть получать лечение в соответствии с рекомендациями для пациентов с ЛАГ, имея в виду возможные последствия сопутствующей патологии легких и ответ на терапию.

Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких представлены в таблице 33.

10. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ (группа 4)

ХТЭЛГ является болезнью, характеризующейся обструктивным ремоделированием ЛА вследствие

тромбоэмболии крупных сосудов. Совокупная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых 2-х лет после эпизода симптомной ТЭЛА [417]. Широкие границы погрешности вероятно обусловлены неудовлетворительным направлением пациентов, скудностью ранней симптоматики и трудностью в дифференцировке острого эпизода ТЭЛА от симптомов предшествующей ХТЭЛГ [418]. Хотя точная распространенность и ежегодная заболеваемость ХТЭЛГ неизвестны, некоторые данные указывают на то, что это заболевание может возникать у 5 человек на миллион населения в год [419].

При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует рассматривать и лечить следующие состояния, опираясь на современные наилучшие знания. Эти состояния включают в себя саркому ЛА, эмболию опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы ЛА (табл. 4).

10.1. Диагностика

Проведение регулярного скрининга ХТЭЛГ после эпизода ТЭЛА не поддерживается текущими данными; значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА.

Средний возраст больных на момент постановки диагноза составляет 63 года, и оба пола поражаются в равной степени; [25] случаи ХТЭЛГ в педиатриче-

ской практике редки [287, 420]. Клинические симптомы и признаки являются неспецифическими или отсутствуют на ранних стадиях ХТЭЛГ, только с появлением признаков недостаточности правых камер сердца при поздних стадиях заболевания диагноз ХТЭЛГ становится очевидным. Таким образом, ранняя диагностика остается проблемой при ХТЭЛГ, в среднем проходит около 14 месяцев между появлением симптомов и постановкой диагноза в экспертном центре [421]. Когда они присутствуют, клинические симптомы ХТЭЛГ могут напоминать острую ТЭЛА или ИЛАГ; в последнем случае, отеки и кровохарканье возникают чаще у пациентов с ХТЭЛГ, в то время как обмороки чаще встречается у больных с ИЛАГ [422].

Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования, полученных после 3 месяцев адекватной антикоагулянтной терапии для того, чтобы различить ХТЭЛГ от “подострой” ТЭЛА. Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимы следующие данные: среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. и среднее ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., несогласованные дефекты перфузии при сцинтиграфии легких и специфические диагностические признаки ХТЭЛГ, выявляемые на МСКТ-ангиографии, МРТ или обычной легочной ангиокинематографии, такие как кольцевые стенозы, сетевидные/щелевидные изменения просвета сосуда и хронические тотальные окклюзии (изменения в виде выбухания или клиновидного сужения).



Рис. 3. Алгоритм диагностики ХТЭЛГ.

Примечание: ^а — при выполнении единственного визуализирующего исследования КТ ангиопульмонографии можно не диагностировать ХТЭЛГ.

Сокращения: КПКС — катетеризация правых камер сердца, КТ — компьютерная томография, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия, В/П — вентиляционно-перфузионный.

Некоторые пациенты, в особенности с односторонней полной обструкцией кровотока, могут иметь нормальную гемодинамику малого круга кровообращения в покое, несмотря на наличие признаков заболевания. Эти пациенты также считаются больными ХТЭЛГ и ведутся соответствующим образом. Подходящая терминология для описания этого состояния хронической тромбоэмболической легочной болезни до сих пор отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ представлен на рисунке 3.

В то время как КТ ангиопульмонография является исследованием выбора в диагностике острой ТЭЛА, планарная В/П скintiграфия легких остается главным методом первой линии для визуализации ХТЭЛГ, так как для постановки диагноза она обладает чувствительностью 96-97% и специфичностью 90-95% [47]. В отличие от этого, при ИЛАГ и ВОБЛ перфузионная скintiграфия легких, как правило, показывает несегментные дефекты или картину нормальной перфузии легких [377]. Более поздние работы показывают, что как В/П скintiграфия так и современная КТ ангиопульмонография могут быть точными методами для обнаружения ХТЭЛГ, с отличной диагностической эффективностью в опытных руках (чувствительность 100%, 93,7% специфичность и 96,5% точность для В/П и 96,1%, 95,2% и 95,6%,

соответственно, для КТ ангиопульмонографии) [93, 423, 424].

МСКТ ангиопульмонография стала признанным методом визуализации для подтверждения ХТЭЛГ [93], однако, выполнение только этого визуализирующего исследования не позволяет исключить ХТЭЛГ [47]. С помощью КТ ангиопульмонографии можно диагностировать осложнения ХТЭЛГ, такие как дилатация ЛА, сопровождающаяся компрессией левой коронарной артерии и гипертрофированные бронхиальные артериальные коллатерали, которые могут привести к кровохарканию.

КТ высокого разрешения грудной клетки, позволяет оценить состояние паренхимы легких и выявить эмфизему, патологию бронхов или интерстициальные заболевания легких, а также инфаркты, мальформации сосудов и перикарда, и деформации грудной стенки. Перфузионные несоответствия проявляются в виде мозаичной картины паренхимы легких, с темными участками, соответствующими зонам пониженной перфузии. Хотя мозаичный паттерн часто регистрируется у пациентов с ХТЭЛГ, он также может наблюдаться до 12% пациентов с ЛАГ [425]. Считается, что МР томографии сосудов легких по-прежнему уступает КТ [426], но этот способ, а также КТ с конусным лучом [427, 428] ангиоскопия внутрисосудистое ультразвуковое исследование или оптическая когерент-



Рис. 4. Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

Примечание: ^а — пациенты, которым по техническим причинам можно выполнить оперативное лечение, но имеющие неприемлемое соотношение риска: пользы, могут быть направлены на БАЛА, ^б — в некоторых центрах лекарственная терапия и БАЛА инициируются одновременно.

Сокращения: БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛГ — легочная гипертензия.

ная томография, могут дополнительно использоваться в соответствии с местным опытом и практикой.

КПКС является важным диагностическим инструментом. Уровень предоперационного и сразу послеоперационного ЛСС является маркером долгосрочного прогноза [429]. Заключительным этапом диагностического процесса является селективная ангиопульмонография, которую необходимо выполнять в переднезадней и боковой проекциях. Она выявляет кольцевидные стенозы, сетевидные и шелевидные изменения просвета сосудов, изменения мешотчатого типа, нерегулярность стенки сосудов и полную обструкцию артерии, коллатерали бронхиальных артерий, а также помогает в технической оценке операбельности больного.

10.2. Лечение

10.2.1. Хирургическое лечение

ЭЭЛА является методом выбора при лечении ХТЭЛГ (рис. 4). В Европе внутрибольничная смертность в настоящее время невысокая и составляет 4,7% [430], а в ряде крупных центров даже ниже [431]. У большинства пациентов значительно уменьшается симптоматика и практически нормализуется гемодинамика [430-432]. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует билатеральной эндартерэктомии с доступом через медиальный слой ЛА. Операция выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения [431], и не требует церебральной перфузии [433].

Операбельность больных с ХТЭЛГ определяется несколькими факторами, которые непросто стандартизировать; они определяются с пригодностью пациента, опытом хирургической бригады и имеющимися ресурсами. Общие критерии включают предоперационной ФК-ВОЗ II-IV и хирургическую доступность тромбов в основных, долевыми или сегментарных ЛА. Преклонный возраст сам по себе не является противопоказанием к операции. В противопоказаниях к ЭЭЛА отсутствуют уровень ЛСС и показатели тяжести ПЖ дисфункции.

В тяжелых случаях в послеоперационном периоде рекомендуется ЭКМО в качестве стандартной медицинской помощи в центрах ЭЭЛА [434-436]. Ранний послеоперационный реперфузионный отек может потребовать вено-артериальной ЭКМО, и вено-венозная ЭКМО может стать “мостом” перед экстренной трансплантации легких при тяжелой персистирующей ЛГ.

Пациенты, которым была не выполнена ЭЭЛА или страдающие от персистирующей ХТЭЛГ или резидуальной ЛГ после ЭЭЛА, имеют плохой прогноз.

10.2.2. Медикаментозное лечение

Оптимальное медикаментозное лечение ХТЭЛГ состоит из антикоагулянтов и диуретиков, а также

O₂ в случаях СН или гипоксемии. На протяжении всей жизни рекомендуется прием антикоагулянтов даже после выполнения ЭЭЛА. Данных об эффективности и безопасности новых пероральных антикоагулянтов нет. Несмотря на отсутствие консенсуса, рутинная постановка кава-фильтра не поддерживается имеющимися доказательствами. Наличие микроангиопатии при ХТЭЛГ дает обоснование для использования не по прямому назначению лекарственных средств, утвержденных к применению у больных с ЛАГ [25]. По данным некоторых нерандомизированных исследований с применением ЛАГ-специфической терапии было отмечено улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики [437-439]. Лекарственная терапия ХТЭЛГ-специфическими ЛАГ препаратами может быть оправдана у пациентов, которых невозможно прооперировать или при наличии неприемлемого соотношения риска: пользы (рис. 2). Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА так же могут быть кандидатами для целевой терапии. У операбельных больных с тяжелыми нарушениями гемодинамики применение специфической терапии в качестве “моста” к выполнению ЭЭЛА не обосновано научными данными.

Неселективный антагонист эндотелина, бозентан был изучен у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА в течение 16 недель терапии; первичные конечные точки, такие как снижение ЛСС и увеличение Т6МХ, не были достигнуты [440]. Однако назначение перорального стимулятора рГЦ, риоцигуата у 261 пациента из 446 скринированных больных с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЭЭЛА, в течение 16 недель терапии привело к увеличению дистанции прохождения в Т6МХ в среднем на 39 м ($p < 0,001$, первичная конечная точка) и разницы ЛСС в среднем в 246 $\text{дин} \cdot \text{см} \cdot \text{сек}^{-5}$ ($p < 0,001$, вторичная конечная точка) при отсутствии изменения во времени до клинического ухудшения [441].

Предоперационная лекарственная терапия не определена, так как величина эффектов такого подхода была невелика в одном РКИ [442]. В одном ретроспективном исследовании не было получено разницы в исходах, но отмечалась задержка в оперативном лечении для пациентов, получавших лекарственную терапию [442]. Проспективные РКИ необходимо проводить у пациентов с потенциальной выгодой лечения; например, пациентов с высоким ЛСС и технически сложной анатомией.

После ЭЭЛА, пациенты должны наблюдаться в ХТЭЛГ центрах, по крайней мере, с однократной оценкой гемодинамики через 6-12 месяцев после вмешательства.

Таблица 34

Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылки ^c
У пациентов, перенесших ТЭЛА, с сохраняющейся одышкой при физической нагрузке следует подозревать ХТЭЛГ	Ia	C	449
Всем пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия	I	C	91
У всех пациентов с ХТЭЛГ должна оцениваться возможность оперативного лечения и решение относительно других стратегий лечения должны приниматься мультидисциплинарной командой экспертов	I	C	91
Рекомендуется выполнение хирургической ЭЭЛА у пациентов с ХТЭЛГ в условиях глубокой гипотермии и циркуляторного ареста	I	C	91
Назначение риоцигуата рекомендуется у симптомных пациентов с персистирующей/рецидивирующе ХТЭЛГ после хирургического лечения или неоперабельной ХТЭЛГ по оценке группы специалистов, ведущих пациентов с ХТЭЛГ, включая не менее одного хирурга, имеющего экспертные знания в области ЭЭЛА	I	B	441
Можно обсуждать применение не по назначению одобренных для ЛАГ, препаратов, у симптомных пациентов с ХТЭЛГ, признанной неоперабельной по оценке группы специалистов, ведущих пациентов с ХТЭЛГ, включая не менее одного хирурга, имеющего экспертные знания в области ЭЭЛА	Iib	B	437-440
Интервенционная БАЛА может обсуждаться у пациентов, которые по техническим причинам признаны неоперабельными или имеют неблагоприятное соотношение риск:польза для ЭЭЛА	Iib	C	57, 444-446, 448
Скрининг ХТЭЛГ у асимптомных больных, перенесших ТЭЛА, в настоящее время не рекомендован	III	C	417

Примечание: ^a — класс рекомендаций, ^b — уровень доказательности, ^c — ссылки, поддерживающие уровень доказательности.

Сокращения: БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии, ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии.

10.2.3. Интервенционное лечение

В 2001г Feinstein, et al. и остальные [443] опубликовал серию из 18 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, которым выполнялась баллонная дилатация ЛА. Несмотря на значительное снижение среднего ДЛА, у 11 пациентов развился реперфузионный отек легких и 3 потребовалась механическая вентиляция легких. В последнее время японские исследователи усовершенствовали БАЛА путем использования меньшего количества инфляций баллона за сеанс в одном или двух легочных сосудистых сегментах и применения внутрисосудистой визуализации [444-446]. Для улучшения функции ПЖ в среднем требуется 4,8 сеансов БАЛА на одного пациента [57]. Бережный подход с вмешательством только в зоне кровоснабжения одной доли за одну сессию и крайне осторожный подбор размера баллона снизили частоту реперфузионного отека легких до 2% в отдельных центрах [447]. Хотя БАЛА все еще не используется широко [448], она быстро завоевывает внимание во всем мире. БАЛА должна выполняться только в центрах, имеющих большой опыт по ведению пациентов с ХТЭЛГ.

Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ представлены в таблице 34. Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рисунке 4.

11. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами развития (группа 5)

ЛГ с неясными и/или множественными механизмами (группа 5, табл. 4) включает в себя несколько заболеваний с многофакторными этиопатогенетическими путями. Общей чертой этих заболеваний является то, что механизмы ЛГ плохо изучены и могут включать в себя легочную вазоконстрикцию, пролиферативную васкулопатию, внешнюю компрессию, внутреннюю окклюзию, СН с высоким СВ, сосудистую облитерацию и ЛЖ СН (Web табл. VIII).

Эти пациенты нуждаются в тщательном обследовании. Лечение должно соответствовать основному диагнозу; лечение ЛГ является вторичным. Необходимо следовать аксиоме “Лечить легкие, а не давление”. РКИ с применением одобренных ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛГ 5 группы отсутствуют [450]. Следует уделять особое внимание некоторым заболеваниям, описанным в Web таблице VII, которые могут иметь венозный компонент ЛГ (ВОБЛ), течение которого может значительно усугубиться при использовании вазодилататоров легочного артериального звена.

12. Определение референтного центра по ведению пациентов с ЛГ

ЛАГ является редким заболеванием. Поскольку в целом медицинские центры с большим объемом пациентов стараются достигать наилучших резуль-

татов ведения больных, то создание экспертных центров является клинически и экономически весьма желательным и поддерживается организациями пациентов. Целью специализированного центра являются новые направления больных, проведение оценки и исследования всех нозологий ЛГ, повседневного надлежащего ведения пациентов с применением ЛАГ- и ХТЭЛГ-специфических препаратов, работа в тесном контакте с другими

Таблица 35
Рекомендации для референтных центров
по ведению пациентов с ЛГ

Рекомендации	Класс ^а	Уровень ^б
Референтным центрам рекомендуется обеспечить ведение пациентов мультидисциплинарной командой (специалисты в области кардиологии и пульмонологии, медицинские сестры, радиологи, работники социальной и психологической помощи, соответствующие консультанты)	I	C
Референтным центрам рекомендуется иметь прямые связи и возможность быстрого направления в другие медицинские учреждения и отделения (такие как ревматологическое отделение, отделение семейного планирования, ЭЭЛА, трансплантации легких, врожденных пороков сердца у взрослых)	I	C
Следует учитывать, что в референтный центр должен наблюдать не менее 50 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и принимать по меньшей мере, два новых пациента в месяц с документированной ЛАГ или ХТЭЛГ	Ila	C
Следует учитывать, что референтный центр должен выполнять по меньшей мере, 20 вазореактивных тестов в год у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛЛАГ	Ila	C
Референтному центру следует принимать участие в совместных клинических исследованиях у пациентов с ЛАГ, включая II и III фазы клинических исследований	Ila	C

Примечание: ^а — класс рекомендаций, ^б — уровень доказательности.

Сокращения: СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани, ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ, ЛГ — легочная гипертензия, ЛЛАГ — ЛАГ, индуцированная приемом лекарств, НЛАГ — наследственная ЛАГ, ИЛАГ — идиопатическая ЛАГ, ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии.

медицинскими работниками с целью получения лучших результатов у пациентов, выполнение аудиторских проверок, исследовательской работы и обучения.

Консультативные центры должны иметь достаточное количество пациентов, находящихся на длительной терапии, а также новых направлений больных, чтобы соответствовать статусу. Идеальное число пациентов, наблюдающихся в центре для взрослых больных должно быть не менее 200 в год, из которых, по меньшей мере половина имеет окончательный диагноз ЛАГ. В странах с населением более 10 млн человек, взрослые центры в идеале должны увеличить число принимаемых больных свыше 300 ежегодно. Рекомендуется, чтобы в референтном центре наблюдались, по меньшей мере, 50 пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ и два новых пациента в месяц направлялись в центр с документированной ЛАГ и ХТЭЛГ. Для педиатрических центров рекомендуемое число новых обращений в год составляет 30-50 пациентов. Количество больных и обращений могут быть адаптированы в соответствии с конкретными характеристиками страны (распределение населения, географические ограничения, и т.д.).

12.1. Условия и навыки, требуемые для референтного центра

1. Оказание медицинской помощи в референтном центре должно осуществляться мультидисциплинарной командой врачей, которая, как минимум, должна включать в себя [451-456]:

(а) два консультирующих врача (обычно один или оба специалиста кардиологи или пульмонологи), имеющие опыт ведения пациентов с ЛГ, в амбулаторных условиях, в стационаре и в обсуждении ведения больных в условиях мультидисциплинарной команды

(б) медицинская сестра

(с) рентгенолог с опытом работы в визуализации у пациентов с ЛГ

(д) кардиолог или врач, работающий с пациентами с ЛГ, имеющий опыт в ЭхоКГ

(е) кардиолог или врач, работающий с пациентами с ЛГ, имеющий опыт в КПКС и проведении ВРТ

(и) доступ к организациям психологической и социальной поддержки

(к) соответствующая дежурная и консультативная служба

2. Референтному центру рекомендуется иметь доступ к следующим службам:

(а) отделение с персоналом, имеющим опыт работы с больными с ЛГ

(б) отделение интенсивной терапии с соответствующим опытом работы

(с) врача специалиста амбулаторной помощи

(д) отделение неотложной медицинской помощи

(е) диагностические подразделения, включающие ЭхоКГ, КТ, сцинтиграфию, МР томографию, ультразвуковую диагностику, тестирование с физической нагрузкой, функциональные тесты легких и катетеризацию полостей сердца, лабораторную диагностику

(и) доступ к полному спектру специфической ЛАГ и ХТЭЛГ лекарственной терапии, имеющейся в стране

3. Референтным центрам рекомендуется создавать устойчивые связи (т.е. критерии направления, пути направления больных и клинические протоколы ведения пациентов) со следующими необходимыми службами в рамках одного центра [452]:

(а) генетика

(б) ревматология

(с) планирование семьи

(д) ЭЭЛА

(е) трансплантация легких

(и) ВПС у взрослых

4. Референтным центрам следует рассматривать возможность проведения проверки соблюдения принципов установленных рекомендаций и клинических исходов, который включает анализ выживаемости. Ревизии должны также проводить сравнительную оценку работы в пределах одной стороны, где существует более одного референтного центра.

5. Референтные центры должны рассматривать возможность совместного участия в клинических исследованиях у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, включая II и III фазу.

6. Референтным центрам следует заниматься информированием о критериях направления и обеспечением образовательного процесса обо всех аспектах ЛГ соответствующих медицинских работников. В особенности это касается молодых специалистов, которых вместе со старшими коллегами следует направлять на обучающие курсы.

7. Референтные центры должны участвовать в становлении и включении в работу сети центров ЛГ в пределах страны, где есть более одного ЛГ центра.

8. Референтным центрам следует поддерживать связи с национальными и/или Европейскими пациентскими организациями. Рекомендации для референтного центра ЛГ приведены в таблице 35.

13. Основные послания из рекомендаций что делать и чего не делать

Диагностика ЛГ		
Катетеризация правых камер сердца рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (ЛАГ-группа 1) и определения тактики ведения	I	C
Проведение ВРТ рекомендуется у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом препаратов для идентификации пациентов, которых можно лечить высокими дозами БКК	I	C
Тяжесть ЛАГ		
Тяжесть ЛАГ рекомендуется оценивать, опираясь на совокупность данных клинического обследования, нагрузочных тестов, биохимических маркеров, результатов ЭхоКГ и исследования гемодинамики (табл. 13, 14) и выполнять регулярное обследование каждые 3-6 месяцев у стабильных больных (табл. 14)	I	C
Общие мероприятия при ЛАГ		
Рекомендуется избегать беременности пациенткам с ЛАГ	I	C
Терапия ЛАГ		
Референтным центрам рекомендуется обеспечить ведение пациентов мультидисциплинарной командой (специалисты в области кардиологии и пульмонологии, медицинские сестры, радиологи, работники социальной и психологической помощи, соответствующие консультанты)	I	C
Пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, больным с низким или промежуточным риском рекомендуется начинать лечение с одобренной ЛАГ-специфической монотерапии (табл. 19)	I	A

Пациентам с ЛАГ, ранее не получавшим ЛАГ-специфическую терапию, больным с низким или промежуточным риском рекомендуется начинать лечение с одобренной пероральной ЛАГ-специфической комбинированной терапии (табл. 20)	I	B
Последовательная комбинированная терапия рекомендуется у пациентов с неадекватным ответом на начальную монотерапию или начальную двойную комбинированную терапию (табл. 21)	I	B
Рекомендации по ведению пациентов с ЛГ вследствие заболеваний левых камер сердца или заболеваний легких		
Применение одобренных ЛАГ-специфических препаратов для лечения ЛГ вследствие заболеваний левых камер сердца или заболеваний легких не рекомендуется	III	C
Рекомендации по ведению пациентов с ХТЭЛГ		
Хирургическая эндартерэктомия из ЛА в условиях гипотермии и циркуляторного ареста рекомендуется у пациентов с ХТЭЛГ и оценка операбельности и принятие решения относительно других методов лечения (лекарственная терапия или баллонная ангиопластика ЛА) необходимо делать в составе мультидисциплинарной команды экспертов	I	C

14. Электронное приложение

Все электронные рисунки и таблицы доступны в электронном приложении: <http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Pulmonary-Hypertension-Guidelines-on-Diagnosisand-Treatment-of>

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям и рецензенты от перечислены в Приложении.

15. Приложение

Члены комитета ЕОК по практическим рекомендациям (CPG): Jose Luis Zamorano (Chairperson) (Spain), Victor Aboyans (France), Stephan Achenbach (Germany), Stefan Agewall (Norway), Lina Badimon (Spain), Gonzalo Barón-Esquivias (Spain), Helmut Baumgartner (Germany), Jeroen J. Bax (The Netherlands), Héctor Bueno (Spain), Scipione Carerj (Italy), Veronica Dean (France), Çetin Erol (Turkey), Donna Fitzsimons (UK), Oliver Gaemperli (Switzerland), Paulus Kirchhof (Germany/UK), Philippe Kolh (Belgium), Patrizio Lancellotti (Belgium), Gregory Y. H. Lip (UK), Petros Nihoyannopoulos (UK), Massimo F. Piepoli (Italy), Piotr Ponikowski (Poland), Marco Roffi (Switzerland), Adam Torbicki (Poland), Antonio Vaz Carneiro (Portugal), Stephan Windecker (Switzerland).

Национальные кардиологические общества ЕОК, принявшие активное участие в рецензировании рекомендаций:

Albania: Albanian Society of Cardiology, Sokol Myftiu;
Austria: Austrian Society of Cardiology, Diana Bonderman;

Azerbaijan: Azerbaijan Society of Cardiology, Ibrahimov Firdovsi; **Belarus:** Belorussian Scientific Society of Cardiologists, Irina Lazareva; **Belgium:** Belgian Society of Cardiology, Michel De Pauw; **Bosnia & Herzegovina:** Association of Cardiologists of Bosnia & Herzegovina, Šekib Sokolović; **Bulgaria:** Bulgarian Society of Cardiology, Vasil Velchev; **Croatia:** Croatian Cardiac Society, Maja Čikeš; **Cyprus:** Cyprus Society of Cardiology, Josef Antoniou Moutiris; **Czech Republic:** Czech Society of Cardiology, Pavel Jansa; **Denmark:** Danish Society of Cardiology, Jens Erik Nielsen-Kudsk; **Estonia:** Estonian Society of Cardiology, Ly Anton; **Finland:** Finnish Cardiac Society, Pertti Jääskeläinen; **France:** French Society of Cardiology, Fabrice Bauer; **Georgia:** Georgian Society of Cardiology, Archil Chukhrkidze; **Germany:** German Cardiac Society, Christian Opitz; **Greece:** Hellenic Cardiological Society, George Giannakoulas; **Hungary:** Hungarian Society of Cardiology, Kristóf Karlócai; **Iceland:** Icelandic Society of Cardiology, Hjörtur Oddsson; **Ireland:** Irish Heart Foundation, Sean Gaine; **Israel:** Israel Heart Society, Doron Menachemi; **Italy:** Italian Federation of Cardiology, Michele Emdin; **Kyrgyzstan:** Kyrgyz Society of Cardiology, Talant Sooronbaev; **Latvia:** Latvian Society of Cardiology, Ainars Rudzītis; **Lithuania:** Lithuanian Society of Cardiology, Lina Gumbiene; **Luxembourg:** Luxembourg Society of Cardiology, Frederic Lebrun; **Malta:** Maltese Cardiac Society, Josef Micallef; **Moldavia:** Moldavian Society of Cardiology, Victor Botnaru; **Morocco:** Moroccan Society of Cardiology, Latifa Oukerraj; **Norway:** Norwegian Society of Cardiology, Arne K. Andreassen; **Poland:** Polish Cardiac Society, Marcin Kurzyna; **Portugal:** Portuguese Society of Cardiology, Maria João Ribeiro Leite Baptista; **Romania:** Romanian Society of Cardiology, Ioan Mircea Coman; **Russia:** Russian Society of Cardiology, Olga Moiseeva; **Serbia:** Cardiology Society of Serbia, Branislav S. Stefanović; **Slovakia:** Slovak Society of Cardiology, Iveta Šimková; **Sweden:** Swedish Society of Cardiology, Gerhard Wikström; **Switzerland:** Swiss Society of Cardiology, Markus Schwerzmann; **The Former Yugoslav Republic of Macedonia:** Macedonian FYR Society of Cardiology, Elizabeta Srbinovska-Kostovska; **The Netherlands:** Netherlands Society of Cardiology, Arie P.J. van Dijk; **Tunisia:** Tunisian Society of Cardiology and Cardio-Vascular Surgery, Abdallah Mahdhaoui; **Turkey:** Turkish Society of Cardiology, Cihangir Kaymaz; **UK:** British Cardiovascular Society, Gerry Coghlan; **Ukraine:** Ukrainian Association of Cardiology, Yuriy Sirenko.

Текст “РЕКОМЕНДАЦИИ ESC по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015” аккредитован Советом Европы для аккредитации в кардиологии (ЕВАС). ЕВАС работает согласно стандартам качества Европейского Совета по аккредитации для послевузовского медицинского образования (ЕАССМЕ), который является учреждением Европейского союза медицинских специалистов (UEMC). В соответствии с требованиями ЕВАС/ЕАССМЕ все авторы, участвующих в этой программе раскрыли потенциальные конфликты интересов, которые могут вызвать предвзятость в научном материале.

Организационный комитет отвечает за обеспечение того, что все потенциальные конфликты интересов в программе объявляются участникам до начала деятельности. Вопросы для этой статьи доступны на: сайте European Heart Journal <http://www.oxforde-learning.com/eurheartj> и EOK <http://www.escardio.org/guidelines>.

Список литературы: http://www.scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_esc/