



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Кодирование по Международной статистической
классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **I27.0, I27.2, I27.8**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые**

Пересмотр не позднее: **2022**

ID: **159**

Разработчик клинической рекомендации

- **Общероссийская общественная организация «Российское кардиологическое общество»**
- **Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России**
- **Общероссийская общественная организация "Федерация анестезиологов и реаниматологов"**
- **Ассоциация ревматологов России**
- **Российское респираторное общество**
- **Национальный конгресс лучевых диагностов**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Ключевые слова
- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация
- 2. Диагностика
- 3. Лечение
- 4. Реабилитация
- 5. Профилактика
- 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Связанные документы
- Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента
- Приложение В. Информация для пациентов
- Приложение Г.

Ключевые слова

Список сокращений

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент

АСТ – аспаргатаминотрансфераза

ЖНВЛП – жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты

КИ – клиническое исследование

КР – клинические рекомендации

МКБ 10 – Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МНН – Международное непатентованное наименование

РГ – рабочая группа

РФ – Российская Федерация

УДД – уровень достоверности доказательств

УУР – уровень убедительности рекомендаций

ЭРА – эндотелиновых рецепторов антагонисты (АТХ - С02КХ, другие антигипертензивные средства)

БАПЛА – баллонная ангиопластика легочной артерии

БКК – блокаторы «медленных» кальциевых каналов

В/П – планарная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВОБЛ – веноокклюзионная болезнь легких

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВПС – врожденный порок сердца

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ДЛА – давление в легочной артерии

ДМЖП – дефект межжелудочковой перегородки

ДМПП – дефект межпредсердной перегородки

ДПГ – диастолический пульмональный градиент

ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ИФДЭ-5 – фосфодиэстеразы ингибиторы

ЛАГ – легочная артериальная гипертензия

ЛГ – легочная гипертензия

ЛЖ – левый желудочек

ЛКГ – гемангиоматоз легочных капилляров

ЛСС – легочное сосудистое сопротивление

МКК – малый круг кровообращения

МСКТ – многосрезовая компьютерная томография

НПВ – нижняя полая вена

НАК – антикоагулянты непрямые (антагонисты витамина К)

ОПСС – общее периферическое сопротивление

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – правый желудочек

пик $\dot{V}O_2$ – пиковое потребление кислорода

ПАК – прямые антикоагулянты для перорального приема

ПП – правое предсердие

рГЦ – растворимая гуанилатциклаза

РКИ – рандомизированные клинические исследования

РЧА – радиочастотная абляция

СДЛА – систолическое давление в легочной артерии

СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани

СИ – сердечный индекс

СНнФВ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

СНсФВ – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

ССД – системная склеродермия

ТПГ – транспульмональный градиент

ТШХ – тест с шестиминутной ходьбой

ФК – функциональный класс

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХТЭБЛ – хроническая тромбоэмболическая болезнь легких

цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат

ЧВКС – чрезвенозная катетеризация сердца

ЭхоКГ – эхокардиография

BMPR2 – ген, кодирующий рецептор типа II к белку костного морфогенеза BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2)

DLSO – *диффузионная способность легких по монооксиду углерода*

IP-рецептор – простациклиновый рецептор

NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида

NYHA – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

NO – монооксид азота (англ. nitric oxide)

Термины и определения

Доказательная медицина – надлежащее, последовательное и осмысленное использование современных наилучших доказательств (результатов клинических исследований) в процессе принятия решений о состоянии здоровья и лечении пациента [1].

Заболевание – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма [2].

Инструментальная диагностика – диагностика с использованием для обследования пациента различных приборов, аппаратов и инструментов.

Исход – любой возможный результат, возникающий от воздействия причинного фактора, профилактического или терапевтического вмешательства, все установленные изменения состояния здоровья, возникающие как следствие вмешательства [3].

Клиническое исследование – любое исследование, проводимое с участием человека в качестве субъекта для выявления или подтверждения клинических и/или фармакологических эффектов исследуемых продуктов и/или выявления нежелательных реакций на исследуемые продукты, и/или изучения их всасывания, распределения, метаболизма и выведения с целью оценить их безопасность и/или эффективность. Термины "клиническое испытание" и "клиническое исследование" являются синонимами [4].

Конфликт интересов – ситуация, при которой у медицинского или фармацевтического работника при осуществлении ими профессиональной деятельности возникает личная заинтересованность в получении лично либо через представителя компании материальной выгоды или иного преимущества, которое влияет или может повлиять на надлежащее исполнение ими профессиональных обязанностей вследствие противоречия между личной заинтересованностью медицинского работника или фармацевтического работника и интересами пациента [2].

Лабораторная диагностика – совокупность методов, направленных на анализ исследуемого материала с помощью различного специализированного оборудования.

Легочная гипертензия – патофизиологическое состояние, для которого характерно повышение давления в легочной артерии, ассоциированное с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибелью пациентов.

Лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности [5].

Медицинский работник – физическое лицо, которое имеет медицинское или иное образование, работает в медицинской организации и в трудовые (должностные) обязанности

которого входит осуществление медицинской деятельности, либо физическое лицо, которое является индивидуальным предпринимателем, непосредственно осуществляющим медицинскую деятельность [2].

Медицинское вмешательство – выполняемые медицинским работником и иным работником, имеющим право на осуществление медицинской деятельности, по отношению к пациенту, затрагивающие физическое или психическое состояние человека и имеющие профилактическую, диагностическую, лечебную, реабилитационную или исследовательскую направленность виды медицинских обследований и/или медицинских манипуляций, а также искусственное прерывание беременности [2].

Модификация образа жизни – мероприятия, направленные на нормализацию веса и характера питания, двигательной активности, целью которых является снижение сердечно-сосудистого риска.

Пациент – физическое лицо, которому оказывается медицинская помощь или которое обратилось за оказанием медицинской помощи независимо от наличия у него заболевания и от его состояния [2].

Последовательная комбинированная ЛАГ специфическая терапия – это последовательное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения легочной гипертензии [6].

Рабочая группа по разработке/актуализации клинических рекомендаций – это коллектив специалистов, работающих совместно и согласованно в целях разработки/актуализации клинических рекомендаций, и несущих общую ответственность за результаты данной работы.

Синдром – устойчивая совокупность ряда симптомов с единым патогенезом [7].

Состояние – изменения организма, возникающие в связи с воздействием патогенных и/или физиологических факторов и требующие оказания медицинской помощи [2].

Стартовая комбинированная ЛАГ специфическая терапия – это одновременное назначение двух и более разных классов специфических препаратов для лечения легочной гипертензии [6].

Тезис-рекомендация – положение, отражающее порядок и правильность выполнения того или иного медицинского вмешательства, имеющего доказанную эффективность и безопасность.

Уровень достоверности доказательств (УДД) – степень уверенности в том, что найденный эффект от применения медицинского вмешательства является истинным [8].

Уровень убедительности рекомендаций (УУР) – степень уверенности в достоверности эффекта вмешательства и в том, что следование рекомендациям принесет больше пользы, чем вреда в конкретной ситуации [8].

Цель медикаментозной терапии – стабильное достижение зоны низкого риска летальности [9, 10].

1. Краткая информация

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Легочная гипертензия (ЛГ) – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенозной катетеризации сердца [6].

Нормальные значения давления в легочной артерии в покое – среднее ДЛА ≤ 20 мм рт. ст. [12].

Давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) косвенно отражает давление в левом предсердии и конечно-диастолическое давление в левом желудочке.

Легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) – показатель, отражающий тяжесть поражения артериального русла малого круга кровообращения (МКК), который рассчитывается по формуле: (среднее ДЛА - ДЗЛА)/сердечный выброс и измеряется в единицах Вуда [13].

Прекапиллярная легочная гипертензия – гемодинамический вариант ЛГ, для которого характерно среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. и увеличение ЛСС ≥ 3 ед. Вуда [6].

Посткапиллярная легочная гипертензия – гемодинамический вариант ЛГ, при котором среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА > 15 мм рт. ст. [6].

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

Группа 1. В основе развития ЛАГ лежат структурные изменения артерий и артериол МКК, которые проявляются гиперплазией интимы, гипертрофией и гиперплазией гладкомышечных клеток средней оболочки сосудов, утолщением адвентиции с формированием периваскулярных воспалительных инфильтратов, а на более поздних стадиях – фиброзными изменениями [35]. Устойчивый к апоптозу фенотип эндотелиальных клеток, характерный для ЛАГ, способствует возникновению плексогенной артериопатии, приводящей к субтотальной облитерации просвета сосуда, увеличению ЛСС и, в конечном итоге, гемодинамической нагрузке на правый желудочек. Формирование онкоподобного, пролиферативного фенотипа клеток сосудистой стенки связывают с нарушением митохондриального дыхания и усилением энергетической зависимости от аэробного гликолиза, что приводит к патологической активации факторов транскрипции [36]. Вторая гипотеза развития ЛАГ, получившая название «дегенеративной», связана с повреждением эндотелия, нарушением процессов репарации и ангиогенеза,

приводящих к уменьшению плотности сосудов микроциркуляторного русла. Независимо от исходного механизма ключевым звеном в патогенезе ЛГ по-прежнему остается эндотелиальная дисфункция со снижением синтеза основных вазодилатирующих (монооксида азота (NO), простациклина) и гиперпродукцией вазоконстрикторных субстанций (эндотелин-1, тромбоксан A2, серотонин), формированием протромботических условий; развитием воспалительных реакций в сосудистой стенке как за счет утраты эндотелием антиадгезионных свойств, так и вследствие нарушений врожденного и адаптивного иммунитета. Функциональное состояние правого желудочка – основной лимитирующий фактор, определяющий прогноз пациентов с ЛГ и напрямую зависящий от степени фиброзных изменений сосудов МКК и миокарда.

Возникновение ЛАГ опосредуется взаимодействием генетических, эпигенетических факторов и факторов окружающей среды. Показано, что у пациентов с семейной формой ЛАГ мутации в гене *BMPR2*, относящемся к семейству трансформирующего ростового фактора и регулирующем процессы клеточной пролиферации, выявляются в 75% случаев, тогда как у пациентов со спорадическими вариантами идиопатической ЛАГ – только в 25% случаев [37]. Кроме того, у пациентов с ЛАГ, имеющих анамнез, в том числе и семейный, геморрагических телеангиоэктазий, выявляются мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1, эндоглин и белки семейства трансформирующего ростового фактора (*BMPR1B*, *SMAD9*). Проведение полногеномного сиквенса у пациентов с ЛАГ выявило дополнительные, более редкие мутации в генах, кодирующих кавеолин-1 и калиевые каналы (*KCNK3*). Наряду с генетическими детерминантами в развитии ЛАГ активное участие принимают три основных эпигенетических механизма: метилирование ДНК, модификации гистонов и микроРНК.

Установлено, что в качестве факторов риска развития ЛАГ могут выступать лекарственные препараты и токсины, информация о которых представлена в Приложении Б1 (Табл.4) [6, 11]. Благодаря накопленным за последние годы данным, дазатиниб и метамфетамины из группы «вероятных» перенесены в группу «определенных» лекарственных препаратов, с приемом которых ассоциировано развитие ЛАГ.

Группа 2. Заболевания левых камер сердца, вызывающие повышение давления в легочной артерии, чрезвычайно гетерогенны. Общий механизм, лежащий в основе легочной венозной гипертензии, – пассивная передача повышенного давления наполнения из левых камер сердца на вены малого круга кровообращения. Увеличение левого предсердия может служить ранним маркером систолической или диастолической дисфункции левого желудочка. Повышенное венозное давление в малом круге кровообращения приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается увеличением секреции эндотелина-1, уменьшением продукции NO и снижением чувствительности к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов [38]. Сходство гистологической картины комбинированной пре- и посткапиллярной легочной гипертензии с ЛАГ подчеркивает общность патогенетических механизмов их развития.

Группа 3. Вазоконстрикция сосудов малого круга кровообращения в ответ на гипоксемию с последующим ремоделированием артерий и артериол – ключевое звено патогенеза ЛГ при патологии легких, что подтверждается наличием корреляционной связи между величиной среднего ДЛА и парциальным давлением кислорода, а также диффузионной способностью

легких для монооксида углерода (DLCO) [39, 40]. Парадоксальный ответ на гипоксемию сосудов МКК может быть генетически детерминирован. Установлена связь между развитием ЛГ у пациентов с патологией легких и носительством LL-полиморфизма в гене *5HTT* переносчика серотонина. Наряду с этим, гиперпродукция эндотелина-1, фактора некроза опухолей альфа, трансформирующего ростового фактора бета, сосудистого ростового фактора, а также повышение уровня С-реактивного белка подтверждают общность патогенетических механизмов развития ЛГ при патологии легких и у пациентов с ЛАГ. Следует помнить, что причиной развития ЛГ у 10–15% пациентов могут быть нарушения дыхания во сне. Как правило, дополнительным фактором риска развития ЛГ у этих пациентов служит метаболический синдром, инсулинорезистентность и ассоциированный с ними оксидативный стресс, приводящий к развитию эндотелиальной дисфункции.

Группа 4. Современное понимание патогенеза ХТЭЛГ выходит далеко за рамки хронической обструкции, вызванной нефрагментированными тромботическими массами. И хотя патогенез ХТЭЛГ до конца не изучен, возникновение данного заболевания связывают с нарушением процессов фибринолиза, ангиогенеза, ранним развитием фиброзных изменений и вторичной васкулопатией. ЛГ при этом заболевании может возникать при тромботическом поражении менее 50% артериального русла, что подчеркивает значение нейрогуморальных факторов в ее развитии и сближает данное заболевание с ИЛАГ [31].

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ отнюдь не редкость, напротив, она затрагивает около 1% населения, в возрасте старше 65 лет встречается у 10% пациентов [17]. Тем не менее, заболеваемость и распространенность различных клинических групп ЛГ существенно различается.

Группа 1. ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний, поэтому основную информацию о ее распространенности и заболеваемости предоставляют национальные и международные регистры. По данным французского регистра распространенность ЛАГ составляет 15 случаев, а ИЛАГ – 5,9 случая на 1 миллион взрослого населения, тогда как заболеваемость не превышает 2,4 и 1,0 случай на 1 млн взрослого населения в год, соответственно [18]. По данным американского регистра REVEAL среди всех пациентов с ЛГ I группы около 50% пациентов имеют ИЛАГ, наследственную ЛАГ или ЛАГ, связанную с приемом лекарственных препаратов или токсинов. В подгруппе ЛАГ, ассоциированной с другими заболеваниями, основной причиной развития ЛГ являются диффузные болезни соединительной ткани и, в первую очередь, системная склеродермия [19]. По данным Российского национального регистра доля пациентов с ИЛАГ в структуре ЛГ I группы составляет 41,5%, наследственная ЛАГ – 0,4%, ЛАГ, ассоциированная с ВПС и СЗСТ, – 36% и 19,5%, соответственно; портопульмональная ЛГ – 1,9%, ВИЧ-ассоциированная ЛАГ – 0,4%, ЛАГ, индуцированная приемом лекарственных препаратов и токсинов, – 0,4% [20].

ИЛАГ традиционно описывается как заболевание молодых женщин без сопутствующей патологии. Об этом свидетельствуют данные исторического регистра Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH), в котором средний возраст пациентов с ИЛАГ на момент постановки диагноза составил 35 ± 15 лет, а соотношение женщин и мужчин было 1,7:1 [21]. Аналогичные данные представлены в Российском национальном регистре, в котором средний возраст пациентов с ЛАГ составил $42,7 \pm 15,3$ лет [20]. Однако за прошедшие 3 десятилетия «портрет» пациентов с ИЛАГ существенно изменился: увеличилась доля пожилых пациентов. В частности, средний возраст пациентов во французском и американском (REVEAL) регистрах составил 52 ± 15 лет и 53 ± 15 лет, соответственно [22, 23]. В европейском регистре COMPERA доля пациентов с ИЛАГ старше 65 лет превысила 64%, хотя соотношение женщин и мужчин осталось прежним – 2,3:1 [24]. С ростом популяции пожилых пациентов увеличивается и доля пациентов, имеющих традиционные сердечно-сосудистые заболевания: системную гипертензию (27–42%), ожирение (30–38%), сахарный диабет 2 типа (14%) и ишемическую болезнь сердца (10–12%), что затрудняет своевременную диагностику заболевания [23, 25].

Группа 2. ЛГ при патологии левых камер сердца – одна из наиболее распространенных форм ЛГ, которая составляет 48–80% в структуре легочных гипертензий [26]. Как правило, развитие ЛГ у пациентов с патологией левых камер сердца связано с прогрессированием основного заболевания и увеличением функционального класса сердечной недостаточности, что неблагоприятно влияет на их выживаемость. ЛГ встречается у 60% пациентов с систолической и у 83% пациентов (СДЛА > 35 мм рт. ст.) с диастолической дисфункцией левого желудочка, а также у 38% пациентов с митральным стенозом (СДЛА > 50 мм рт. ст.), у 23% пациентов с митральной недостаточностью (СДЛА > 50 мм рт. ст.), у 29% пациентов с аортальным стенозом (СДЛА > 50 мм рт. ст.) и у 16% пациентов с аортальной недостаточностью (СДЛА \geq 60 мм рт. ст.) [27].

Группа 3. Распространенность ЛГ при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) зависит не только от тяжести заболевания, но и метода верификации ЛГ. Анализ данных чрезвенозной катетеризации сердца у пациентов с ХОБЛ IV стадии заболевания показал, что 90% пациентов имеют среднее ДЛА > 20 мм рт. ст. и только 1–5% пациентов имеют ДЛА > 35–40 мм рт. ст. в покое [28]. Даже при умеренных физических нагрузках у пациентов с ХОБЛ может наблюдаться быстрый рост среднего ДЛА. Для фенотипа ХОБЛ с вовлечением сосудов МКК характерно сочетание менее тяжелых нарушений функции внешнего дыхания с гипоксемией, очень низкой диффузионной способностью легких для монооксида углерода, нормо- или гипокапнией и преимущественным ответом сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, что сближает этот вариант ЛГ с ИЛАГ. У пациентов с идиопатическим легочным фиброзом среднее ДЛА \geq 25 мм рт. ст. зарегистрировано у 8–15% пациентов на начальной стадии заболевания с увеличением до 30–50% в поздней и > 60% в конечной стадии [29]. Следует отметить высокую распространенность ЛГ у пациентов с саркоидозом, которая варьирует от 5,7% до 74% [30]. Хотя ЛГ при саркоидозе имеет многофакторную природу и может, наряду с вовлечением паренхимы легких, быть обусловлена патологией левых камер сердца и гранулематозной артериопатией.

Группа 4. Определить точную распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ достаточно сложно, так как заболевание часто остается недиагностированным. Не менее проблематична гипердиагностика ХТЭЛГ у пациентов с эпизодом острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА). В ранее опубликованных проспективных исследованиях частота ХТЭЛГ после симптомной острой ТЭЛА, верифицированная при чрезвенозной катетеризации сердца, колеблется от 0,4% до 6,2%, что в среднем составляет 3,4% (95% ДИ 2,1–4,4%) [31]. Вместе с тем, некоторые данные указывают на то, что ХТЭЛГ может возникать у 5 человек на миллион населения в год [32]. Хотя ХТЭЛГ и рассматривается в рамках венозной тромбоэмболии, предшествующие эпизоды ТЭЛА по данным Европейского регистра ХТЭЛГ удается подтвердить в 74,8% случаев, а тромбозы глубоких вен – в 56,1% случаев [33]. Учитывая жизнеугрожающий характер ХТЭЛГ, затраты на ведение одного пациента в Российской Федерации составляют 379 миллионов рублей, причем 91% из них – прямые затраты [34].

Группа 5. Учитывая гетерогенность этой группы, оценить распространенность и заболеваемость не представляется возможным.

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

Другие формы сердечно-легочной недостаточности (I27):

I27.0 – Первичная легочная гипертензия

I27.2 – Другая вторичная легочная гипертензия

I27.8 – Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

ЛГ встречается при самых разнообразных заболеваниях и состояниях и крайне редко является самостоятельным заболеванием – например, таким, как ИЛАГ. Классификация легочных гипертензий, принятая Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г., выделяет 5 основных групп, объединенных общностью клинических, гемодинамических, патоморфологических характеристик и подходов к лечению. В 2018 году на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце внесены изменения в клиническую классификацию ЛГ 2015 г. (Табл. 1).

Таблица 1. Клиническая классификация легочных гипертензий [6, 11]

I. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия	III. Легочная гипертензия, связанная с патологией легких и/или гипоксией: 3.1. ХОБЛ	
---	---	--

<p>1.2. Наследственная: 1.2.1. Мутации гена BMPR2 1.2.2. Другие мутации кандидатных генов 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами 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 1.4.5. Шистосомозом 1.5. ЛАГ с длительным ответом на БКК 1.6. ЛАГ с явными чертами веноокклюзионной болезни / гемангиоматоза легочных капилляров 1.7. Персистирующая ЛГ новорожденных</p>	<p>3.2. Рестриктивные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких с рестриктивно-обструктивным паттерном 3.4. Гипоксия без заболеваний легких 3.5. Аномалии развития легких</p>	
<p>II. Легочная гипертензия, связанная с патологией левых камер сердца: 2.1. ЛГ вследствие СНнФВ 2.2. ЛГ вследствие СНсФВ 2.3. Клапанная патология 2.4. Врожденная/приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ</p>	<p>IV. ЛГ из-за обструкции легочной артерии: 4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 4.2. Другие причины обструкции легочной артерии</p>	
	<p>V. Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами заболевания: 5.1. Гематологические заболевания 5.2. Системные и метаболические нарушения 5.3. Другие 5.4. Сложные врожденные пороки сердца</p>	

Предложено в I группу легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) вынести самостоятельную нозологическую единицу – ЛАГ с длительным ответом на терапию блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БКК) [11]. Несмотря на сходство ремоделирования артерий и артериол МКК у пациентов с положительным вазореактивным тестом, вазоспазм играет огромное значение в патогенезе этого варианта ЛАГ. Показано, что пациенты ИЛАГ, имеющие положительный вазореактивный тест, генетически отличаются от пациентов с отрицательным вазореактивным тестом, что, вероятно, является причиной более благоприятного течения заболевания и уникальной возможности назначения блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БКК) [14]. Согласно G. Simonneau с соавторами (2019), критериями длительного ответа на терапию БКК следует считать достижение и сохранение I/II ФК ХСН (NYHA), устойчивое улучшение гемодинамики (прежний уровень или лучшие показатели по сравнению с достигнутыми параметрами внутрисердечной гемодинамики во время вазореактивного тестирования при терапии БКК в сочетании с уровнем среднего ДЛА < 30 мм рт. ст. и сердечным выбросом в пределах нормы или выше нормы) не менее года на фоне терапии БКК.

Другим изменением в клинической классификации ЛГ 2015 года стала модификация и упрощение вынесенной ранее в отдельную подгруппу веноокклюзионной болезни легких/гемангиоматоза легочных капилляров (ВОБЛ/ЛКГ), которую предлагается рассматривать как ЛАГ с признаками вовлечения вен/капилляров (ВОБЛ/ЛКГ) [11]. Данное изменение клинически обосновано, поскольку вовлечение в патологический процесс легочных венул/капилляров специфично не только для ВОБЛ и ЛКГ, но и может наблюдаться при разнообразных заболеваниях и состояниях, ассоциированных с развитием ЛАГ, например, при системной склеродермии (ССД). Кроме того, профессиональный контакт с органическими растворителями, в особенности трихлорэтиленом, ассоциирован с развитием прекапиллярной ЛГ со значительным вовлечением легочных венул. Предположить значимое вовлечение легочных венул/капилляров у пациента с ЛАГ можно на основании сочетания клинико-инструментальных данных: сниженной диффузионной способности легких для монооксида углерода (DLCO < 50% от должного), выраженной гипоксемии в артериальной крови, наличия выпота вдоль септальных линий, центролобулярных изменений по типу «матового стекла» паренхимы легких и увеличения размеров лимфоузлов средостения. Вовлечение легочных венул/капилляров в патологический процесс у пациентов с ЛАГ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом,

плохим ответом на специфическую терапию и риском развития отека легких. В свою очередь, клиническая и гемодинамическая картина ВОБЛ/ЛКГ в большинстве случаев соответствует ЛАГ. Более того, при гистологическом исследовании у пациентов с ВОБЛ/ЛКГ, наряду с изменениями венул/капилляров, находят выраженное ремоделирование легочных артериол, что в совокупности и послужило поводом к рассмотрению ЛАГ и ВОБЛ/ЛКГ в качестве возможных сценариев одного и того же легочного сосудистого заболевания, нежели отдельных нозологических единиц ЛГ [11].

Изменения внесены и в V группу клинической классификации ЛГ, в частности исключена спленэктомия, т. к. отсутствие селезенки само по себе не приводит к развитию ЛГ, но является облигатным фактором риска развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ). Аналогичным образом из классификации исключены заболевания щитовидной железы, которые часто диагностируют у пациентов с ЛГ, но которые играют роль фактора риска или сопутствующей патологии, утяжеляющей течение основного заболевания. Поэтому функция щитовидной железы требует постоянного мониторинга в процессе динамического наблюдения за пациентами с ЛГ.

Гемодинамические нарушения в МКК у пациентов со сложными ВПС чрезвычайно сложно квалифицировать. Тем не менее, развивающееся у этих пациентов сосудистое заболевание легких оказывает влияние на их выживаемость. Поэтому сегментарная ЛГ, которая развивается в отдельном участке легкого за счет аортолегочных коллатералей, и сосудистое заболевание легких у пациентов с унивентрикулярной циркуляцией включены в 5 группу ЛГ [15].

Несмотря на то, что на 6-м Всемирном конгрессе по ЛГ в Ницце внесены существенные изменения в гемодинамическую классификацию ЛГ, рабочей группой рекомендаций принято решение сохранить диагностический критерий ЛГ (среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.), принятый Европейским обществом кардиологов и Европейским респираторным обществом в 2015 г. (Табл. 2). Это связано с тем, что основная доказательная база эффективности специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ получена в РКИ, в которые включались пациенты с прекапиллярной легочной гипертензией I группы, имеющие уровень среднего ДЛА ≥ 25 мм рт. ст.

Таблица 2. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии [6]

Определение	Характеристики	Клинические группы
Легочная гипертензия	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст.	Все варианты легочной гипертензии
Прекапиллярная легочная гипертензия	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. ЛСС ≥ 3 ед Вуд	1. Легочная артериальная гипертензия. 3. Легочная гипертензия вследствие патологии легких. 4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. 5. Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами
Изолированная посткапиллярная легочная гипертензия	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА > 15 мм рт.ст. ЛСС < 3 ед. Вуда	1. Легочная гипертензия вследствие патологии левых камер сердца.

Комбинированная пре- и легочная посткапиллярная гипертензия	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА > 15 мм рт.ст. ЛСС < 3 ед. Вуда	2. Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами
---	---	---

Прекапиллярная ЛГ наблюдается у пациентов с ЛАГ (I клиническая группа), у пациентов с патологией легких и/или альвеолярной гипоксемией (III клиническая группа), у пациентов с обструкцией легочных артерий (IV клиническая группа) и у отдельных пациентов V группы. Посткапиллярная ЛГ наблюдается при патологии левых камер сердца (II группа клинической классификации), но может быть и при изолированном поражении легочных вен (ВОБЛ/ЛКГ). Выделяют изолированную посткапиллярную и комбинированную пре- и посткапиллярную ЛГ. Для характеристики вовлечения в патологический процесс артерий/артериол МКК при посткапиллярной ЛГ ранее рекомендовалось оценивать диастолический пульмональный градиент (ДПГ) и ЛСС. Однако по мнению экспертов, для характеристики прекапиллярного компонента достаточно оценки только ЛСС. Уровень ЛСС ≥ 3 ед. Вуда признан более уместным, поскольку при данных значениях ЛСС всегда присутствуют гистологические признаки легочного сосудистого заболевания с ремоделированием легочных артерий. Более того, наличие ЛСС ≥ 3 ед. Вуда ассоциировано с низкой выживаемостью после трансплантации сердца [11].

В 1998 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла измененную систему функциональной классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA) для облегчения оценки пациентов с ЛАГ (Табл. 3). С тех пор функциональный класс (ФК) NYHA/ВОЗ используется для рутинной оценки статуса пациента при оказании медицинской помощи, его прогноза и эффективности терапии в проведении клинических исследований.

Таблица 3. Функциональная классификация легочной гипертензии (ВОЗ) [16]

Класс	Описание
IФК	Нет ограничений обычной физической активности, она не вызывает повышенной одышки, усталости, болей в груди или предсинкопальных состояний.
IIФК	Легкое ограничение физической активности. Дискомфорт в покое отсутствует, но обычная физическая активность вызывает повышенную одышку, слабость, боль в грудной клетке или пресинкопальные состояния.
IIIФК	Значительное ограничение физической активности. В состоянии покоя дискомфорта нет, но физическая активность меньше обычной вызывает повышенную одышку, усталость, боль в груди или пресинкопальные состояния.
IVФК	Одышка и/или усталость в состоянии покоя, усиливающиеся практически при минимальной физической активности. Могут быть признаки правожелудочковой недостаточности.

2. Диагностика

Учитывая отсутствие специфических симптомов ЛГ и широкую распространенность данного патофизиологического состояния при различных заболеваниях, диагностика ЛГ требует мультидисциплинарного подхода и четкого соблюдения диагностического алгоритма с последовательным переходом для исключения от наиболее частых причин развития ЛГ к наиболее редким. Целью комплексного обследования больного является установление диагноза, оценка клинического класса и типа ЛГ, функционального и гемодинамического статуса пациента [6].

Отсутствие патогномоничных симптомов ЛГ создает трудности для ее своевременной диагностики. В среднем, по данным американского регистра REVEAL, от появления симптомов ЛАГ до выполнения чрезвенной катетеризации сердца и окончательной верификации диагноза проходит $34,1 \pm 1,2$ месяца, что сопоставимо с результатами европейского регистра COMPERA [23, 41]. По данным российского регистра пациентов с легочной гипертензией медиана времени до постановки диагноза составляет 52,8 месяца [42]. Увеличение времени до верификации диагноза, вероятно, обусловлено как неспецифичностью клинических симптомов ЛАГ, так и низкой настороженностью врачей амбулаторного звена в отношении ЛАГ.

Критерии постановки диагноза легочной гипертензии: повышение среднего ДЛА ≥ 25 мм. рт. ст., измеренного в покое при чрезвенной катетеризации сердца [11].

Диагностика ЛГ включает следующие этапы:

- Скрининг, включающий в себя сбор жалоб, оценку принадлежности пациента к группам риска развития ЛАГ, определение вероятности ЛГ при помощи трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ).
- Последовательное исключение наиболее частых причин ЛГ, в первую очередь заболеваний левых отделов сердца (группа 2), патологии легких (группа 3) и ХТЭЛГ.
- Верификация диагноза ЛГ при ЧВКС, уточнение нозологической принадлежности.
- Оценка функционального класса и стратификация риска ЛАГ.

2.1 Жалобы и анамнез

В дебюте заболевания пациенты жалуются на одышку при высокой и умеренной физической нагрузке, повышенную утомляемость, слабость, головокружение. На более поздних стадиях появляются синкопальные состояния и/или симптомокомплекс, обусловленный правожелудочковой сердечной недостаточностью: отеки нижних конечностей, гепатомегалия, асцит, пульсация шейных вен [43]. У пациентов с длительно существующей ЛАГ может возникать болевой синдром в грудной клетке по типу ангинозного. В основе ишемии миокарда может быть относительная коронарная недостаточность вследствие низкого сердечного выброса и повышенного напряжения стенки правого желудочка, гипоксемия, а также сдавление левой коронарной артерии аневризматически расширенной легочной артерией. Другим симптомом,

связанным с высокой длительно существующей ЛАГ, является кровохарканье, которое у пациентов без ВПС встречается в 1,5–6% случаев [44]. Тогда как у пациентов с синдромом Эйзенменгера легочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и в 8% случаев служат причиной летального исхода [45]. Источником кровотечения в 90% случаев служат измененные бронхиальные артерии, которые особенно часто выявляются у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС. Значительное расширение легочной артерии может быть причиной ее диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца. Симптоматика ЛГ может значительно варьировать в зависимости от фонового заболевания, в рамках которого она развивается, и сопутствующей патологии. *Следует отметить, что клиническая картина может меняться как в зависимости от патологии, вызвавшей ЛГ, или ассоциированного состояния, так и от наличия другого сопутствующего заболевания.*

- Рекомендуется сбор анамнеза и жалоб у всех пациентов для уточнения генеза ЛГ [37, 46].
- **ЕОК нет (УДД5 УУР С)**

2.2 Физикальное обследование

При аускультации сердца акцент второго тона на легочной артерии может быть одним из основных физикальных признаков, указывающих на наличие ЛГ. В ряде случаев определяется систолический шум трикупидальной регургитации. Следует отметить, что у пациентов с синдромом Эйзенменгера можно не услышать шум шунта, т. к. градиент давления в области дефекта при формировании высокой ЛГ отсутствует или минимален. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов отмечаются набухание и пульсация шейных вен, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При этом у пациентов с ЛАГ аускультация легких может быть не изменена, тогда как для пациентов с посткапиллярной ЛГ и выраженной одышкой характерно появление мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких в сочетании с положением ортопноэ. Важную информацию при осмотре больного может принести пульсоксиметрия. Для пациентов с ИЛАГ показатели сатурации кислорода по данным пульсоксиметрии находятся в пределах нормы, тогда как обнаружение десатурации в покое и при ФН позволяет заподозрить патологию легких или ВПС с артериовенозным шунтированием крови. Уже во время клинического обследования пациента можно предположить причину ЛГ. Телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев и склеродактилия характерны для ССД, крепитация на вдохе может 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», можно предположить ВПС с цианозом, интерстициальные заболевания легких или патологию печени.

- Рекомендуется всем пациентам с ЛГ проводить визуальный осмотр терапевтический для выявления специфических клинических проявлений заболевания [46].
- **ЕОК нет (УУР С, УДД 5)**

2.3 Лабораторные диагностические исследования

- Рекомендуется проведение общего (клинического) анализа крови и развернутого с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех пациентов с ЛГ в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 месяцев [6, 43, 46].
 - **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: *В клиническом анализе крови прежде всего необходимо обращать внимание на уровень гемоглобина, гематокрита, наличие микроцитоза. Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС и патологии легких. Вместе с тем, практически у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛАГ наблюдается железодефицитное состояние. Поэтому целесообразно проводить определение железа в сыворотке крови и уровня ферритина не реже одного раза в год для решения вопроса о назначении препаратов железа. Определение уровня гемоглобина является обязательным тестом на фоне лечения ЭРА, терапия которыми до 15% случаев осложняется снижением уровня гемоглобина [6, 43].*

- Рекомендуется проведение исследование уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, АСТ, АЛТ, общего билирубина, мочевой кислоты у всех пациентов с ЛГ в рамках первичного обследования и в процессе динамического наблюдения каждые 3–6 месяцев [6, 43, 46].
 - **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**
 - Рекомендуется ежемесячное определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови при назначении амбризентана**, бозентана**, мацитентана** для оценки безопасности терапии [6, 43, 46].
 - **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: *при клинически значимых отклонениях лабораторных тестов, характеризующих функцию печени, необходимо проводить серодиагностику гепатитов для исключения портوپульмональной гипертензии. Функциональные печеночные тесты также могут повышаться при декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности и/или на фоне терапии ЭРА. Уровень мочевой кислоты может быть маркером тяжести сердечной недостаточности, однако следует помнить, что концентрация мочевой кислоты может повышаться на фоне терапии диуретиками.*

- Рекомендуется исследование уровня свободного трийодтиронина (СТ3), свободного тироксина (СТ4) и тиреотропного гормона (ТТГ) в крови у всех пациентов с ЛГ при первичном обследовании для выявления патологии щитовидной железы, утяжеляющей течение основного заболевания [43].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: *у пациентов с ЛГ часто встречаются заболевания щитовидной железы. Патология щитовидной железы может существовать у больного исходно, затрудняя*

диагностику и лечение, или присоединяться со временем. Об этом следует помнить в случае внезапного ухудшения течения заболевания.

- Рекомендуется определение содержания антител к кардиолипину, антител к фосфолипидам, антител к бета-2-гликопротеину в крови пациентам с ЛГ при подозрении на ХТЭЛГ для выявления факторов риска [47].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК всем пациентам с подозрением на ЛАГ для исключения ассоциации с СЗСТ [6, 43].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: *Повышение антинуклеарных антител в низком титре (1:80) встречается достаточно часто у пациентов с ЛГ. Диагностическим титром определения антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции считается титр $\geq 1:160$, при его достижении анализируется спектр антиядерных антител в целях дифференциальной диагностики ССД или перекрестного синдрома, которые наиболее часто манифестируют с ЛГ.*

- Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с ЛГ в рамках первичного обследования и далее каждые 6–12 месяцев с целью стратификации риска летальности [6, 17, 43].
- **ЕОК нет (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови всем пациентам с ЛГ для исключения ассоциации с ВИЧ-инфекцией [6, 48].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus), антиг антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus), антител к бледной трепонеме (*Treponema pallidum*) в крови всем пациентам с ЛГ для исключения сопутствующей патологии [6, 48].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется определение основных групп по системе АВ0, определение антигена D системы Резус (резус-фактор) всем пациентам с ЛГ перед чрезвенной катетеризацией сердца [6, 48].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется определение международного нормализованного отношения (МНО) всем пациентам с ЛГ, получающих *антикоагулянты непрямые, и пациентам перед чрезвенной катетеризацией сердца* [6, 48].
- **ЕОК 1С (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется общий (клинический) анализ мочи всем пациентам с ЛГ для исключения сопутствующей патологии.
- **ЕОК нет (УДД 5 УУР С)**

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.4.1. Электрокардиография

- Рекомендуется регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) всем пациентам при первичном обследовании и в процессе динамического наблюдения для выявления специфических ЭКГ-изменений [17, 43, 49, 50–53].
- **ЕОК нет (УДД 2 УУР А)**

Комментарии: *Нормальный вид ЭКГ не исключает диагноз ЛГ, при этом изменения на ЭКГ весьма распространены у пациентов с ЛГ. Они могут включать зубец P в виде «P pulmonale», отклонение электрической оси вправо, признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QTc. ЭКГ-признаки гипертрофии правого желудочка: увеличение амплитуды зубца R и соотношения R/S в правых отведениях, имеют недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%), чтобы быть использованными в качестве скрининговых, тогда как перегрузка правого желудочка является более чувствительным признаком [49]. Расширение комплекса QRS и пролонгация интервала QTc свидетельствуют о тяжести заболевания и ассоциированы с неблагоприятным прогнозом легочной гипертензии [50, 51]. Суправентрикулярные нарушения ритма чаще возникают в далеко зашедших стадиях заболевания, приводя к декомпенсации явлений сердечной недостаточности [52]. У 25% пациентов с ЛАГ в течение 5 лет наблюдения регистрируются трепетание или фибрилляция предсердий, значительно ухудшающие прогноз пациента при невозможности восстановления синусового ритма [53].*

2.4.2. Рентгенография органов грудной клетки

- Рекомендуется проведение прицельной рентгенографии органов грудной клетки всем пациентам с ЛГ для уточнения причины заболевания [6, 21, 54].
- **ЕОК нет (УДД 4 УУР С)**

Комментарии: *на момент постановки диагноза у 90% пациентов с ИЛАГ рентгенограмма грудной клетки носит патологический характер [21]. Эти изменения включают дилатацию ствола легочной артерии (II дуга по левому контуру сердца) и обеднение легочного сосудистого рисунка, реже расширение правых камер сердца. Рентгенография грудной клетки может помочь в дифференциальном диагнозе ЛГ, демонстрируя признаки, характерные для патологии легких (группа 2), или застойные явления при заболеваниях левых камер сердца (группа 3), а также специфические признаки ряда редких заболеваний [54]. В целом тяжесть ЛГ у каждого отдельного пациента не коррелирует со степенью рентгенологических изменений. Так же, как и в случае с ЭКГ, нормальная рентгенограмма грудной клетки не исключает наличия у пациента ЛГ.*

Комплексное исследование функции внешнего дыхания

- Рекомендуется проводить исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких всем пациентам с ЛГ для

исключения патологии легких [6, 55–60].

- **ЕОК 1С (УДД 2 УУР А)**

Комментарии: *Выполнение исследования функции внешнего дыхания помогает диагностировать патологию легких и оценить степень ее тяжести, что необходимо для понимания ее «пропорциональности» уровню ЛГ. Пациенты с ЛАГ могут иметь легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания. Обструктивные изменения нетипичны для ЛАГ. При анализе газового состава крови парциальное давление кислорода в артериальной крови (P_{aO_2}) в покое остается в пределах нормы или несколько снижено, а парциальное давление диоксида углерода (P_{aCO_2}) снижено вследствие альвеолярной гипервентиляции [56]. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO) развивается вследствие изменения вентиляционно-перфузионных соотношений в условиях легочной гипертензии и весьма патогномично для пациентов с ЛАГ [55, 57]. Низкий уровень DLCO, особенно в сочетании со снижением дыхательных объемов, может свидетельствовать об ассоциации ЛАГ с ССД, а также требует дифференциального диагноза с интерстициальными заболеваниями легких (группа 3) и ВОБЛ [58, 59]. Крайне низкий уровень DLCO у пациентов с ЛАГ, определенный как 45% от должного, ассоциирован с плохим прогнозом [55]. ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется при наличии необратимых бронхообструктивных изменений при спирографии, часто сочетающихся с увеличением остаточного объема легких при бодиплетизмографии и возможным снижением DLCO. Для газового состава артериальной крови пациентов с ХОБЛ характерно снижение P_{aO_2} при нормальном или повышенном P_{aCO_2} [58]. Тяжесть эмфиземы и/или интерстициального заболевания легких может быть оценена с помощью компьютерной томографии высокого разрешения. Сочетание эмфиземы и фиброза легких может приводить к псевдонормальной картине при выполнении спирометрии, при этом DLCO остается сниженной. Этот факт подчеркивает необходимость трактовать результаты комплексной оценки функции легких, опираясь на данные визуализирующих методов исследования во избежание диагностических ошибок [60].*

Полисомнография и ночная оксиметрия

- Рекомендуется проводить полисомнографию или ночную оксиметрию пациентам с ЛГ при подозрении на наличие нарушений дыхания во сне или альвеолярной гиповентиляции [60–64].
- **ЕОК нет (УДД 2 УУР В)**

Комментарии: *Распространенность ночной гипоксемии и нарушения дыхания во сне среди пациентов с ЛАГ достигает 89%, что подчеркивает важность диагностики и коррекции этих состояний [61, 62]. У пациентов с синдромом гиповентиляции на фоне ожирения (синдром Пиквика) и при сочетании ХОБЛ с синдромом обструктивного апноэ во сне ЛГ встречается часто (группа 2) и, как правило, ассоциирована с дисфункцией правого желудочка и плохим прогнозом. В этой подгруппе пациентов эффективна неинвазивная вентиляция легких, позволяющая в ряде случаев практически нормализовать показатели гемодинамики МКК [63, 64].*

Эхокардиография

- Рекомендуется проведение эхокардиографии всем пациентам с подозрением на наличие ЛГ в качестве скринингового неинвазивного диагностического исследования [6, 43, 65–67].
- **ЕОК IC (УДД 2 УУР А)**

Комментарии: Эхокардиография (ЭхоКГ) остается единственным неинвазивным скрининговым методом, позволяющим оценить давление в легочной артерии у пациентов с подозрением на ЛГ. При этом ЭхоКГ не может использоваться как метод верификации диагноза ЛГ. Одновременно с расчетом давления в легочной артерии ЭхоКГ позволяет выявить структурно-функциональные изменения камер сердца, что важно для дифференциального диагноза и стратификации риска у пациента с ЛГ. Принципы оценки камер сердца подробно изложены в соответствующих рекомендациях Европейской ассоциации сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) и Американского эхокардиографического общества (ASE) от 2015 года. [65]. Расчет систолического давления в легочной артерии (СДЛА) с помощью двухмерной эхокардиографии основывается на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации (ТР) и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в правом предсердии (ПП). Давление в ПП может быть рассчитано 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 давлении в ПП, равном 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 говорят о высоком давлении в ПП, равном 15 мм рт. ст. (в пределах 10–20 мм рт. ст.). В случае, когда диаметр НПВ и спадение при дыхании не соответствуют обозначенным интервалам, может быть использовано промежуточное значение, равное 8 мм рт. ст. (в пределах 5–10 мм рт. ст.). Однако, учитывая неточности оценки давления в ПП и увеличение погрешностей измерения с помощью производных переменных, рекомендуется применять постоянно-волновое доплеровское картирование для измерения пиковой скорости трикуспидальной регургитации (а не расчетное СДЛА) в качестве основного показателя для определения вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ (Приложение Б, табл. 5) [66]. При этом у пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией ее скорость может быть недооценена и не должна изолированно применяться для исключения наличия ЛГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ЛГ (2015), вероятность ЛГ может быть оценена как высокая, промежуточная и низкая. Для облегчения и стандартизации выбора уровня вероятности ЛГ предложены дополнительные эхокардиографические признаки помимо тех критериев, которые основаны на скорости трикуспидальной регургитации (Табл. 6) (Приложение Б). Эти признаки характеризуют размер правого желудочка (ПЖ) и его перегрузку давлением, характер скорости кровотока из ПЖ, диаметр легочной артерии и НПВ, а также площадь ПП. Их измерение регламентировано рекомендациями EACVI [65, 67]. Интерпретация ЭхоКГ-данных в клиническом контексте важна для определения показаний к ЧВКС (Табл. 7) (Приложение Б). В случае высокой вероятности наличия ЛГ у симптомных пациентов их рекомендуется направлять в экспертные центры для дальнейшего обследования, включая чрезвенозную

катетеризацию сердца (ЧВКС). У пациентов с промежуточным риском дальнейшее обследование целесообразно обсуждать только при наличии факторов риска или состояний, ассоциированных с ЛАГ или ХТЭЛГ. Напротив, пациенты без факторов риска и ассоциированных с ЛАГ и ХТЭЛГ состояний нуждаются только в динамическом эхокардиографическом наблюдении или обсуждении альтернативного диагноза.

Большое значение при проведении ЭхоКГ имеет оценка систолической функции ПЖ, которая определяет прогноз пациентов с ЛАГ. В отличие от левого желудочка, систолическая функция правого обеспечивается в основном продольным сокращением миокарда, что позволяет оценить ее с помощью простых эхокардиографических параметров, таких как фракционное изменение его площади (ФИП), систолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE), систолическая скорость кольца трикуспидального клапана в тканевом доплерографическом режиме (TASV), продольная деформация (Strain), скорость деформации (Strain rate) и индекс производительности правого желудочка (Tei index) [69, 347].

- Рекомендуется проведение эхокардиографии чреспищеводной пациентам с ЛГ для исключения внутрисердечных шунтов [6, 70, 71].

• ЕОК нет (УДД 5 УУР С)

Комментарии: Выявление ВПС – одна из важных задач в дифференциально-диагностическом алгоритме больного с ЛГ. Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ по-прежнему остаются септальные дефекты, открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен и другие, в том числе сложные ВПС. Пациентам с подозрением на септальные дефекты или частичный аномальный дренаж легочных вен целесообразно выполнять чреспищеводное и/или контрастное (со вспененным 0,9% раствором натрия хлорида) эхокардиографическое исследование в сочетании с другими методами визуализации (МРТ, МСКТ с контрастированием).

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

- Рекомендуется проведение сцинтиграфии легких перфузионной в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной пациентам с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [6, 72–77].

• ЕОК IC (УДД 2 УУР А)

Комментарии: Планарная вентиляционно-перфузионная (В/П) сцинтиграфия легких является скрининговым методом, позволяющим исключить тромбоэмболический генез ЛГ. Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяет с чувствительностью 90–100% против 51% в случае проведения многосрезовой компьютерной томографии легких (МСКТ) в ангиографическом режиме и специфичностью 94–100% исключить ХТЭЛГ [73]. Основное ограничение данного метода – высокая доля неинформативных результатов, особенно у пациентов старше 75 лет при наличии значимой патологии легких. Однако доступность В/П сцинтиграфии легких в Российской Федерации ограничена крупными центрами федерального

значения, поэтому в большинстве случаев выполняется исключительно планарная перфузионная сцинтиграфия легких. В этой ситуации для исключения легочной патологии вентиляционную сцинтиграфию легких можно заменить на рентгенографию грудной клетки или МСКТ легких, выполненные недавно по отношению к сцинтиграфии. Следует отметить, что такая практика на сегодняшний день не имеет доказательной базы. В ряде исследований было показано, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) превосходит по чувствительности планарную В/П сцинтиграфию в плане исключения тромбоэмболического поражения русла легочной артерии [74, 75, 76]. При совместном использовании ОФЭКТ и низкодозовой компьютерной томографии для скрининга ХТЭЛГ можно повысить специфичность ОФЭКТ с 88% до 100% за счет возможности одномоментной диагностики патологии легких у пациентов с дефектами перфузии. Такой новый показатель, как индекс перераспределения перфузии легких, измеренный с помощью ОФЭКТ, оказался заметно сниженным у пациентов с ЛАГ при сравнении с нормальной популяцией, и может в ближайшем будущем стать потенциальным маркером сосудистой патологии МКК [77]. Наряду с этим, недавно показано, что такая новая технология, как трехмерное магнитно-резонансное перфузионное картирование, обладает сопоставимой чувствительностью при скрининге ХТЭЛГ с традиционной перфузионной сцинтиграфией [78, 79].

Компьютерная томография органов грудной клетки и ангиография легочной артерии и ее ветвей

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием всем пациентам с ЛГ для выявления причин заболевания [6, 43, 72, 80–89].
- **ЕОК ПаС (УДД 2 УУР В)**

Комментарии: Компьютерная томография (КТ) органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием – широкодоступный метод исследования, с помощью которого можно получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, паренхимы легких и органов средостения. По результатам КТ можно заподозрить наличие ЛГ, идентифицировать причину ЛГ, такую как ХТЭЛГ или заболевание легких, выявить признаки ЛАГ-ассоциированных состояний (например, дилатация пищевода при ССД или наличие врожденного порока сердца), а также получить информацию о прогнозе заболевания [80]. Показано, что такие признаки, как увеличение диаметра легочной артерии (≥ 29 мм), соотношение диаметров легочной артерии к восходящей аорте $\geq 1,0$ и соотношение диаметра сегментарной артерии к диаметру бронха более чем 1:1 в трех или четырех долях легких, имеют высокую специфичность для диагностики ЛГ [81, 82]. МСКТ позволяет детально визуализировать паренхиму и оценить интерстициальные изменения легких у пульмонологических пациентов, помогая тем самым правильно интерпретировать результаты комплексной оценки функции внешнего дыхания. Помимо этого, мультисрезовая компьютерная томография – это основной метод диагностики ВОБЛ. Характерные изменения в виде интерстициального отека легких с центральными затемнениями в виде «матового стекла» и утолщением интралобулярных перегородок указывают на диагноз ВОБЛ; к дополнительным

находкам следует отнести лимфаденопатию и выпот в плевральной полости [83, 84]. Следует отметить, что изменения в виде «матового стекла» типичны для пациентов с ХТЭЛГ, являясь следствием вентиляционно-перфузионных несоответствий. Реже изменения по типу «матового стекла» встречаются у пациентов с далеко зашедшими стадиями ЛАГ [80]. В качестве дополнительных находок, характерных для ЛГ, нередко выявляются кальцификация и извитость легочной артерии, быстрое ее сужение к периферии, гипертрофия и дилатация ПЖ, увеличение соотношения диаметров правого и левого желудочка, расширение бронхиальных артерий, а также заброс контраста в печеночные вены. МСКТ органов грудной клетки с контрастным усилением и выполнением венозной и артериальной фаз является основным методом диагностики ВПС, ХТЭЛГ и сосудистых мальформаций. При этом в случае ХТЭЛГ данный метод визуализации русла легочной артерии помогает в определении операбельности пациентов, оценивая морфологию тромботического поражения русла легочной артерии: наличие окклюзий основных или долевых ветвей ЛА или превалирование сегментарного и субсегментарного уровня поражения с наличием внутрисосудистых тяжей, сетей или перетяжек [85, 86, 87]. МСКТ органов грудной клетки является важным инструментом своевременного дифференциального диагноза такого грозного осложнения транскатетерной баллонной ангиопластики легочной артерии, как реперфузионный отек легкого [88]. Такой относительно новый метод как двухэнергетическая компьютерная томография с помощью построения йодных карт позволяет оценить состояние перфузии легких без применения радионуклидных методов исследования. Однако данных о чувствительности и специфичности данного метода с целью дифференциального диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ в настоящее время недостаточно для рутинного применения [89].

- Рекомендуется проведение ангиографии легочной артерии и ее ветвей при обследовании пациентов с ХТЭЛГ и врожденными аномалиями для оценки их операбельности [6, 72].
- **ЕОК ПаС (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: Инвазивная ангиография легочной артерии и ее ветвей (ангиопульмонография) должна включать в себя прямую и боковую проекцию каждого легкого в режиме субтракции и оцениваться в сочетании с МСКТ-ангиографией легочной артерии. Решение в пользу выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии или баллонной ангиопластики ветвей легочной артерии принимается коллегиально в экспертном центре ЛГ [90]. Ангиопульмонография необходима для визуализации артериовенозных мальформаций легких и некоторых ВПС (открытый артериальный проток, аномальный дренаж легочных вен) для дальнейшего обсуждения возможности хирургической коррекции [91].

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии сердца и магистральных сосудов пациентам с ЛГ для оценки структурно-функциональных изменений правого желудочка и легочной артерии [92–99].
- **ЕОК нет (УДД 2 УУР В)**

Комментарии: Магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов (МРТ сердца и магистральных сосудов) – это точный и воспроизводимый метод в оценке размера, морфологии и функции правого желудочка, он позволяет измерить кровоток неинвазивным

способом, включая ударный объем, сердечный выброс, растяжимость легочной артерии и массу правого желудочка. У пациентов с подозрением на ЛГ наличие отсроченного накопления гадолиния, снижение растяжимости легочной артерии и ретроградный ток имеют высокую прогностическую значимость. [92, 93, 94, 95]. Однако ни один из параметров МРТ сердца не позволяет исключить ЛГ. У пациентов с подозрением на ВПС МРТ сердца может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования и МСКТ. Данные МРТ сердца могут использоваться в оценке прогноза у пациентов с ЛАГ [96, 97, 98]. 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 наличии противопоказаний к использованию йодосодержащих контрастных средств [99].

- Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости (комплексного) всем пациентам с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [6, 100].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Ультразвуковое исследование органов брюшной полости может помочь в диагностике таких ЛАГ-ассоциированных состояний, как портальная гипертензия. Применение контрастных средств и цветного доплеровского картирования повышает точность диагностики. Однако наличие портальной гипертензии может быть достоверно подтверждено или исключено только во время выполнения ЧВКС путем измерения градиента давления между свободным давлением в печеночной вене и давлением заклинивания в печеночной вене [100].

- Не рекомендуется проведение биопсии легкого пациентам с ЛАГ для верификации диагноза [6].
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**

Чрезвенозная катетеризация сердца

- Рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца пациентам с подозрением на наличие ЛАГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [6, 12, 43, 101–114].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца пациентам с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [6, 12, 43, 101–114].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется проводить чрезвенозную катетеризацию сердца пациентам с ЛГ только в условиях экспертного центра ввиду сложности выполнения и потенциальных рисков для пациента, связанных с процедурой [6, 12, 43, 101–114].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется выполнение диагностической чрезвенозной катетеризации сердца пациентам с ВПС для оценки операбельности [6, 70, 71].

- **ЕОК ІС (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца пациентам с патологией левых камер сердца (группа 2) или патологией легких (группа 3) перед трансплантацией сердца, легких или комплекса сердце-легкие [6, 217, 219].
- **ЕОК ІС (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность проведения чрезвенозной катетеризации сердца у пациентов с подозрением на патологию левых камер сердца (группа 2) или патологию легких (группа 3) при неэффективности стандартной терапии для дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения [6, 12, 43, 101–114].
- **ЕОК ІЬС (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ для оценки эффективности лечения [6, 12, 43, 101–114].
- **ESC ІаС (УДД 5 УУРС)**
- Рекомендовано измерение конечно-диастолического давления в левом желудочке (КДД ЛЖ) пациентам с ЛГ в рамках зондирования камер сердца при невозможности определения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) [6, 101-110].
- **ЕОК ІаС (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: Для верификации ЛГ, определения гемодинамического варианта, оценки степени гемодинамических нарушений, а также для проведения вазореактивного теста у пациентов с ИЛАГ, наследственной/лекарственной ЛАГ II-III ФК показана чрезвенозная катетеризация сердца (ЧВКС). ЧВКС должна проводиться после выполнения всех остальных методов обследования для сужения группы пациентов, требующих катетеризации. Результаты инвазивных измерений гемодинамики следует интерпретировать в контексте клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, в особенности ЭхоКГ. Процедура ЧВКС инвазивная, но риск развития осложнений при ее выполнении в экспертных центрах ЛГ, в том числе и фатальных (0,055%), крайне низок [101]. ЧВКС является технически сложной процедурой, требующей от исполнителя должного опыта и внимания к деталям для получения клинически полезной информации. Особенное внимание следует уделять следующим моментам:

- Исследование проводится в положении лежа на спине, с постоянным мониторингом основных физиологических параметров. Сосудистый доступ через внутреннюю яремную вену имеет преимущество перед использованием других вен, поскольку является кратчайшим к правым камерам сердца.
- Внешний преобразователь давления (трансдюсер) 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 и соответствует уровню левого предсердия [102].
- Давление должно быть измерено в легочной артерии, в положении ДЗЛА, в правом желудочке и правом предсердии. Все измерения должны выполняться в конце нормального выдоха. При использовании катетера с баллончиком на конце, баллончик следует раздуть в правом предсердии и последовательно продвигать до достижения позиции заклинивания.

Нельзя сдувать и раздувать баллончик в дистальном отделе легочной артерии, так как такой маневр связан с риском разрыва легочной артерии. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в левом предсердии и КДД ЛЖ, поэтому в расчет следует брать среднее из трех измерений. В случае сомнения для подтверждения достижения положения заклинивания возможен одномоментный забор крови на анализ: сатурация в забранном образце крови должна соответствовать уровню в системном кровотоке [102]. Интерпретацию ДЗЛА следует проводить с учетом клинических данных, так как у одного и того же пациента этот показатель может меняться с течением времени [103]. КДД ЛЖ так же, как и ДЗЛА, отражает давление в левом предсердии. Это обстоятельство служит физиологическим обоснованием возможности использования в расчетах показателей гемодинамики МКК (транспульмонального градиента и легочного сосудистого сопротивления) КДД ЛЖ вместо ДЗЛА в случаях технических затруднений с достижением заклинивания ветви легочной артерии. Однако необходимо помнить о том, что при тяжелых пороках митрального клапана (митральном стенозе или митральной недостаточности III–IV ст.) КДД ЛЖ недооценивает давление в левом предсердии и, таким образом, не может использоваться для расчетов показателей гемодинамики МКК. Следует помнить, что у пациентов с заболеваниями левых камер сердца ДЗЛА может снижаться менее 15 мм рт. ст. на фоне терапии диуретиками [104, 105, 106]. В подобных случаях, а также для проведения дифференциального диагноза между ЛАГ и ЛГ вследствие диастолической дисфункции левого желудочка обсуждается возможность проведения острой водной нагрузки в виде болюсного введения 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида с повторным измерением ДЗЛА [107]. Однако в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие безопасность и диагностическую ценность такого подхода, что ограничивает его рутинное применение [108, 109, 110]. Для идентификации пациентов с диастолической дисфункцией левого желудочка, а также для динамического наблюдения пациентов с уровнем среднего давления в легочной артерии (20–24 мм рт. ст.) может быть полезна оценка гемодинамики МКК при физической нагрузке [12, 11, 112, 113]. Однако на сегодняшний день этот метод также не стандартизирован и нуждается в дальнейшем исследовании перед внедрением в рутинную клиническую практику [43].

- Во время катетеризации должен осуществляться забор артериальной, венозной крови из правого предсердия и смешанной (легочная артерия) венозной крови с определением газового состава крови в условиях дыхания атмосферным воздухом и в отсутствии ингаляции кислорода**. При подозрении на аномальный дренаж легочных вен дополнительно должен быть осуществлен забор крови для оксиметрии из верхней и нижней полых вен. Сатурация кислорода в легочной артерии > 75% свидетельствует о наличии лево-правого шунтирования крови и требует настороженности в отношении наличия ВПС.
- Минутный объем кровообращения следует измерять методом термодилуции или прямым/непрямым методом Фика. Рекомендовано трехкратное измерение минутного объема кровообращения методом термодилуции, поскольку этот метод позволяет получить достоверные результаты даже у пациентов с низким сердечным выбросом и/или тяжелой трикуспидальной регургитацией [114]. У пациентов с внутрисердечными шунтами для измерения сердечного выброса должен применяться только метод Фика, так как метод

термодилуции в данном случае неточен вследствие ранней рециркуляции введенного 0,9% раствора натрия хлорида. Для выполнения расчетов методом Фика требуется прямое измерение потребления кислорода, которое малодоступно в широкой практике. При непрямом методе Фика используется показатель должной потребности в кислороде, которая рассчитывается программой исходя из роста и веса пациента. Такой подход приемлем, но достоверность метода в этом случае несколько снижается.

- Данные, полученные расчетным путем из показателей ЧВКС, включающие среднее давление в легочной артерии, транспульмональный градиент (ТПГ), диастолический пульмональный градиент (ДПГ), легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) и сердечный индекс (СИ), используются в определении гемодинамического варианта ЛГ и стратификации риска пациентов. Формулы расчета основных гемодинамических показателей приведены в таблице 8 (Приложение Б).
- Рекомендовано пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, проведение вазореактивного теста во время ЧВКС для определения потенциальной эффективности лечения блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БКК) [6, 43, 115, 116].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендовано проведение вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, только в условиях экспертного центра в связи со сложностью выполнения и интерпретации данных [6, 43, 115].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется при проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов, в качестве вазодилататора МКК применять ингаляционный NO [6, 117].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность применения ингаляционного илопроста в качестве вазодилататора МКК при проведении вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов [6, 117].
- **ЕОК ПьС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется применять следующие критерии для оценки вазореактивного теста как положительного: снижение среднего давления в легочной артерии на ≥ 10 мм рт. ст. при условии достижения абсолютных значений ≤ 40 мм рт. ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся сердечным выбросом [6, 43, 115].
- **ЕОК IC (УДД 5 УУР С)**
- Не рекомендуется использовать БКК, кислород**, силденафил и другие препараты, снижающие давление в МКК, при проведении острого вазореактивного теста пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов [6, 43, 115].
- **ЕОК ШС (УДД 5 УУР С)**

Комментарии: Критериев положительного вазореактивного теста достигают не более 10% пациентов с ИЛАГ. При отрицательном вазореактивном тесте или невозможности выполнения вазореактивного теста терапия БКК не показана.

Коронарография

- Рекомендовано проведение коронарографии пациентам с ЛАГ при наличии симптомов стенокардии или факторов риска ишемической болезни сердца, а также при планирующемся оперативном лечении ХТЭЛГ или перед трансплантацией легких у пациентов с ЛГ [6, 346].
- **ЕОК ПаВ (УДД 5 УУР С)**

2.5 Иные диагностические исследования

Генетическое обследование

Генетическое консультирование пациентам с ЛАГ следует предлагать в индивидуальном порядке. С учетом возможного влияния положительного или отрицательного результата на психологическое состояние больного генетическое тестирование и консультации следует проводить в условиях мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов по ЛГ, консультантов генетиков и психологов. Генетическое консультирование и скрининг *BMPR2*-мутации рекомендуется пациентам со спорадическими формами ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, и семейных формах ЛАГ [37]. Если *BMPR2*-мутация не обнаружена, то пациентам с семейной ЛАГ, пациентам с ИЛАГ моложе 40 лет или при возникновении ЛАГ у пациента с семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиоэктазии может быть предложен скрининг на наличие мутаций в генах *ACVRL1* и *ENG*. При отсутствии мутаций *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG*-генов возможен поиск более редких мутаций (*KCNK3*, *CAVI* и так далее). Пациентов со спорадической или семейной формой ВОБЛ/ЛКГ следует обследовать на наличие *EIF2AK4*-мутаций [118]. Присутствие биаллельной *EIF2AK4*-мутации достаточно для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без гистологического исследования. Ввиду малой доступности генетического тестирования орфанной патологии в Российской Федерации генетическое тестирование относится к дополнительным методам обследования у пациентов с ЛАГ.

- Рекомендовать в индивидуальном порядке проведение генетического тестирования пациентам с ИЛАГ, семейной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, а также бессимптомным родственникам первой линии пациентов с известными мутациями для выявления группы риска развития ЛАГ [37].
- **ЕОК нет (УДД 5 УУР С)**

2.6 Диагностический алгоритм

С учетом необходимости ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, заболеваний с крайне неблагоприятным прогнозом, диагностический алгоритм был пересмотрен экспертами в 2018 году и оптимизирован путем четкого разграничения первичного обследования пациентов вне экспертного центра ЛАГ и дальнейшего специализированного дообследования отобранных

пациентов в экспертном центре. Кроме того, появилась опция быстрой отправки в экспертный центр пациентов, относящихся к категории высокого риска развития ЛАГ, а также с высокой и промежуточной вероятностью ЛГ по данным ЭхоКГ. К этой категории относятся пациенты с СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [43]. Диагностический алгоритм представлен на рисунке 1 (Приложение Б).

Обследование начинается с момента предположения наличия ЛГ у больного. Достаточно часто ЛГ обнаруживают случайно во время трансторакального ЭхоКГ-исследования, выполняемого по другим показаниям. ЭхоКГ является основным инструментом скрининга, классифицируя вероятность наличия ЛГ. При выявлении промежуточной или высокой вероятности ЛГ пациенты высокого риска развития ЛАГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр для дообследования. Для согласования этого шага может применяться заочная или телемедицинская консультация со специалистом ЛАГ-центра. Пациентам с низкой вероятностью ЛГ и факторами риска развития ЛАГ или ХТЭЛГ показано амбулаторное динамическое наблюдение по месту жительства с периодическим выполнением ЭхоКГ. К этой группе пациентов относятся, например, пациенты с хронической тромбоэмболической болезнью легких (ХТЭБЛ).

У пациентов с промежуточной и высокой вероятностью ЛГ без значимых факторов риска ЛАГ по месту жительства должно быть продолжено обследование для скрининга ХТЭЛГ. Больные с наличием вентиляционно-перфузионных дефектов могут также напрямую направляться в экспертный центр, где они включаются в алгоритм обследования и оценки операбельности ХТЭЛГ. В ходе дальнейшего обследования больного (сбор анамнеза заболевания и жалоб, физикальный осмотр, ЭКГ, рентгенограмма грудной клетки, исследование функции внешнего дыхания с оценкой диффузионной способности легких и КТ органов грудной клетки с контрастным усилением при необходимости) идентифицируются наиболее частые причины ЛГ: сердечно-сосудистая патология (группа 2) и заболевания легких (группа 3). Пациенты с ЛГ, «пропорциональной» выявленной патологии, требующие только лечения основного заболевания, выводятся из дальнейшего обследования и наблюдаются по месту жительства. Остальные больные направляются в экспертный центр для углубленного обследования и выполнения ЧВКС [43].

В экспертном центре ЛГ пересматриваются результаты ранее выполненных исследований, при недостаточном для правильной трактовки качестве исполнения некоторые исследования могут повторяться. Наличие ЛГ и ее гемодинамический вариант оцениваются по средствам выполнения ЧВКС и при наличии показаний вазореактивного теста. В заключение у пациентов с установленным диагнозом ЛАГ проводят более точную диагностику в пределах клинической группы 1 (ЛАГ) и клинической группы 5 (другие редкие состояния). В сложных клинических ситуациях и при оценке операбельности пациентов с ВПС и ХТЭЛГ необходимо обсуждение ведения пациента мультидисциплинарной командой специалистов, включающих врачей-рентгенологов и врачей-кардиохирургов [72]. В некоторых случаях при сложности точной классификации гемодинамического варианта ЛГ в условиях экспертного центра возможно проведение пробной специфической терапии с постоянным мониторингом ее безопасности, эффективности и пересмотром стратегии лечения при необходимости [43].

2.7 Оценка степени тяжести заболевания и прогноза жизни пациентов с легочной гипертензией

Поиск наиболее значимых показателей для оценки степени тяжести заболевания, а также «работающих» прогностических факторов осуществляется в ходе анализа данных международных наблюдательных регистров пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ [22, 119, 120, 121]. Весьма справедливо предполагать наличие влияния национальности больного на фенотип ЛАГ, прогноз и эффективность специфической терапии. При этом регистры ЛАГ обычно содержат мало информации об этническом составе популяции [122]. Не выявлено значимой корреляции между социально-экономическим уровнем жизни и функциональным статусом пациентов, а также временем до постановки диагноза и показателями смертности [123, 124]. Крайне интересен гендерный анализ регистров: в большинстве из них преобладают женщины, но при этом именно мужской пол ассоциирован с плохим прогнозом ЛАГ [119]. Этиология ЛАГ остается важным прогностическим фактором. Традиционно пациенты с ЛАГ на фоне СЗСТ имеют наиболее низкие показатели выживаемости [125]. Отрицательный вклад возраста в прогноз больного связан, прежде всего, с увеличением сопутствующей патологии. Так, например, наличие у пациента ХОБЛ (ОР 1,59 95% ДИ 1,34–1,90; $p < 0,001$) или сахарного диабета (ОР 1,73 95% ДИ 1,40–2,13; $p < 0,001$) ассоциировано с увеличением смертности [126].

ЛАГ относится к заболеваниям с крайне неблагоприятным прогнозом. По данным регистра Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки (НИИ, 1981–1985), средняя выживаемость пациентов ИЛАГ, не получающих специфической терапии, не превышает 2,8 года [21]. В этой ситуации большое значение имеет оценка состояния пациента, в которой должны учитываться тяжесть клинических проявлений, уровень физической работоспособности, структурно-функциональные показатели правого желудочка, гемодинамические показатели МКК и концентрация биомаркеров в периферической крови (Табл. 9). Несмотря на субъективность такого показателя, как ФК (ВОЗ), он остается одним из наиболее важных предикторов выживаемости пациентов с ЛАГ.

Толерантность к физической нагрузке объективизируется при выполнении ТШХ и эргоспирометрии. ТШХ является наиболее простым методом оценки физической работоспособности пациентов, но значимой связи между увеличением дистанции прохождения в тесте и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу ухудшения ЛГ, трансплантации легких или комплекса сердце-легкие, по данным 22 клинических исследований, не выявлено [127]. Количественная оценка потребления кислорода в условиях эргоспирометрии остается наиболее точным интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, легочной и мышечной систем, и может быть использована для оценки степени тяжести ЛАГ и ее прогноза [128]. Однако наиболее сильной прогностической значимостью у пациентов с ЛАГ обладают гемодинамические показатели, такие как давление в ПП, сердечный индекс и сатурация кислорода в смешанной венозной крови [129, 130, 131, 132]. Давление в ПП дает косвенное представление о тяжести дисфункции ПЖ. Величина сердечного индекса зависит от ударного объема и отражает то количество оксигенированной крови, которое

возвращается из легких в левые камеры сердца. В свою очередь, сатурация кислорода в смешанной венозной крови косвенно характеризует тяжесть ремоделирования мелких артериол. В перечень наиболее значимых гемодинамических показателей не входит среднее ДЛА. Это связано с тем, что снижение среднего ДЛА может быть следствием дисфункции ПЖ, а улучшение клинического состояния больного с ЛАГ крайне редко приводит к его нормализации или снижению. Исключение составляют пациенты с положительным вазореактивным тестом, получающие терапию БКК. Продолжается поиск малоинвазивных, воспроизводимых и наиболее доступных в клинической практике маркеров прогноза и степени тяжести легочной гипертензии. Однако наибольшее значение по-прежнему имеет мозговой натрийуретический пептид, уровень которого коррелирует с гемодинамическими показателями и структурно-функциональными изменениями ПЖ.

На основании всестороннего обследования статус пациента может быть классифицирован как статус низкого риска, умеренного риска и высокого риска клинического ухудшения или смерти (Табл. 9). Хотя достоверная оценка индивидуальных предикторов всегда трудна, годовая летальность пациентов, отнесенных к группе низкого риска, составляет 5%. Ключевыми критериями пациентов низкого риска служат такие показатели, как I или II ФК (ВОЗ) с дистанцией прохождения в ТШХ > 440 м, давлением в правом предсердии < 8 мм рт. ст. и сердечным индексом $\geq 2,5$ л/мин/м² [10]. Предполагаемая годовая летальность для группы умеренного риска составляет 5–10%. Эта группа представлена пациентами III ФК ВОЗ с умеренно сниженной физической активностью и признаками дисфункции правого желудочка, но без клинических проявлений правожелудочковой сердечной недостаточности. В группе высокого риска годовая летальность составляет более 10%. Для этой группы пациентов характерен III или IV ФК (ВОЗ) с прогрессирующим течением заболевания и симптомами тяжелой дисфункции ПЖ или клиникой правожелудочковой сердечной недостаточности с вторичной дисфункцией других органов. Показатели, указанные в таблице 9 (Приложение Г1), могут распределяться непоследовательно, т. е. могут находиться в разных категориях риска. Выбор тактики лечения пациента должен основываться на комплексной оценке рекомендуемых показателей.

3. Лечение

В принятой в настоящее время стратегии ведения пациентов с ЛАГ можно выделить три основные составляющие: общие рекомендации, поддерживающую терапию и специфическую терапию ЛАГ [6, 116]. Применение препаратов поддерживающей терапии не оказывает влияния на выживаемость пациентов с ЛАГ, тогда как использование специфических препаратов приводит к увеличению продолжительности жизни пациентов, уменьшению количества госпитализаций и увеличению времени до клинического ухудшения и трансплантации.

3.1 Общие рекомендации

С пациентом необходимо обсуждать его ежедневную рабочую активность, планирование семьи, контрацепцию и постменопаузальную гормонозаместительную терапию, подготовку к плановым хирургическим вмешательствам, профилактику инфекционных заболеваний, психосоциальную поддержку, путешествия, приверженность лекарственной терапии и необходимость наблюдения специалистами экспертного центра ЛГ. Примерно у 35% пациентов с ЛАГ развиваются тревожные состояния, панические атаки и депрессия, которые тесно взаимосвязаны с тяжестью симптоматики ЛАГ и ограничением физических возможностей [133, 134]. Поощрение пациентов с ЛАГ и их семей прибегать к психологической помощи, активному участию в группах поддержки пациентов может положительно влиять на притягательность заболевания, адаптации к неопределенности, связанной с жизнеугрожающим хроническим заболеванием, и конструктивной совместной работе больного и лечащего врача. С учетом неблагоприятного прогноза заболевания необходимо заранее планировать организацию ухода за больными [6].

- Рекомендуется проведение занятий по клиничко-психологической адаптации пациентов с ЛАГ для снижения риска развития тревожно-депрессивных состояний [6, 133, 134]
- **ЕОК IC (УДД 4 УУР C)**

Плановые хирургические вмешательства

ЛГ – независимый предиктор заболеваемости и летальности (4–24%) при некардиохирургических вмешательствах. Принципиальным является соотнесение риска и пользы для конкретного пациента при планировании хирургического лечения. Наибольшие риски летальности и трудности периоперационного ведения наблюдаются у пациентов с впервые выявленной на момент оперативного вмешательства ЛГ. В подобной ситуации по возможности необходимо перенести время выполнения планового хирургического вмешательства и направить пациента в экспертный центр для полноценного обследования с выполнением ЧВКС и вазореактивного теста по показаниям с последующим подбором специфической терапии [6]. Необходимо оценить степень тяжести ЛАГ и функциональный статус пациента, детально обсудить объем операции, анестезиологическое пособие, возможность использования NO, илопроста и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Все обследования и оптимизацию терапии ЛАГ желательно выполнить не позднее чем за 2 недели до предполагаемого оперативного вмешательства [141]. При планировании

хирургического вмешательства следует информировать пациента о возможных периоперационных рисках, связанных с характером оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, и о возможном ухудшении течения ЛАГ и риске летального исхода.

- Рекомендуется отдавать предпочтение регионарной анестезии при плановых хирургических вмешательствах у пациентов с ЛАГ для предупреждения развития осложнений [6, 116, 141].
- **ЕОК ПаС (УДД4 УУРС)**

Принято считать, что лапароскопические вмешательства сопряжены с меньшей сердечно-сосудистой летальностью, чем открытые полостные операции. Однако у пациентов с ЛАГ пневмоперитонеум или компрессия диафрагмы нарушают вентиляцию легких, могут значительно увеличить постнагрузку правого желудочка и спровоцировать криз ЛАГ.

- Рекомендуется рассмотреть возможность мини-лапаротомического доступа по сравнению с лапароскопическими операциями у пациентов с ЛАГ для предупреждения развития осложнений [142].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется проводить обсуждение хирургического лечения и периоперационной тактики ведения пациентов с ЛАГ с привлечением мультидисциплинарной команды в составе врача-кардиолога, специализирующегося на ведении пациентов с ЛАГ, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-хирурга и при необходимости других специалистов в зависимости от фонового заболевания для минимизации рисков вмешательства [141, 143–145]
- **ЕОК нет (УДД4 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства у пациентов с ЛАГ в условиях экспертного центра ЛГ для минимизации рисков [141, 143–145].
- **ЕОК нет (УДД4 УУРС)**

Профилактика инфекций

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая в 7% случаев является причиной смерти. Несмотря на отсутствие РКИ, рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка [6, 116]. Исключение составляют пациенты с СЗСТ и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации, у которых должно приниматься с учетом активности основного заболевания.

- Рекомендуется иммунизация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции пациентам с ЛАГ для предупреждения прогрессирования заболевания на фоне интеркуррентной инфекции [6, 116].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

Приверженность терапии

Пациенты с ЛАГ III-IV ФК (ВОЗ) обычно нуждаются в приеме большого количества препаратов. Кроме того, побочные эффекты лекарственной терапии, снижение памяти у

пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью могут влиять на их комплаентность. Кроме того, существенное негативное влияние может иметь коррекция объема и характера терапии как самими пациентами, так и другими врачами, не имеющими опыта ведения пациентов с ЛАГ. Разъяснение целей терапии, механизма действия основных групп лекарственных средств, возможных побочных эффектов непосредственно пациенту может существенно увеличить приверженность терапии.

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 предусмотреть для пациентов III и IV ФК ВОЗ и при давлении кислорода в артериальной крови 8 кПа (60 мм рт. ст.) в покое [6, 116]. 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, находящемся поблизости к месту путешествия.

- Рекомендуется проводить ингаляционное введение кислорода при авиаперелетах пациентам III–IV функционального класса с напряжением кислорода в артериальной крови <8 кПа (60 мм рт. ст.) для профилактики развития осложнений [6, 116].
- **ЕОК IIaC (УДДС УУРС)**

3.2 Медикаментозное лечение

*Выделяют два компонента лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ: поддерживающая терапия (антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К), диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфическая терапия, включающая блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БКК), антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии (СО2КХ, бозентан**, мацитентан**, амбризентан**) ингаляционный илопрост, фосфодиэстеразы ингибиторы (ИФДЭ-5), риоцигуат** и селексипаг [6, 146, 147].*

3.2.1 Поддерживающая терапия

Влияние базовой терапии ЛАГ на выживаемость пациентов менее изучено в связи с отсутствием РКИ. Тем не менее, в повседневной практике врача хорошо известно влияние диуретиков на симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности, эффективность применения кислородотерапии при сопутствующей патологии легких или интеркуррентных заболеваниях.

Антикоагулянты и ингибиторы агрегации тромбоцитов

Обоснованием для назначения пероральной антикоагулянтной терапии послужило выявление при исследовании аутопсийного материала пациентов с ИЛАГ организованных тромбов мелких артерий в 56–57% случаев [148, 149]. В ряде одноцентровых нерандомизированных неконтролируемых обсервационных исследований продемонстрировано увеличение выживаемости среди пациентов ИЛАГ, получающих антикоагулянты непрямого действия (антагонисты витамина К) (НАК) [150, 151]. Однако в дальнейшем целесообразность широкого назначения НАК для перорального приема пациентам с ЛАГ стала вызывать сомнения ввиду отсутствия РКИ с включением пациентов различных нозологических форм ЛАГ. Данные, полученные из регистров ЛАГ (REVEAL, COMPERA), также не дали однозначного ответа о влиянии НАК на выживаемость у пациентов с ЛАГ; более того, применение НАК у пациентов с ассоциированной ЛАГ (в частности, с системной склеродермией) сопровождалось увеличением риска летальности на фоне более частых кровотечений [150, 151, 152, 153, 154]. У пациентов с ВПС и портопупмональной гипертензией за счет нарушения синтеза/деградации факторов свертывания, а также вследствие тромбоцитопении и тромбастении часто регистрируется гипокоагуляция. Кроме того, у пациентов с циррозом печени источником кровотечения могут быть расширенные вены пищевода, геморроидальные вены, а у пациентов с ЛАГ на фоне ВПС – расширенные бронхиальные артерии. Более того, рутинное назначение НАК у пациентов с синдромом Эйзенменгера не оказывало существенного влияния на их выживаемость [155]. В целом, назначение НАК у пациентов с ЛАГ может рассматриваться только при наличии документированных артериальных или венозных тромбозов, фибрилляции/трепетания предсердий, правожелудочковой сердечной недостаточности [6, 116, 156]. Эффективность и безопасность совместного назначения пероральных НАК у пациентов с ВИЧ-инфекцией, получающих ВААРТ, изучены мало.

- Рекомендована терапия антикоагулянтами непрямыми (антагонистами витамина К) пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, для профилактики тромбозов и тромбоземболий [6, 116, 148–156].
- **ЕОК ПьС (УДДЗ УУРВ)**
- Рекомендовано рассмотреть возможность назначения антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К) пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, в индивидуальном порядке при наличии склонности к тромбофилии [6, 116, 150–154].
- **ЕОК ПьС (УДДЗ УУРВ)**
- Не рекомендуется рутинное назначение антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К) и прямых антикоагулянтов для перорального приема антикоагулянтов пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией и ВИЧ-инфекцией [6, 116, 156].
- **ЕОК ПьС (УДДЗ УУРА)**

Среди всех нозологий ЛАГ именно у пациентов с синдромом Эйзенменгера наиболее часто обсуждается целесообразность назначения ингибиторов агрегации тромбоцитов. Причиной тому являются эритроцитоз с высоким уровнем гематокрита и цереброваскулярные события, которые встречаются в 14% случаев и носят мультифакториальный характер. По результатам ретроспективного анализа N. Ammash с соавторами (1996) показано, что выраженность

вторичного эритроцитоза не являлась фактором риска острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторных ишемических событий, тогда как микроцитоз, обусловленный железodefицитным состоянием на фоне повторных флеботомий в анамнезе, служит независимым предиктором развития цереброваскулярных событий, наряду с такими традиционными факторами риска, как артериальная гипертензия и фибрилляция предсердий [155, 157]. Несмотря на отсутствие РКИ, терапия ингибиторами агрегации тромбоцитов пациентам с ЛАГ не рекомендуется в качестве патогенетической, но может применяться при наличии показаний для лечения сопутствующей патологии.

Диуретики

РКИ по применению диуретиков при ЛАГ отсутствуют, однако клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при использовании петлевых диуретиков у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Выбор, комбинация диуретиков, дозирование и способ введения регулируются врачом, ведущим пациентов с ЛАГ. При использовании диуретиков важно мониторировать уровень системного АД, уровень электролитов, креатинина, мочевины крови и гематокрит, чтобы избежать гипокалиемии, гемоконцентрации и преренальной недостаточности, возникающей при снижении внутрисосудистого объема крови. Недопустима тактика форсированного диуреза. В условиях выраженной системной гипотензии и анасарки целесообразно микроструйное введение фуросемида** под контролем системного АД, центрального венозного давления и почасового диуреза. При наличии показаний может обсуждаться поддержка катехоламинами под контролем гемодинамики в условиях реанимационного отделения. Целесообразно сочетание петлевых диуретиков (фуросемид**, торасемид**) с антагонистами альдостерона (спиронолактон**, эплеренон), а при выраженном застое – с ингибиторами карбоангидразы (ацетазоламид).

- Рекомендована терапия петлевыми диуретиками пациентам с ЛГ для коррекции клинических проявлений отечного синдрома [6, 116].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Ингаляторное введение кислорода

Известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению ЛСС у пациентов с ЛАГ, однако РКИ, подтверждающие благотворный эффект длительного использования кислорода, отсутствуют. У пациентов с синдромом Эйзенменгера длительные ингаляции кислорода не меняют естественное течение ЛАГ. Существенный вклад в гипоксемию может вносить сопутствующая патология легких, адекватное лечение которой в сочетании с кислородотерапией благоприятно влияет на течение и переносимость физических нагрузок у пациентов с ЛАГ.

- Рекомендуется проводить ингаляторное введение кислорода пациентам с ЛАГ при стойком снижении парциального давления кислорода в крови менее 8 кПа (менее 60 мм рт. ст.) или при насыщении крови кислородом <91% по данным пульсоксиметрии [6, 116].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Сердечные гликозиды и другие сердечно-сосудистые препараты

- Рекомендуется назначение дигоксина** пациентам с ЛГ для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий [6, 116, 158].
- **ЕОК IV (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется назначение адрено- и допамин-стимуляторов и прочих кардиотонических препаратов (добутамин**/допамин**/норэпинефрин**) у пациентов с декомпенсацией ЛАГ или терминальной стадией ЛАГ в качестве симптоматического средства для улучшения сократительной способности правого желудочка и поддержания адекватного перфузионного давления [6, 159, 160].
- **ЕОК IV (УДД5 УУРС)**

Убедительные данные о пользе и безопасности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторов или ивабрадина** у пациентов с ЛАГ отсутствуют. Возможно назначение вышеперечисленных классов препаратов по показаниям при наличии сопутствующей патологии, с соотношением возможной пользы и потенциальных рисков снижения сердечного выброса, развития системной гипотензии и брадикардии.

- Не рекомендуется назначать пациентам с ЛАГ ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы или ивабрадин** для лечения ЛАГ [6].
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**

Анемия и железодефицитное состояние

Дефицит железа регистрируется у 43% пациентов с ИЛАГ, 46% пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной склеродермией, и у 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера [161]. Показано, что дефицит железа может привести к ухудшению переносимости физических нагрузок и, вероятно, повышению смертности независимо от тяжести анемии.

- Рекомендуется проводить коррекцию дефицита железа и лечение анемии у пациентов с ЛГ для профилактики прогрессирования заболевания [6, 116, 161].
- **ЕОК IIbС (УДД5 УУРС)**

Нарушения ритма

У пациентов с ЛАГ преобладают суправентрикулярные тахикардии и фибрилляция предсердий [162]. Появление фибрилляции/трепетания предсердий сопровождается ухудшением клинического состояния, появлением признаков правожелудочковой сердечной недостаточности и ассоциировано с увеличением риска летальности в 1,75 раза (95% ДИ 1,1–3,0; $p = 0,042$). Восстановление синусового ритма приводит не только к улучшению клинического состояния, снижению уровня NT-pro-BNP, но и ведет к снижению летальности [53]. Методы восстановления синусового ритма зависят от характера нарушений ритма и клинического состояния больного. В большинстве случаев пациентам с трепетанием предсердий выполняется катетерная радиочастотная абляция (РЧА) кавотрикуспидального истмуса или модификация атриовентрикулярного соединения при пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии. При нестабильной гемодинамике и необходимости экстренного восстановления синусового

ритма может выполняться сверхчастая стимуляция, электрическая и медикаментозная кардиоверсия, особенно в случае фибрилляции предсердий. РЧА легочных вен при фибрилляции предсердий у пациентов с ЛАГ не выполняется. Пациенты после успешно выполненной РЧА обычно не нуждаются в антиаритмической терапии, тогда как при выборе других методов восстановления синусового ритма назначается противорецидивная терапия амиодароном** [53, 116]. При невозможности восстановления синусового ритма назначают ритм-урежающую терапию.

- Рекомендовано восстановление синусового ритма для профилактики ухудшения клинического состояния пациентам с ЛАГ при развитии трепетания предсердий, в том числе и с помощью катетерной радиочастотной абляции [53, 116].
- **ЕОК ПаС (УДД4 УУРС)**
- Рекомендована стратегия контроля ритма для профилактики ухудшения клинического состояния пациентам с ЛАГ при развитии фибрилляции предсердий, в том числе с использованием электрической кардиоверсии и последующим назначением терапии амиодароном** [53, 116].
- **ЕОК нет (УДД4 УУРС)**

3.2.2 Специфическая терапия

Современная специфическая терапия ЛАГ основана на представлении о роли эндотелиальной дисфункции в ремоделировании легочной артерии. Действие таргетной терапии связано с блокадой рецепторов вазоконстрикторных субстанций и стимуляцией основных путей, опосредованных мощными вазодилататорами, такими как NO и простагландин. В настоящее время специфическая терапия включает 6 основных классов лекарственных препаратов, доказавших свою эффективность у пациентов с ЛАГ и одобренных к применению.

3.2.2.1 Блокаторы «медленных» кальциевых каналов

Терапия БКК продемонстрировала свою эффективность у очень небольшой группы пациентов с ЛАГ без клиники правожелудочковой сердечной недостаточности, а именно, у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющих положительный вазореактивный тест («вазореспондеров») [147, 163]. К сожалению, пациенты, длительно отвечающие на терапию БКК, встречаются крайне редко и требуют пристального наблюдения для своевременного перевода на другие препараты специфической терапии. Выбор БКК зависит от исходной частоты сердечных сокращений или наличия сопутствующей артериальной гипертензии: при склонности к синусовой тахикардии можно назначить дилтиазем**, а пациентам с сопутствующей артериальной гипертензией – амлодипин** или нифедипин**. Верапамил** не рекомендуется применять у пациентов с ЛАГ в связи с наличием отрицательного инотропного эффекта. Терапию БКК начинают с минимальной дозировки, постепенно увеличивая дозировку до максимально переносимой, учитывая возможную системную гипотензию и отечный синдром (Табл. 10).

Через 3–4 месяца от начала терапии БКК пациенты с положительным вазореактивным тестом должны достигнуть показателей низкой зоны риска летальности и практически полной

нормализации показателей гемодинамики, верифицированной ЧВКС. При утрате положительного вазореактивного ответа во время пробы с NO, илопростом во время ЧВКС, а также при недостижении I-II ФК ЛАГ (ВОЗ) на фоне терапии высокими дозами БКК показана их отмена и замена их на другие препараты, специфически воздействующие на сосуды МКК, с учетом стратификации риска летальности.

- Рекомендуется назначать терапию блокаторами «медленных» кальциевых каналов в высоких дозах для лечения пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, только при наличии положительного вазореактивного теста [6, 146, 147, 163].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- *Не рекомендуется назначать терапию БКК для лечения пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, при невозможности проведения или отрицательном вазореактивном тесте [6, 147].*
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендуется назначать терапию БКК для лечения пациентов с ассоциированными формами ЛАГ при отсутствии системной гипертензии и других показаний к назначению этого класса препаратов [6].
- **ЕОК IIIС (УДД 5 УУР С)**
- Рекомендовано проводить комплексное обследование, включая ЧВКС, для подтверждения эффективности терапии БКК пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющим положительный вазореактивный тест, каждые 3–4 месяца от начала терапии [6].
- **ЕОК IC (УДД2 УУРА)**
- Рекомендована своевременная замена терапии БКК на другие классы специфических препаратов в случае утраты ее эффективности у пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов [6, 9, 10, 147].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется продолжить терапию высокими дозами БКК пациентам с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов, имеющим показатели гемодинамики, по данным ЧВКС, близкие к нормальным значениям при достижении I-II ФК (ВОЗ) [9, 10, 147].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется начать специфическую терапию препаратами других классов пациентам III-IV ФК (ВОЗ) или пациентам, не имеющих значимого улучшения гемодинамики (т. е. при недостижении гемодинамических показателей, близких к норме) на фоне терапии высокими дозами БКК [9, 10, 147].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

3.2.2.2 Илопрост ингаляционный

Один из путей патогенеза ЛАГ связан с нарушением синтеза мощной вазодилатирующей субстанции простациклина, который обладает цитопротекторным, антипролиферативным, противовоспалительным и ингибирующим агрегацию тромбоцитов эффектом. Действие

простациклина реализуется через специфические рецепторы, которые приводят к увеличению продукции циклического аденозинмонофосфата. В клинической практике для коррекции дефицита простациклина применяются синтетические аналоги *простацилина* (АТХ- В01АС, *антиагреганты, кроме гепарина*). В Российской Федерации из этой группы зарегистрирован только препарат илопрост, который применяется в среднем 6–9 раз в сутки с помощью ультразвукового небулайзера в дозе, эквивалентной содержанию 2,5–5 мкг препарата на уровне альвеол, в рамках комбинированной специфической терапии. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в краткосрочном РКИ AIR-1 у пациентов с ЛАГ и неоперабельными формами ХТЭЛГ с III-IV ФК (NYHA) [164]. На фоне терапии илопростом отмечалось достоверное улучшение показателей гемодинамики, увеличение толерантности к физической нагрузке и снижение ФК ЛАГ. Однако длительная монотерапия илопростом не привела к улучшению показателей выживаемости и заболеваемости [165]. Поэтому в настоящее время илопрост применяется только в составе комбинированной специфической терапии в дополнение к пероральным препаратам [166, 167, 168, 169]. К побочным эффектам относятся головные боли, приливы и боли в нижней челюсти. Кроме того, у пациентов с бронхообструктивным синдромом на фоне ингаляций илопроста может усиливаться реактивность верхних дыхательных путей и появиться кашель. Илопрост обладает выраженным дезагрегантным эффектом, поэтому его применение у пациентов с кровотечением противопоказано.

- Рекомендуется применять илопрост в ингаляционной форме для лечения пациентов III ФК (ВОЗ) с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов и неоперабельной ХТЭЛГ [6, 164–169].
- **ЕОК IV (УДД2 УУРВ)**

3.2.2.3 Антигипертензивные средства для лечения легочной артериальной гипертензии С02КХ, относящиеся к ЭРА

Эндотелин-1 – это пептид, вырабатывающийся эндотелиальными клетками, действие которого реализуется через специфические рецепторы двух типов ЕТ_А и ЕТ_В, которые экспрессируются преимущественно на гладкомышечных клетках сосудов, и в меньшей степени на фибробластах. Эндотелин-1, опосредованно через ЕТ_А-рецепторы, вызывает вазоконстрикцию и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, а также активацию синтеза белков внеклеточного матрикса фибробластами. Напротив, воздействуя на ЕТ_В-рецепторы на эндотелиальных клетках, опосредованно через увеличение продукции NO и простациклина, эндотелин-1 стимулирует вазодилатацию. Подобный феномен лег в основу разработки ЭРА с селективной блокадой ЕТ_А-рецепторов. Вместе с тем, избыточная стимуляция ЕТ_В-рецепторов в условиях гиперпродукции эндотелина-1 приводит к снижению их активности на эндотелиальных клетках и увеличению на гладкомышечных клетках и фибробластах, что служит дополнительным основанием обсуждать неселективную блокаду эндотелиновых рецепторов [170]. Специфическая блокада ЕТ_А-рецепторов способна активировать ренин-ангиотензиновую систему, что потенциально может приводить к развитию отежного синдрома. В ряде клинических исследований показано, что повышение плазменного уровня эндотелина-1 и увеличение его экспрессии в ткани легких коррелирует с тяжестью ЛАГ [171]. Если учесть,

что до 80% синтезируемого эндотелина-1 остается в сосудистой стенке и только 20% попадает в кровоток, то очевидным становится необходимость применения ЭРА, обладающих высокой тканеспецифичностью. В Российской Федерации для лечения ЛАГ одобрены следующие ЭРА: неселективный ЭРА-препарат бозентан**, селективный E_{TA} -рецепторов антагонист препарат амбризентан** и тканеспецифичный неселективный ЭРА-препарат мацитентан**. ЭРА обладают гепатотоксичным эффектом, который в наибольшей степени проявляется у препарата бозентан** (10–13%), что требует ежемесячного контроля уровня АСТ, АЛТ в сыворотке крови. На фоне терапии ЭРА возможно снижение уровня гемоглобина. Поэтому до начала терапии и в дальнейшем в ходе динамического наблюдения рекомендуется контроль клинического анализа крови. Сравнительная фармакодинамическая и фармакокинетическая характеристика ЭРА, а также спектр нежелательных явлений, связанных с их приемом, представлена в таблице 11 (Приложение А3) [172].

Амбризентан** – несульфонамидный, селективный антагонист рецепторов E_{TA} , продемонстрировавший свою эффективность и безопасность в двух плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 ($n = 202$) и ARIES-2 ($n = 192$) [173, 174, 175]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, ЛАГ-СЗСТ и ЛАГ-ВИЧ). Большинство пациентов находились во II ФК (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III ФК (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и ФК IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ к 12-й неделе лечения (первичная конечная точка) в ARIES-1 составил +31 м ($p = 0,008$) и +51 м ($p = 0,001$) в группах лечения 5 мг и 10 мг, соответственно; в ARIES-2 +32 м ($p = 0,02$) и +59 м ($p = 0,001$) в группах лечения 2,5 мг и 5 мг амбризентана**, соответственно. У 280 пациентов, завершивших 48 недель монотерапии амбризентаном**, улучшение дистанции прохождения в ТШХ составило +39 м по сравнению с исходной. В 3-х группах различных дозовых режимов терапии прирост ТШХ варьировал от +31 до +59 м. В сравнении с плацебо амбризентан** не влиял на риск развития фатального исхода или потребность в госпитализации [174]. Таким образом, в РКИ подтверждена эффективность амбризентана** для пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, имеющих II-III ФК (ВОЗ). Одобрены к применению дозы 5 мг и 10 мг 1 раз в сутки. Частота повышения трансаминаз в РКИ варьировала от 0,8 до 3% [172, 176]. Однако в крупнейшем постмаркетинговом открытом проспективном наблюдательном многоцентровом исследовании (115 центров из 15 стран мира) VOLibris Tracking Study с включением 999 пациентов с ЛАГ II-III ФК (238 пациентов с ЛАГ-СЗСТ; 220 пациентов с ЛАГ, ранее не получавших терапию) за период с июня 2008 г. по май 2011 г. повышение уровня трансаминаз более 3 от верхней границы нормы зарегистрировано с частотой 0,02 пациента/год (95% ДИ 0,015–0,027), что составляет не более 1,5% в год. Наряду с этим, у 25% пациентов отмечалось появление периферических отеков / задержка жидкости и у 14% анемия [177]. При анализе данных РКИ ARIES-1 и ARIES-2 оказалось, что пациенты, у которых на фоне приема амбризентана** появлялись периферические отеки, были исходно старше, имели более высокий ФК ЛАГ и избыточную массу тела [178].

◦ Рекомендовано назначение амбризентана** пациентам с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки и замедления прогрессирования клинических симптомов [6, 147, 173–175].

• **ЕОК IA (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**

• **ЕОК ПьС (УДД3 УУРВ) для пациентов IV ФК**

Бозентан** – неселективный препарат, блокирующий рецепторы двух типов ET_A и ET_B , изучен в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) у пациентов с разнообразной этиологией ЛАГ (ИЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, синдром Эйзенменгера). На фоне приема бозентана** отмечалось достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, улучшение гемодинамических и эхокардиографических параметров, снижение ФК ЛАГ и увеличение времени до клинического ухудшения по сравнению с плацебо [179, 180, 181, 182]. В пилотном 12-недельном исследовании, в которое включены 32 пациента III-IV ФК (ВОЗ) с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ, плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ в группе бозентана** составил +76 м (95% ДИ, 12–139; $p = 0,021$) [179]. В РКИ BREATHE-1 ($n = 213$) в группе пациентов с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ, получавших бозентан** в течение 12 недель, зарегистрирован прирост дистанции в ТШХ +44 м по сравнению с группой плацебо (95% ДИ, 21–67м; $p = 0,001$). В РКИ BREATHE-5 у пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК (ВОЗ) терапия бозентаном** в течение 16 недель приводила к снижению индекса ЛСС на -472 дин/сек/см⁵ ($p = 0,04$), среднего ДЛА на $-5,5$ мм рт. ст. ($p = 0,04$) и увеличению дистанции в ТШХ на $+53,1$ м по сравнению с группой плацебо ($p = 0,008$) [182]. В РКИ EARLY, в котором эффективность бозентана** оценивалась у пациентов с ЛАГ ФК II (ВОЗ) (ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, ЛАГ, ассоциированной с приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия, ЛАГ-ВПС), отмечалось достоверное улучшение гемодинамики, увеличение времени до ухудшения течения ЛАГ. При оценке гемодинамических параметров через 6 мес лечения наблюдалось снижение ЛСС $-22,6\%$ (95% ДИ, $-33,5$ – $10,0$) и риска клинического ухудшения -77% ($p = 0,01$). Плацебо-корректированный прирост дистанции в ТШХ в группе бозентана** составил $+19$ м (95% ДИ, $-33,6$ – $10,0$; $p = 0,07$) [181]. Долгосрочная эффективность монотерапии бозентаном** у пациентов с ИЛАГ подтверждена в открытом наблюдательном исследовании, в котором выживаемость пациентов составила 92%, 89%, 79% в течение 1, 2 и 3 лет по сравнению с исторической выживаемостью в регистре NIH: 71%, 61%, 51%, соответственно [183].

Стартовая дозировка бозентана** у взрослых составляет 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день. Учитывая выраженный гепатотоксический эффект, при назначении бозентана** рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в сыворотке крови. В качестве наиболее вероятного механизма повышения печеночных ферментов рассматривают ингибирование транспорта желчных солей [184]. Однако повышение уровня трансаминаз носит дозозависимый и обратимый характер после уменьшения дозы или отмены препарата. На фоне приема бозентана** может снижаться уровень гемоглобина, возникать задержка жидкости, периферические отеки. Кроме того, для бозентана** характерен широкий спектр межлекарственных

взаимодействий с препаратами, которые метаболизируются в печени с участием системы цитохромов CYP3A4 и CYP2C9 (Табл. 12).

На фоне приема бозентана** снижается эффективность комбинированной пероральной контрацепции, поэтому рекомендуется использовать двойные методы контрацепции. Совместное использование бозентана** и силденафила сопровождается снижением концентрации силденафила на 50% и увеличением концентрации бозентана** на 50% и, соответственно, возрастанием гепатотоксичности, которая достигала практически 22% в исследовании COMPASS-2 [185].

- Рекомендовано назначение бозентана** пациентам с ИЛАГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, больным синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физических нагрузок и снижения частоты госпитализаций, связанных с основным заболеванием [6, 147, 179–183].
- **ЕОК IA (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПьС (УДД3 УУРВ) для пациентов IV ФК**
- Рекомендуется использовать двойной метод контрацепции на фоне приема бозентана** для предупреждения нежелательной беременности [6, 280, 287].
- **ЕОК нет (УДД 5 УУР С)**

Мацитентан** – неселективный ЭРА с высокой способностью проникновения в ткани [186]. В отличие от ранее проводимых РКИ эффективность и безопасность мацитентана** оценивалась с использованием комбинированной конечной точки, включающей время до наступления первого события, связанного с ЛАГ (ухудшение течения заболевания, атриосептостомия, трансплантация легких, назначение внутривенных или подкожных синтетических аналогов простациклина (АТХ - В01АС, антиагреганты, кроме гепарина), или смерть от любых причин. В длительное многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование SERAPHIN с медианой продолжительности 115 недель включено 742 пациента, рандомизированных в соотношении 1:1:1 в группу плацебо, группу мацитентана** в дозе 3 мг/сутки и группу мацитентана** в дозе 10 мг/сутки. Показано, что назначение мацитентана** в дозах 3 мг (ОР 0,70; 97,5% ДИ, 0,52–0,96; $p = 0,01$) и 10 мг (ОР 0,55; 97,5% ДИ, 0,39–0,76; $p = 0,001$) в сравнении с плацебо способствовало снижению риска заболеваемости и смертности при ЛАГ на 30% и 45%, соответственно [187, 188]. Эффект терапии не зависел от того, получали ли больные исходно сопутствующую специфическую терапию ИФДЭ-5, пероральными или ингаляционными синтетическими аналогами простациклина (АТХ - В01АС, антиагреганты, кроме гепарина). К 6-му месяцу наблюдения в группе плацебо дистанция в ТШХ уменьшилась на 9,4 м, тогда как в группах лечения мацитентаном** плацебо-корректированный прирост дистанции составил +16,8 м (97,5% ДИ, 2,7–3,4; $p = 0,01$) при назначении дозы в 3 мг и +22,0 м (97,5% ДИ, 3,2–40,8; $p = 0,008$) при назначении 10 мг. ФК улучшился к 6-му месяцу лечения по сравнению с исходным у 13% пациентов в группе плацебо, 20% – в группе мацитентана** 3 мг ($p = 0,04$) и 22% – в группе 10 мг ($p = 0,006$). По сравнению с группой плацебо терапия мацитентаном** вызывала достоверное снижение ЛСС и повышение сердечного индекса. Кроме того, препарат обладает хорошим спектром безопасности и не имеет ранее описанных для этого класса препаратов гепатотоксических эффектов или клинически значимых лекарственных взаимодействий. Частота более чем 3-кратного

повышения трансаминаз и развития периферических отеков не различалась в различных группах лечения, что указывает на отсутствие гепатотоксичности препарата. Однако при назначении мацитентана** достоверно чаще в сравнении с плацебо отмечалась анемия. Снижение гемоглобина ≤ 8 г/дл наблюдалось у 4,3% пациентов, принимающих мацитентан** 10 мг/сутки [172]. Более того, мацитентан** – единственный препарат, эффективность и безопасность которого изучена у пациентов с портопальмональной ЛАГ в рандомизированном плацебо-контролируемом многоцентровом клиническом исследовании PORTICO [189]. Значимых межлекарственных взаимодействий у мацитентана** и взаимного влияния при одновременном приеме мацитентана** и силденафила не отмечено [190].

- Рекомендовано назначение мацитентана** пациентам с ЛАГ для улучшения функционального статуса и предотвращения прогрессирования заболевания [6, 147, 186–189].
- **ЕОК IV (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПьС (УДД3 УУРВ) для пациентов IV ФК**
- *Рекомендуется ежемесячное определение активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови на фоне приема ЭРА [6, 174, 185].*
- **ЕОК нет (УДД2 УУРВ)**
- *Рекомендуется контроль уровней гемоглобина и гематокрита крови у пациентов с ЛАГ, получающих ЭРА [6, 174].*
- **ЕОК нет (УУР С, УДД 5)**

3.2.2.4 Фосфодиэстеразы ингибиторы

Патогенез ЛАГ связан с формированием дефицита основной вазодилатирующей субстанции, NO. Реализация действия NO осуществляется путем активации гуанилатциклазы и увеличения синтеза циклического гуанозинмонофосфата, который, в свою очередь, регулирует релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость эндотелия, а также предотвращает агрегацию тромбоцитов [191]. Фосфодиэстераза 5-го типа – основной фермент, нивелирующий эффекты циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В сосудах легких пациентов с ЛГ значительно повышен уровень фосфодиэстеразы 5-го типа. В Российской Федерации для лечения ЛАГ зарегистрирован только один ИФДЭ-5, препарат силденафил, который в 4 РКИ продемонстрировал свое положительное влияние на гемодинамические параметры, физическую активность и функциональный класс пациентов с ЛАГ [192, 193, 194, 195, 196]. К применению у пациентов с ЛАГ II-III ФК одобрена доза силденафила 20 мг 3 раза в день [6]. В РКИ SUPER-1 у пациентов с ЛАГ ($n = 278$), получавших силденафил в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, к 12-й неделе терапии отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамических показателей, переносимости физической нагрузки. Различий в результатах лечения при сравнительной оценке дозировок от 20 до 80 мг три раза в сутки не отмечалось. При инвазивной оценке гемодинамики МКК к 12-й неделе терапии в группах силденафила по сравнению с плацебо отмечалось достоверное снижение среднего ДЛА и ЛСС. Доля пациентов с улучшением ФК, как минимум на единицу, была выше в каждой группе лечения силденафилом по сравнению с группой плацебо. Не выявлено различий между группами силденафила по числу клинических событий, свидетельствующих о прогрессировании ЛАГ [192]. Таким образом, в

настоящее время отсутствуют убедительные данные о целесообразности повышения дозы силденафила свыше 60 мг/сутки при прогрессировании ЛАГ. Основные побочные эффекты (головная боль, приливы, диспепсия) связаны с вазодилатирующим действием препарата. Следует помнить и о других межлекарственных взаимодействиях, в частности о многократном увеличении концентрации силденафила на фоне приема ВААРТ. Тем не менее, изменения дозирования силденафила у пациентов с ВИЧ-ЛАГ, получающих ВААРТ, не требуется. Совместное применение силденафила и органических нитратов противопоказано из-за риска синкопальных состояний и симптомной гипотензии, так же как совместный прием силденафила и риоцигуата**.

- Рекомендовано назначение силденафила для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с ЛАГ [6, 147, 192–196].
- **ЕОК IA (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПьС (УДД3 УУРВ) для пациентов IV ФК**

3.2.2.5 Риоцигуат**

В отличие от ИФДЭ-5, которые предупреждают деградацию цГМФ, риоцигуат** повышает ее продукцию [197]. Риоцигуат** имеет двойной механизм действия: сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации их связи, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO. Благодаря этим эффектам, риоцигуат** восстанавливает метаболический путь «монооксид азота – рГЦ – цГМФ» и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, процессов пролиферации, фиброза и воспаления [198]. Таким образом, реализация эффекта риоцигуата** не зависит от NO, содержание которого значительно снижено у пациентов с ЛАГ. В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 продемонстрирована эффективность и безопасность риоцигуата** у пациентов с ЛАГ ($n = 443$), среди которых были пациенты с ИЛАГ, семейной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией, приемом препаратов для лечения ожирения центрального действия или амфетамина. Препарат в дозе до 2,5 мг 3 раза в сутки улучшал клиническую симптоматику, переносимость физических нагрузок, гемодинамические параметры, ФК ЛАГ, а также увеличивал время до развития клинического ухудшения. К 12-й неделе дистанция в ТШХ увеличилась на +30 м от исходной в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза в сутки, тогда как в группе плацебо она снизилась в среднем на 6 м ($p < 0,001$). Улучшение дистанции в ТШХ к 12-й неделе лечения достигалось и у пациентов, получавших предшествующую специфическую терапию [199]. Величина ЛСС в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза в сутки снизилась на 223 дин/сек/см⁵, тогда как в группе плацебо отмечено снижение на 9 дин/сек/см⁵ ($p < 0,001$). Статистически значимыми при назначении риоцигуата** в сравнении с плацебо были изменения гемодинамических показателей (среднего ДЛА, сердечного выброса), а также уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ) и степени одышки по Боргу. Достоверно реже в группе риоцигуата** с максимальной дозой 2,5 мг 3 раза в сутки в сравнении с плацебо наступали события, указывающие на клиническое ухудшение ЛАГ. По данным PATENT-2 двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне терапии риоцигуатом** составила 93%, при этом у 79% пациентов не наблюдалось

клинического ухудшения. Более того, 83% пациентов через 2 года оставались на монотерапии рибоцигуатом** [200]. Рибоцигуат** обладает хорошим спектром безопасности, так как частота наиболее серьезных нежелательных явлений, таких как синкопальные состояния, принципиально не отличалась от группы плацебо при использовании максимальной дозировки (1% и 4%, соответственно) [201]. Титрация дозы рибоцигуата** должна осуществляться при тщательном контроле клинических проявлений и уровня АД. В Российской Федерации к титрации доступны дозировки 1 мг, 1,5 мг, 2 мг и 2,5 мг рибоцигуата**. Титрация осуществляется с интервалом в 2 недели под контролем субъективной переносимости и уровня систолического АД, который в покое в положении сидя не должен быть менее 95 мм рт. ст. Пациенты, принимающие рибоцигуат**, не должны курить, поскольку на фоне курения значительно снижается концентрация рибоцигуата** в крови. Рибоцигуат** обладает тератогенным эффектом и его применение у беременных противопоказано.

- Рекомендовано назначение рибоцигуата** для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ [6, 147, 199, 200].
- **ЕОК IV (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК IVb (УДД3 УУРВ) для пациентов IV ФК**
- Не рекомендуется комбинация рибоцигуата** и силденафила из-за риска развития системной гипотензии и других побочных эффектов [6, 147, 199, 200].
- **ЕОК IVb (УДД5 УУРС)**

3.2.2.6 Селексипаг

Селексипаг – первый селективный агонист простаглицлиновых (IP) рецепторов для перорального приема (АТХ - В01АС, антиагреганты, кроме гепарина). Действие селексипага и его метаболита реализуется через активацию IP-рецепторов, вызывает вазодилатацию сосудов МКК и снижение ЛСС. В пилотном РКИ 2-й фазы у пациентов с ЛАГ, получавших терапию ИФДЭ-5, или ЭРА, на 17-й неделе терапии селексипагом отмечено снижение ЛСС [202]. Тогда как в РКИ 3-й фазы GRIPRON с включением 1156 пациентов (среди них группа селексипага – 574 пациента) ЛАГ-монотерапия селексипагом или последовательная комбинированная (двойная и даже тройная) специфическая терапия с добавлением селексипага снижала время до наступления первого события, ассоциированного с ЛАГ, или смерти пациента на 40% (ОР = 0,60; 99% ДИ 0,46–0,78; $p < 0,001$) [203]. Эффективность селексипага не зависела от того, применялся ли препарат в качестве монотерапии (ОР = 0,57; 99% ДИ 0,32–1,03) или в комбинации с другими специфическими препаратами: ИФДЭ-5 (ОР = 0,66; 99% ДИ 0,32–1,35) или ЭРА (ОР = 0,66; 99% ДИ 0,32–1,35), а также от возраста пациента и этиологии заболевания [206]. Наряду с этим зарегистрирован эффект терапии селексипагом по сравнению с плацебо на физическую работоспособность пациентов по данным ТШХ (+12 м; 99% ДИ 1–24 м; $p = 0,003$). К концу двойного слепого периода (26 недель) отмечено снижение смертности и частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ЛАГ на 30% (ОР = 0,70; 95% ДИ 0,54 до 0,91; $p = 0,003$), причем 87,4% событий приходилось на госпитализации. Селексипаг титровали, начиная с дозы 200 мкг два раза в день, еженедельно повышая дозу на 200 мкг до максимально переносимой дозы. Максимально допустимая доза селексипага составила 1600 мкг 2 раза в день. При анализе структуры индивидуальной поддерживающей дозы в исследовании

GRIPHON установлено, что 42,9% пациентов получали высокие дозы, 31,2% – средние, и только 23,2% – низкие. Нежелательные явления, связанные с приемом селексипага, встречались в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% в группе плацебо, что в ряде случаев было причиной прекращения дальнейшего участия в исследовании GRIPHON ($p < 0,001$). Наиболее распространенными побочными эффектами на фоне приема селексипага были головная боль, боли в нижней челюсти, тошнота, диарея, миалгии, приливы. Совместный прием селексипага с ингибитором СYP2C8 гемфиброзилом категорически противопоказан из-за двукратного увеличения концентрации селексипага в крови и, соответственно, усиления побочных эффектов.

- *Рекомендовано назначение селексипага в качестве монотерапии и в рамках комбинированной терапии пациентам с ЛАГ II-III ФК для предупреждения прогрессирования заболевания [6, 147, 202, 203].*
- **ЕОК IV (УДЗ УУРВ) для пациентов II-III ФК**

3.2.2.7 Комбинированная терапия

Комбинированная терапия с воздействием на различные звенья патогенеза широко применяется в лечении пациентов с сердечной недостаточностью, системной артериальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией. Этот подход является привлекательным ввиду возможности одновременного влияния на несколько путей патогенеза ЛАГ, что приводит к снижению ЛСС, предотвращению дальнейшего ремоделирования легочных артерий и, в итоге, к увеличению времени до ухудшения течения ЛАГ, снижению частоты развития осложнений, в том числе и фатальных.

Подтверждением превосходства комбинированной терапии над монотерапией служат результаты нескольких метаанализов клинических исследований с применением комбинированной специфической терапии, в которых показано улучшение гемодинамических показателей и физической работоспособности пациентов (ТШХ +23 м), снижение риска ухудшения течения ЛАГ на 35%, прогрессирования ЛАГ на 38–47%, уменьшение риска госпитализации в связи с прогрессированием ЛАГ на 29% и эскалации терапии на 62% по сравнению с монотерапией [204, 205, 206]. И если целесообразность назначения стартовой комбинированной специфической терапии, у пациентов с III ФК ЛАГ в большинстве случаев не вызывает сомнений, то агрессивная стратегия ведения пациентов со II ФК ЛАГ обсуждалась только в Европейских рекомендациях 2015 года [6]. Прорывным в отношении смены парадигмы ведения пациентов невысокого ФК стал 2017 год, когда были опубликованы данные трех регистров, в которых на практике применен подход стратификации риска летальности, предложенный в рекомендациях по ведению пациентов с ЛГ Европейским респираторным и Европейским кардиологическим обществами [129, 130, 131]. Оказалось, что годовая летальность пациентов с исходно промежуточным риском летальности составляет 17% [129]. А состояние пациентов этой группы риска обычно характеризуют как II или III ФК ЛАГ. По данным регистра COMPERA комбинированную терапию получали только 40% пациентов группы промежуточного риска летальности, но и в группе пациентов зоны высокого риска летальности стартовая комбинированная терапия была только у 36% пациентов на период

наблюдения от 3 месяцев до 2 лет [130]. Несмотря на наличие различных групп специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ и подход в лечении, основанный на стратификации риска летальности, трехлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ остается неудовлетворительной и варьирует от 67 до 74%. Тем не менее, если в течение первого года с момента начала специфической терапии, пациент из зоны высокого/промежуточного риска летальности переходит в зону низкого риска, то последующая выживаемость сопоставима с пациентами, которые исходно были стратифицированы, как находящиеся в зоне низкого риска летальности [129]. Таким образом, результаты проспективных регистров COMPERA, SPANR и французского регистра подтвердили целесообразность использования системы стратификации риска летальности, предложенную в действующих Европейских рекомендациях [6], и необходимость более агрессивной тактики ведения пациентов промежуточного риска летальности. Кроме того, гемодинамические показатели, полученные во время ЧВКС, остаются одними из самых сильных детерминант стратификации риска летальности и выбора тактики ведения [129, 130, 131]. К сожалению, система стратификации риска летальности, предложенная Европейскими рекомендациями 2015 года, в отличие от калькулятора риска REVEAL 2.0 не учитывает такие немодифицируемые показатели, как возраст, пол и этиология заболевания, а также сопутствующую патологию [10].

Результаты последних долгосрочных многоцентровых РКИ, включавших большое количество пациентов с ЛАГ I группы, позволили оценить влияние стартовой комбинированной терапии (AMBITION) и последовательной комбинированной специфической терапии, (SERAPHIN, GRIPHON) на исходы заболевания [190, 210, 211] и сделать вывод о целесообразности ранней комбинированной специфической терапии, даже у пациентов со II ФК ЛАГ, которых можно отнести как к зоне низкого риска летальности, так и промежуточной [147]. Так, в РКИ SERAPHIN 63,7% включенных пациентов с ЛАГ I группы получали базовую специфическую терапию, преимущественно силенафилом, и 5,4% пациентов – терапию синтетическими аналогами простаглицлина (ATX - B01AC, антиагреганты, кроме гепарина). На фоне комбинированной терапии с мацитентаном** риск неблагоприятных событий (госпитализации, смерть, ухудшение течения ЛАГ, трансплантация/септомия) снижался на 38% ($p = 0,009$) [188]. В РКИ AMBITION продемонстрировано снижение риска событий на 50% в группе стартовой комбинированной терапии амбризентаном** в сочетании с тадалафилом# по сравнению с группами монотерапии амбризентаном** или тадалафилом# ($p < 0,001$) [207]. В РКИ GRIPHON риск неблагоприятных событий снижался на 37% в группе пациентов, получавших селексипаг в дополнение к терапии ИФДЭ-5 и ЭРА ($n = 179$) по сравнению с группой, получавшей двойную комбинированную терапию ($n = 197$) (OR = 0,63; 99% ДИ 0,39–1,01) [208]. Интересен тот факт, что риск неблагоприятных событий за 30-месячный период наблюдения в РКИ GRIPHON уменьшался на 63% у пациентов со II ФК ЛАГ на фоне последовательной тройной терапии ($n = 55$) по сравнению с двойной специфической терапией ($n = 60$) (OR = 0,37; 95% ДИ 0,15–0,95). Следует отдельно остановиться на результатах пилотного одноцентрового проспективного неконтролируемого исследования O. Sitbon с соавторами (2014), в котором 19 «наивным» пациентам с ЛАГ III-IV ФК (ИЛАГ, наследственная ЛАГ, лекарственная ЛАГ) назначена стартовая комбинированная терапия

эпопростенолом в сочетании с пероральными препаратами силденафилом и бозентаном**. Трехлетняя выживаемость пациентов составила 100%, а переносимость физической нагрузки и показатели гемодинамики демонстрировали устойчивое улучшение спустя 32 ± 19 месяца лечения [209].

Учитывая результаты РКИ последних лет и данные проспективных международных регистров, в 2018 году Кельнский консенсус экспертов предложил новый подход в назначении стартовой комбинированной терапии, согласно которому даже пациентам с низким риском летальности показана стартовая комбинированная терапия. Обозначена цель терапии: стабильное достижение зоны низкого риска летальности [9, 10, 147]. Кроме того, в новом алгоритме лечения пациентов с ЛАГ предложено различать пациентов с «классическим» фенотипом ИЛАГ и пациентов с ЛАГ с сопутствующей патологией.

К «классическому» фенотипу ИЛАГ можно отнести молодых пациентов с типичной прекапиллярной ЛГ без сопутствующей патологии, тогда как пациенты с ИЛАГ и сопутствующей патологией (артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, ожирение, патология легких) – обычно люди старшей возрастной группы. Именно для пациентов с ИЛАГ старшей возрастной группы с коморбидными состояниями, несмотря на риски летальности, в качестве начала специфической терапии может быть предложено использовать монотерапию с последующей оценкой эффективности и индивидуальным решением о целесообразности применения комбинированной терапии [10].

Таким образом, складывается представление о достаточно узкой популяции пациентов, у которых может рассматриваться стартовая монотерапия, что впервые было сформулировано в 2019 году:

- Пациенты с ИЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов с положительным вазореактивным тестом, устойчивым достижением I-II ФК ЛАГ и улучшением гемодинамических показателей (прежние или улучшающиеся по сравнению с достигнутыми во время проведения вазореактивного теста) через 1 год на монотерапии БКК;
- Пациенты, длительно получающие монотерапию БКК (> 5–10 лет) и находящиеся стабильно в зоне низкого риска летальности;
- Пациенты с ИЛАГ старше 75 лет с многочисленными факторами риска сердечной недостаточности с сохранной сократительной способностью левого желудочка (высокое АД, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, ожирение);
- Пациенты с подозрением или высокой вероятностью ВОБЛ/ЛКГ;
- Пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ или портальной гипертензией или некоррегированными ВПС, поскольку эти группы пациентов не включались в РКИ со стартовой комбинированной терапией;
- Пациенты с легким течением ЛАГ (I ФК ЛАГ, ЛСС 3–4 ед. Вуда, среднее ДЛА < 30 мм рт. ст. и нормальные показатели правого желудочка по данным эхокардиографии);
- Комбинированная специфическая терапия недоступна или противопоказана (например, тяжелая патология печени) [10].

Безусловно, комбинированная терапия имеет и свои обратные стороны в виде суммации побочных эффектов, межлекарственных взаимодействий и приверженности терапии у пациентов, исходно имеющих сопутствующую патологию, по поводу которой больные могут получать большое количество препаратов [210]. Кроме того, вопросы фармакоэкономической эффективности также остаются нерешенными. Остается неясным, какая тактика должна быть предпринята в случае неэффективности монотерапии. Настоящая стратегия ведения пациентов с неадекватным клиническим ответом предусматривает эскалацию уже имеющейся терапии за счет добавления второго и третьего специфического препарата. Неизвестно, как изменится течение заболевания в случае замены препарата одной группы препаратом из другой группы. Установленных рекомендаций по этому поводу нет, несмотря на обнадеживающие результаты РКИ RESPITE по переключению пациентов с неадекватным клиническим ответом с терапии силденафилом на риоцигуат** [211]. В открытом неконтролируемом клиническом исследовании RESPITE 61 пациент с ЛАГ I группы (92% ИЛАГ), находящийся в III ФК, несмотря на получаемую терапию силденафилом более 3 месяцев, переведен на терапию риоцигуатом** с последующим периодом наблюдения. К 24-й неделе наблюдения только 46% пациентов оставались в III ФК ЛАГ, тогда как 56% пациентов достигли II ФК и 2% пациентов – I ФК ЛАГ. Наряду со снижением ФК, регистрировалось увеличение дистанции в ТШХ на 31 ± 63 м ($p < 0,01$) и снижение уровня NT-proBNP в сыворотке крови. Однако следует отметить, что 82% пациентов исходно были на комбинированной терапии силденафилом и ЭРА. Поскольку результатов исследований, одновременно сравнивающих эффективность и безопасность всех трех ЭРА нет, то интересны данные по переключению с терапии одним ЭРА на другой. Так, по данным одноцентрового проспективного когортного исследования М.Т. Politi с соавторами (2017), переключение с бозентана** на мацитентан** 78 пациентов с ЛАГ I группы на фоне базовой терапии силденафилом и комбинированной терапии силденафил + синтетический аналог простаглицлина (ATX - B01AC, антиагреганты, кроме гепарина) у 21% пациентов к 12 месяцам наблюдения обеспечивало положительный эффект в виде достоверного уменьшения количества пациентов с III-IV ФК ЛАГ (с 47,6 до 9,5%, $p < 0,01$), увеличения дистанции в ТШХ (с $348,1 \pm 75,6$ до $398,0 \pm 63,7$ м, $p < 0,001$), снижения уровня BNP в сыворотке крови (с 98 (68–132) до 78 (62–120) пг/мл, $p < 0,01$) и более низких значений трансаминаз ($p < 0,001$) [212]. Аналогичный результат был получен в проспективном двуцентровом неконтролируемом исследовании у 40 пациентов с ЛАГ-ВПС, среди которых 40% имели синдром Дауна, 75% – синдром Эйзенменгера и 23% – предшествующую терапию силденафилом. При переключении с терапии бозентаном** на мацитентан** достоверно уменьшался ФК ЛАГ (III-IV 48%→23%, $p = 0,004$), снижался уровень NT-proBNP в сыворотке крови ($p = 0,02$) и увеличивалось TAPSE ($p = 0,002$) [213].

- Рекомендуется назначение последовательной комбинированной специфической терапии для лечения пациентов с недостаточным ответом на начальную монотерапию [6, 9, 10, 147] (Таблица 13, Приложение А3).
- **ЕОК IV (УДД5 УУР С)**
- Рекомендуется начальная комбинированная терапия антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ при высоком риске летальности ($> 10\%$ в год) [9, 10, 147, 188, 204–206, 207–208].

- **ЕОК ПаС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность переключения на риоцигуат** при неэффективности монотерапии силденафилом [9, 211].
- **ЕОК нет (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность переключения с одного препарата на другой в рамках одного класса антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ или на лекарственный препарат другого класса [212, 213].
- Не рекомендуется рассматривать в качестве препарата первой линии в рамках последовательной комбинированной терапии у пациентов, ранее получавших терапию силденафилом, лекарственный препарат бозентан** с учетом особенностей межлекарственного взаимодействия [9, 185].
- **ЕОК ПаС (УДД2 УУРВ)**
- Рекомендовано назначение мацитентана** больным ЛАГ, не достигающим целей лечения при назначении силденафила [6, 9, 188].
- **ЕОК IB (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПаС (УДД3 УУРА) для пациентов IV ФК**
- Рекомендовано назначение риоцигуата** больным ЛАГ, не достигающим целей лечения при назначении бозентана** [6, 9, 199, 200].
- **ЕОК IB (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПаС (УДД3 УУРА) для пациентов IV ФК**
- Рекомендовано назначение илопроста в ингаляционной форме для комбинированной терапии пациентов с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов и неоперабельной ХТЭЛГ [6, 166–168].
- **ЕОК ПьС (УДД2 УУРВ) для пациентов II-III ФК**
- **ЕОК ПьС (УДД2 УУРВ) для пациентов IV ФК**

3.3 Хирургическое лечение

3.3.1 Атриосептостомия

В качестве паллиативной меры у пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию, можно обсуждать альтернативные методы лечения, такие как баллонная атриосептостомия [214]. Задача этого метода – разгрузить правые камеры сердца и увеличить сердечный выброс за счет шунтирования крови справа-налево. Однако баллонная атриосептостомия сопряжена с высоким риском периоперационной летальности и должна выполняться только в центрах, имеющих опыт выполнения данной процедуры у пациентов с ЛАГ и только на фоне максимальной терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Данные метаанализа 16 наблюдательных исследований у 204 пациентов, перенесших баллонную атриосептостомию, продемонстрировали снижение давления в правом предсердии на $-2,77$ мм рт. ст. ($-3,50$; $-2,04$; $p < 0,001$) и увеличение сердечного индекса на $0,62$ л/мин/м² ($0,48$; $0,75$; $p < 0,001$), наряду со значительным снижением насыщения артериальной крови кислородом на $-8,45\%$ ($-9,93$; $-6,97$; $p < 0,001$). Летальность в ранние сроки (до 48 часов) после

вмешательства составила 4,8% (1,7%, 0,9%), в сроки до 30 дней – 14,6% (8,6%, 21,5%), тогда как в отдаленном периоде (> 30 дней) она достигла 37,7% (27,9%, 47,9%).

- Рекомендуется рассмотреть возможность проведения баллонной атриосептостомии пациентам с ЛАГ ФК IV (ВОЗ) при частых синкопальных состояниях и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточности, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, перед трансплантацией легких или комплекса сердце-легкие [6, 214, 215].
- **ЕОК ПьС (УДД4 УУРС)**
- Не рекомендовано проведение баллонной атриосептостомии при среднем давлении в правом предсердии выше 20 мм рт. ст. и сатурации кислородом менее 90% в покое в связи с 10-кратным увеличением риска летального исхода [216].
- **ЕОК нет (УДД2 УУРВ)**

3.3.2 Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Пациентов, находящихся в зоне промежуточного или высокого риска, но испытывающих ухудшение, несмотря на максимальную медикаментозную терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ следует своевременно консультировать на предмет трансплантации легких или комплекса сердце-легкие. За последнее десятилетие существенно выросла медиана выживаемости пациентов с ЛАГ после трансплантации легких: с 4,1 года в 1990–1997 гг. до 6,1 года в 2005–2012 гг. [217]. Аналогичная ситуация складывается и для трансплантации комплекса: медиана выживаемости выросла с 1,9 (1982–1991 гг.) до 5,6 года (2002–2012 гг.). *Чаще выполняется билатеральная трансплантация легких. Однако выживаемость после проведения трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких, при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока может быть методом выбора. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации легочно-сердечного комплекса [6, 218].*

- Рекомендована трансплантация легких или трансплантация легочно-сердечного комплекса пациентам с ЛАГ при неэффективности комбинированной [6, 10, 217, 218].
- **ЕОК ПяС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендовано включать в лист ожидания билатеральной трансплантации легких или трансплантации легочно-сердечного комплекса больных ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ с высоким риском фатального исхода при назначении тройной комбинированной специфической терапии [6, 10].
- **ЕОК ПьС (УДД5 УУРС)**

3.4 Интенсивная терапия пациентов с декомпенсацией легочной артериальной гипертензии

Симптомы тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности (периферические отеки, анasarка, асцит) в сочетании с системной гипотонией, тахикардией, бледностью кожных

покровов или цианозом, общей слабостью и пресинкопальными состояниями развиваются обычно при тяжелой ЛАГ и являются показанием для лечения в палате интенсивной терапии. Правожелудочковая сердечная недостаточность может быть следствием как систолической, так и диастолической дисфункции правого желудочка. При систолической дисфункции правого желудочка в первую очередь страдает наполнение левого желудочка и сердечный выброс, тогда как при диастолической его дисфункции доминируют признаки венозного застоя по большому кругу кровообращения. И в том, и в другом случае возникает полиорганная недостаточность с преимущественным поражением печени, почек и кишечника. Пациент с декомпенсированной ЛАГ нуждается во всестороннем обследовании с исключением модифицируемых причин, которые стали триггерами ухудшения ЛАГ, таких как интеркуррентная инфекция, ухудшение течения сопутствующей патологии, анемический синдром, нарушения ритма/проводимости, острая тромбоэмболия легочной артерии, побочные эффекты лекарственной терапии [219].

- Рекомендуется госпитализация в отделение интенсивной терапии пациентам с ЛГ с частотой сердечных сокращений > 110 ударов/мин, низким системным давлением (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), олигоурией и повышенным уровнем лактата вследствие сопутствующей патологии или без нее [6, 219, 220].
- **ЕОК IIaC (УДД 5 УУРС) для пациентов IV ФК**
- Рекомендуется постановка центрального венозного катетера в тяжелых случаях ЛАГ для контроля давления наполнения правых камер сердца при проведении инфузионной терапии и адекватного дозирования петлевых диуретиков, а также для оценки сатурации по кислороду смешанной венозной крови, уровень которой характеризует сердечный выброс и оксигенацию органов/тканей [220].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность ЧВКС или использование других устройств для мониторинга состояния больного у пациентов с тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью и в сложной клинической ситуации [6, 219, 220].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется назначение адрено- и допамин-стимуляторов у пациентов с системной гипотензией для коррекции гемодинамических нарушений [6, 220].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС) для пациентов IV ФК**
- Рекомендуется назначение норэпинефрина** пациентам с ЛГ для коррекции системной гипотензии и нарушений перфузии жизненно важных органов, рефрактерных к другим инотропным препаратам [343].
- **ЕОК IIbB (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется использовать адрено- и допамин-стимуляторы и прочие кардиотонические препараты (добутамин**, левосимендан**) для оптимизации сердечного выброса и диуреза у пациентов с ЛГ [6, 219, 220].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется для уменьшения постнагрузки правого желудочка у пациентов с ЛГ использовать специфическую терапию ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ингаляции NO [6, 219, 220].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

- Рекомендовано рассмотреть возможность применения ЭКМО в качестве временной поддержки перед трансплантацией легких или при ожидаемом разрешении триггерной ситуации, запустившей декомпенсацию заболевания, у пациентов с рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, наряду с максимальной специфической терапией ЛАГ [6, 219, 220].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендовано применение методов механической поддержки пациентам в случаях невозможности устранения причины декомпенсации ЛАГ или выполнения трансплантации легких ввиду наличия противопоказаний [220].
- **ЕОК (УДД5 УУРС)**

Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с ЛАГ представлен на рисунке 2 в приложении Б.

3.5.1 Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца

Выделяют несколько вариантов течения ЛАГ у пациентов с ВПС, имеющих системно-легочные шунты [70]:

- I. синдром Эйзенменгера, который обычно развивается у пациентов с крупными дефектами (дефект межпредсердной перегородки ≥ 2 см, дефект межжелудочковой перегородки ≥ 1 см), характеризуется изменением направления шунта справа налево или двунаправленным шунтированием крови, сопровождается цианозом и вторичным эритроцитозом.
- II. ЛАГ у пациентов с крупными и средними дефектами, с лево-правым шунтированием крови, с нормальным уровнем сатурации артериальной крови по кислороду.
- III. ЛАГ при мелких дефектах (ДМПП $< 2,0$ см, ДМЖП $< 1,0$ см);
- IV. ЛАГ после коррекции ВПС и при отсутствии вновь выявленных пороков или резидуальных дефектов.

Распространенность ЛАГ, ассоциированной с ВПС, широко варьирует – от 4,2% по данным регистра ВПС до 28% по результатам когортных исследований специализированных центров. Синдром Эйзенменгера, как крайний вариант ЛАГ, встречается в 0,001% общей популяции населения и у 1,1–12,3% пациентов с ВПС. Количество пациентов с ВПС и ЛАГ неуклонно растет и более 74% пациентов с синдромом Эйзенменгера достигают возраста 50 лет [222]. Для пациентов с синдромом Эйзенменгера, наряду с одышкой при ФН, характерны цианоз, компенсаторный вторичный эритроцитоз, тромбоцитопения, тромбоэмболия легочной артерии и легочные кровотечения, цереброваскулярные осложнения, инфекционный эндокардит, а на поздних стадиях заболевания – полиорганные нарушения. Тем не менее, несмотря на длительно существующую ЛАГ, трехлетняя выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера существенно выше (85%), чем у пациентов с ЛАГ после коррекции ВПС и у пациентов с ИЛАГ (68%), что, вероятно, связано с хорошей сократительной способностью гипертрофированного правого желудочка и существованием право-левого шунта, разгружающего правые отделы сердца и обеспечивающего адекватный сердечный выброс [348].

- Рекомендуется проводить обследование пациентов с ЛАГ на фоне ВПС по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с обязательным использованием современных визуализирующих методов (МСКТ, МРТ) и зондирования камер сердца [6, 43, 70, 71].
- **ЕОК нет (УДД 5, УУР С)**
- Рекомендуется проводить пульсоксиметрию в покое и при физической нагрузке пациентам с ЛАГ на фоне ВПС для оценки направленности системно-легочного шунта [70, 71].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется проводить зондирование камер сердца пациентам с ВПС для определения степени тяжести ЛГ, уточнения ее гемодинамического варианта и определения показаний к хирургической коррекции [6, 12, 43, 70, 71, 101–114].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется проводить оценку легочного (Q_p) и системного (Q_s) кровотока только с помощью прямого или непрямого метода Фика [70, 223].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется хирургическая коррекция ВПС пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), если индекс ЛСС < 4 ед.Вуда* m^2 , а соотношение ЛСС/ОПСС $< 0,3$ [6, 70, 71, 223].
- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендуется хирургическая коррекция ВПС пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), если индекс ЛСС > 8 ед.Вуда* m^2 , а соотношение ЛСС/ОПСС $> 0,5$ [6, 70, 71, 223].
- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения операции с неполным (фенестрированным) закрытием шунта пациентам с преобладанием системно-легочного направления шунта ($Q_p/Q_s > 1,5:1$), имеющим индекс ЛСС 4–8 ед.Вуда* m^2 и соотношение ЛСС/ОПСС = 0,3–0,5, после дообследования в экспертных центрах [224, 225, 226, 227].
- **ЕОК нет (УДД4 УУРС)**
- Не рекомендуется повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если первоначальное зондирование подтвердило диагноз [70].
 - **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
 - Рекомендуется повторное зондирование камер сердца у пациентов с синдромом Эйзенменгера, если диагноз вызывает сомнения или в клинической картине произошли существенные изменения [70].
 - **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

***Комментарии:** Эффективность терапии БКК, ингибиторами АПФ для лечения ЛАГ у пациентов с синдромом Эйзенменгера не доказана. К сожалению, информации об эффективности специфических антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с синдромом Эйзенменгера по результатам РКИ также достаточно мало. В настоящее время только два исследования BREATH-5 с использованием бозентана** и MAESTRO с применением мацитентана** специально спланированы для пациентов с синдромом Эйзенменгера. В исследовании BREATH-5 отмечено достоверное увеличение дистанции прохождения в ТШХ, улучшение параметров гемодинамики к четвертому месяцу исследования, что и послужило*

основанием для включения бозентана** среди всех прочих специфических ангиотензивных препаратов для лечения ЛАГ в список лекарственных средств, рекомендуемых для пациентов с синдромом Эйзенменгера III ФК (ЕОК IV, УУР А, УДД2) [6, 228]. Результаты РКИ MAESTRO с использованием мацитентана** у пациентов с синдромом Эйзенменгера (группа пациентов на терапии мацитентаном** n = 114 против группы плацебо n = 112) не показали улучшения переносимости физической нагрузки к 16-й неделе терапии [229]. Однако популяция пациентов в исследовании была крайне разнородной по целому спектру показателей (включение в исследование наравне со взрослыми пациентами в возрасте до 16 лет, большое количество пациентов со сложными врожденными пороками, синдромом Дауна, пациентов с различной расовой принадлежностью), что, возможно, и стало причиной досрочного завершения исследования по причине недостаточной эффективности исследуемого препарата.

- Рекомендовано назначение бозентана** пациентам с синдромом Эйзенменгера III ФК для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей [6, 228].
- **ЕОК IV (УДД 2 УУРВ)**
- Рекомендовано назначение терапии силденафилом, илопростом и другими ЭРА, кроме бозентана**, пациентам с синдромом Эйзенменгера III ФК для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей [6, 228].
- **ЕОК IVaB (УДД4 УУРС)**

3.5.2 Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани

СЗСТ в 24% случаев становятся причиной развития прекапиллярной ЛГ [230]. По данным различных авторов встречаемость ЛАГ у пациентов с ССД составляет 5–12% [231, 232], с системной красной волчанкой – 14%, со смешанным заболеванием соединительной ткани – 21–29% [233]. Наиболее частой причиной развития ЛАГ является ССД. Механизмы формирования ЛГ у пациентов с ССД разнообразны и могут быть обусловлены интерстициальным поражением легких, диастолической дисфункцией левого желудочка на фоне фиброзных изменений миокарда, пролиферативной васкулопатией легких с изменением как мелких артериол, так и венул МКК с формированием фенотипа, характерного для ВОБЛ [234]. По данным регистра PHAROS (Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma) у 71 пациента с ЛГ из 237 пациентов с ССД в 69% случаев регистрировалась ЛАГ, у 10% пациентов – ЛВГ и в 21% случаев – ЛГ, обусловленная интерстициальным фиброзом легких на фоне ССД [235, 236]. При диффузной форме ССД ЛГ часто обусловлена интерстициальным поражением легких, тогда как у пациентов с лимитированной формой ССД ЛГ формируется вследствие поражения сосудов легких [237]. ВОБЛ на фоне СЗСТ наиболее часто наблюдается у пациентов с лимитированной формой и при интерстициальном поражении легких на фоне диффузной формы ССД [238]. Такое разнообразие механизмов формирования ЛГ требует системного подхода в диагностике и может существенно затруднять подбор эффективной терапии. Актуальность своевременной диагностики и лечения ЛГ у пациентов с СЗСТ обусловлена, прежде всего, крайне неблагоприятным прогнозом даже при проведении эффективной базисной терапии основного заболевания и использования всего арсенала специфических препаратов для лечения ЛАГ [234]. При сравнении с пациентами с ИЛАГ

годовая выживаемость пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, по данным американского регистра REVEAL, существенно ниже: 93 против 86%, соответственно ($p < 0,0001$) [239]. Даже при относительно благоприятных гемодинамических показателях пациенты с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, чаще имели перикардальный выпот, более низкую DLCO (44,9 против 63,6% должного у пациентов ИЛАГ, $p < 0,0001$) и физическую активность. Таким образом, появление ЛГ у пациентов с СЗСТ можно рассматривать как независимый предиктор неблагоприятного исхода, наряду с пневмофиброзом и склеродермическими почечными кризами.

- Рекомендуется ежегодное скрининговое выполнение эхокардиографии в покое, исследование диффузионной способности легких и исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови всем пациентам с системной склеродермией с целью раннего выявления ЛГ, в т. ч. и при отсутствии симптоматики ЛГ [6, 230–233, 235–237, 239].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Современные рекомендации по направлению пациентов на катетеризацию сердца с целью верификации ЛГ отработаны на пациентах с ИЛАГ, тогда как ЛАГ при ассоциированных заболеваниях и состояниях может иметь свои особенности. Учитывая многофакторность повышения давления в легочной артерии у пациентов с ССД и низкую их выживаемость, ведется поиск дополнительных факторов, которые бы позволили диагностировать ЛАГ как можно раньше. В этой связи для решения вопроса о необходимости ЧВКС предложено два алгоритма ранней диагностики ЛАГ, ассоциированной с ССД. Первый алгоритм, предложенный в исследовании PHAROS, основан на оценке данных спирографии и DLCO: соотношение форсированной жизненной емкости легких / DLCO $\geq 1,6$; DLCO $< 55\%$ при форсированной жизненной емкости легких $< 65\%$ в сочетании с отсутствием признаков интерстициального поражения легких по данным компьютерной томографии; расчетное давление в правом желудочке > 35 мм рт. ст. [237]. Второй алгоритм предложен в исследовании DETECT для пациентов, страдающих лимитированной формой ССД в течение не менее 3 лет. Диагностика основывалась на оценке соотношения форсированной жизненной емкости легких / DLCO, наличия телеангиэктазий, антител к центромерам, уровня NT-proBNP и мочевого кислоты, а также на отклонении электрической оси вправо на ЭКГ, площади правого предсердия и скорости трикуспидальной регургитации по данным эхокардиографии [240, 241]. Отрицательная предсказательная ценность данного алгоритма составила 4%.

- Рекомендуется проведение ЧВКС во всех случаях подозрения на ЛАГ, ассоциированную с СЗСТ [6, 231, 235, 237–241].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРС)**

Среди пациентов с ЛАГ-СЗСТ положительный вазореактивный тест наблюдается в менее 1% случаев, поэтому оценка вазореактивности во время ЧВКС у данной категории пациентов не проводится и, соответственно, БКК для лечения ЛАГ не используют. В большинстве случаев БКК применяют только в качестве терапии синдрома Рейно.

- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения НАК в индивидуальном порядке и при наличии склонности к тромбофилии пациентам с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ [6, 237, 239, 240, 241].
- **ЕОК ПьС (УДД5 УУРС)**

Пациенты с СЗСТ принимали участие во всех основных РКИ со всеми группами специфических препаратов. Назначение специфической терапии ЛАГ больным с ССД позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов с 45 до 56%. Однако количество участвующих в РКИ пациентов с ЛАГ-СЗСТ несопоставимо меньше по сравнению с количеством ИЛАГ-пациентов. РКИ, посвященные оценке специфической терапии в группе пациентов с ЛАГ-СЗСТ, в настоящее время отсутствуют. Это имеет определенное значение, поскольку пациенты с СЗСТ более старшего возраста часто имеют скелетно-мышечные проблемы и сопутствующую патологию, что ограничивает выполнение и интерпретацию нагрузочных проб. Эти особенности отразились на результатах краткосрочных РКИ, где одной из конечных точек был ТШХ. Так, у пациентов с ЛАГ-СЗСТ отмечался меньший прирост дистанции в ТШХ по сравнению с больными с ИЛАГ. В этой связи результаты последних долгосрочных РКИ SERAPHIN и GRIPHON [202], оценивающих комбинированную конечную точку в виде заболеваемости, летальности, представляют особый интерес в когорте пациентов с ЛАГ-СЗСТ. Но следует иметь в виду, что группа пациентов с ЛАГ-СЗСТ, принимавших участие в РКИ, тоже неоднородна. Течение заболевания, поражение органов (легкие, сердце, ВОБЛ), сопутствующая терапия и осложнения могут существенно различаться между пациентами с СКВ, ССД и другими СЗСТ. В большинстве РКИ патология легких исключалась на основании данных исследования функции внешнего дыхания, тогда как выполнение МСКТ грудной клетки для исключения фиброза/эмфиземы легких не требовалось. Кроме того, у пациентов с СЗСТ часто поражаются левые камеры сердца, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с ЛАГ-СЗСТ [108]. Так, по данным В. D. Fox с соавторами около 2/3 пациентов с ЛАГ-ССД имеют посткапиллярную ЛГ, которая выявляется при оценке ДЗЛА, но только в 1/3 случаев венозная ЛГ верифицируется при инвазивном измерении КДД ЛЖ (14%) или водной нагрузке (17%) [242]. Кроме того, у части пациентов с ССД ЛАГ может иметь черты ВОБЛ. В публикации S. Gunter с соавторами (2012) у 60% пациентов с ЛАГ-ССД, направленных на трансплантацию легких, по данным МСКТ обнаруживались 2 и более признаков ВОБЛ, что ассоциировалось с развитием в 50% случаев отека легких на фоне специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и быстрой смертью [243]. Возможно, для того чтобы оценить влияние специфической терапии в группе ЛАГ-СЗСТ, требуется более тщательный отбор пациентов с созданием однородной группы или создание отдельного протокола РКИ для пациентов с СЗСТ. Анализ такой однородной группы пациентов с ЛАГ позволил отечественным авторам сформулировать концепцию ЛАГ-ассоциированного фенотипа системной склеродермии [345]. Признаками системной склеродермии, взаимосвязанными с ЛАГ, являются длительное течение заболевания до развития ЛАГ (более 12 лет от первых признаков синдрома Рейно), минимально выраженное уплотнение кожи или его отсутствие (висцеральная склеродермия), наличие телеангиэктазий, повышение уровней мочевой кислоты, наличие антицентромерных антител, отсутствие антител к топоизомеразе-1. Данный симптомокомплекс позволяет выделить группу риска развития ЛАГ для более ранней диагностики.

- Рекомендовано у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, применять тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛАГ [6, 9, 10, 188, 192, 199, 202, 206, 208, 242, 244, 245, 246].
- **ЕОК ІС (УДДІ УУРА)**
- Рекомендуется применять стратегию достижения зоны низкого риска летальности в лечении пациентов с ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ [6, 9, 10, 206, 242, 244].
- **ЕОК ІС (УДДІ УУРА)**

Комментарии: РКИ, сравнивающих эффективность препаратов различных групп в качестве монотерапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, не проводилось. Европейские рекомендации 2015 года не дают ответа о препарате выбора в качестве монотерапии для пациентов с ЛАГ-СЗСТ. Соответственно, в принятии решения в отношении монотерапии разумно исходить из риска лекарственных взаимодействий, наличия поражения печени (биллиарный цирроз печени) и почек. Тем не менее, интересны результаты многоцентрового проспективного регистра PHAROS, в который включались пациенты с ССД и впервые диагностированной ЛГ I группы. Больным назначали монотерапию ИФДЭ-5 или ЭРА, или комбинированную терапию ИФДЭ-5 и ЭРА. Спустя 6 месяцев лечения оценивали конечную точку – время до клинического ухудшения ЛГ, которое включало в себя такие показатели, как летальность, госпитализация в связи с ЛАГ, трансплантация, начало терапии парентеральными синтетическими аналогами простаглицлина, ухудшение течения. В исследования включили 98 пациентов с ССД (ЭРА = 24, ИФДЭ-5 = 59, ЭРА + ИФДЭ-5 = 15). Все три группы не различались по исходным характеристикам. В результате конечная точка – время до клинического ухудшения – была значительно хуже у пациентов со стартовой терапией ЭРА по сравнению с группами ИФДЭ-5 и комбинированной стартовой терапии ИФДЭ-5 + ЭРА ($p = 0,0001$). За период наблюдения более трех лет 10 пациентов (41,6%) умерли в группе ЭРА по сравнению с 4 пациентами (6,8%) в группе ИФДЭ-5 и 1 пациентом в группе комбинированной терапии ИФДЭ-5 и ЭРА (6,7%) ($p = 0,004$). Базовыми факторами, независимо ассоциированными с более коротким периодом до клинического ухудшения, были стартовая монотерапия ЭРА (ОР 2,63; $p = 0,009$), низкая DLCO (ОР 0,69 на 10% изменения; $p = 0,04$), высокое ЛСС (ОР 1,10 на изменение в 1 ед. Вуда, $p = 0,007$)[244].

Применение стартовой комбинированной и последовательной специфической терапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ демонстрировало тот же положительный тренд, что и у пациентов с ИЛАГ, в отношении уменьшения рисков неблагоприятных событий [242]. Согласно системе стратификации риска REVEAL, ССД как причина ЛГ является самостоятельным фактором риска неблагоприятного исхода, поэтому возникает вопрос о целесообразности более агрессивной стратегии лечения у пациентов с ЛАГ-СЗСТ и раннем назначении стартовой комбинированной специфической терапии. Прекрасной иллюстрацией эффективности такого подхода стало хорошо спланированное РКИ AMBITION, в котором 216 «наивным» пациентам с ЛАГ-СЗСТ (24% всей популяции пациентов с ЛАГ I группы; 137 пациентов с ЛАГ-ССД) была назначена стартовая комбинированная терапия амбризентаном** и тадалафилом# ($n = 118$) и в двух группах – монотерапия амбризентаном** и монотерапия тадалафилом# ($n = 99$). Первичную конечную точку, время до клинического ухудшения ЛАГ, достигли 32% пациентов с ИЛАГ / наследственной ЛАГ и 40% пациентов с ЛАГ-СЗСТ в группах монотерапии, тогда как в

группе стартовой комбинированной терапии амбризентаном** и тадалафилом# первичную конечную точку достигли 19% пациентов с ИЛАГ / наследственной ЛАГ (снижение на 49%) и 21% пациентов с ЛАГ-ССД (снижение на 56%) [245]. Напротив, в исследовании COMPASS-2 добавление бозентана** к уже имеющейся терапии силденафилом у пациентов с ЛАГ-СЗСТ (n = 88, из них пациентов с ЛАГ-ССД – 38) не привело к усилению эффекта монотерапии силденафилом; более того, было прекращено досрочно в связи с увеличением гепатотоксического эффекта бозентана** до 22% в общей группе ЛАГ I группы на фоне совместного приема с силденафилом [185]. Поэтому выводы о нецелесообразности комбинации силденафила и бозентана** применимы и к пациентам с ЛАГ-СЗСТ [9]. В долгосрочном РКИ GRIPHON оценивалась последовательная комбинированная терапия с применением селексипага у пациентов с ЛАГ I группы, доля пациентов с ЛАГ-ССД составляла 15% (n = 170, 78% из которых уже получали специфическую терапию, причем 36% – комбинированную терапию ИФДЭ-5 и ЭРА. В группе пациентов, не получавших селексипаг, с ИЛАГ / наследственной ЛАГ / лекарственной ЛАГ первичную конечную точку достигли 43% пациентов, тогда как в группе ЛАГ-ССД – 49%. В группах пациентов, получавших терапию селексипагом, первичную конечную точку достигли 28% пациентов с ИЛАГ / наследственной ЛАГ / лекарственной ЛАГ и 32,5% с ЛАГ-ССД. Таким образом, добавление селексипага в качестве второго и третьего препарата сопровождалось уменьшением риска нежелательных событий у пациентов с ЛАГ-ССД на сопоставимом уровне с больными ИЛАГ [202]. В РКИ PATENT-1 изучалось влияние терапии риоцигуатом** у пациентов с ЛАГ I группы (n = 443) через 12 недель терапии на ТФН (ТШХ-первичная конечная точка) и вторичные конечные точки (ФК ЛАГ (ВОЗ), уровень NT-proBNP, индекс Борга, качество жизни, время до клинического ухудшения, безопасность). Доля пациентов с ЛАГ-СЗСТ составляла 25% (n = 111, из которых 66 пациентов со склеродермией). В группе плацебо было 25 пациентов, 71 больной в группе максимальной суточной дозировки риоцигуата** 2,5 мг 3 раза в день и 14 пациентов в группе, получавшей 1,5 мг 3 раза в день [199]. В РКИ PATENT-1,2 у пациентов с ЛАГ-СЗСТ на фоне терапии риоцигуатом** достоверно увеличивалась дистанция в ТШХ, снижался ФК ЛАГ (ВОЗ) и ЛСС, возрастал сердечный индекс [199]. Повышение толерантности к физической нагрузке и снижение ФК ЛАГ было устойчивым и на второй год наблюдения. Двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ составила 93% и была сопоставимой с таковой у пациентов с ИЛАГ, что существенно отличается от результатов большинства РКИ, в которых выживаемость пациентов с ЛАГ-СЗСТ была существенно ниже. У пациентов, получавших исходно ЭРА (бозентан**), усиление терапии риоцигуатом** сопровождалось увеличением дистанции в ТШХ. Профиль безопасности риоцигуата** не различался между пациентами с ИЛАГ и ЛАГ-СЗСТ [246].

Таким образом, целесообразность стартовой комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-СЗСТ подтверждают данные метаанализа 6 РКИ с участием 963 пациентов с ЛАГ-СЗСТ, продемонстрировавшие снижение риска нежелательных событий на 27% в группе комбинированной специфической терапии (ОР по подгруппам 0,73; 95% ДИ 0,60–0,89), и тенденцию к увеличению дистанции в ТШХ на 21,38 м 95% ДИ от -20,38 до 63,14; p = 0,320 [206].

3.5.3. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией

Портопульмональная гипертензия – прекапиллярная легочная гипертензия с характерным повышением среднего ДЛА ≥ 25 мм рт. ст., ДЗЛА/КДД ЛЖ ≤ 15 мм рт. ст. и легочным сосудистым сопротивлением > 3 ед. Вуда в сочетании с транспеченочным градиентом давления > 10 мм рт. ст. Портопульмональную гипертензию часто путают с гепатопульмональным синдромом, который развивается у пациентов с патологией печени, портальной гипертензией или врожденными портосистемными шунтами и сопровождается дилатацией сосудов легких в ответ на гипоксемию, но без повышения ЛСС [247]. Заболеваемость портопульмональной гипертензией составляет около 1 случая на 3 млн населения в год. В проспективном исследовании 1235 пациентов с циррозом печени (≥ 7 баллов по классификации Чайлда – Пью) выявили, что 5% пациентов соответствовали критериям портопульмональной гипертензии. Обычно портопульмональная гипертензия развивается на 4–7-й год существования портальной гипертензии. Женский пол и аутоиммунный гепатит – независимые предикторы развития портопульмональной гипертензии. Важную роль в патогенезе портопульмональной гипертензии играют серотонин, провоспалительные цитокины и факторы роста. Бóльшая частота портопульмональной гипертензии у женщин указывает на возможную ассоциацию развития заболевания с метаболизмом эстрогенов.

Пациенты с портопульмональной гипертензией имеют наихудший прогноз из всех нозологий ЛАГ с выживаемостью в течение года без специфического лечения от 35 до 46%. И хотя выраженность поражения печени и портальной гипертензии не влияет на степень тяжести портопульмональной гипертензии, основной причиной неблагоприятного исхода у этой категории пациентов остается патология печени. Кардиальные осложнения, несмотря на то что до 40–50% пациентов с портопульмональной гипертензией имеют низкое ЛСС и высокий сердечный выброс, часто приводят к смерти [248].

- Рекомендуется выполнять эхокардиографию у симптомных пациентов с заболеваниями печени или портальной гипертензией и у всех кандидатов на трансплантацию печени для поиска признаков ЛГ [6, 43, 248].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется проводить обследование всем пациентам, находящимся в листе ожидания на проведение трансъюгулярного внутripеченочного портосистемного шунтирования или трансплантации печени, для исключения портопульмональной легочной гипертензии, которая является основным независимым предиктором летальности [6, 248].
- **ЕОК IB (УДД4 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность трансплантации печени у пациентов с хорошим ответом на специфическую терапию ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 248].
- **ЕОК ПЬС (УДД4 УУРС)**
- Не рекомендуется проводить трансплантацию печени пациентам с тяжелой и неконтролируемый ЛАГ [6, 248].
- **ЕОК ПИС (УДД4 УУРС)**

- Рекомендуется направлять пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, в центры, имеющие опыт работы с обоими заболеваниями [6, 248].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендуется назначение антикоагулянтов непрямого (антагонистов витамина К) и прямых антикоагулянтов для перорального приема пациентам с портальной гипертензией из-за риска развития геморрагических осложнений [6, 116, 156].
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Пациенты с портальной гипертензией имеют высокие риски кровотечения, что связано с сочетанием нарушенного синтеза факторов свертывания и непредсказуемой гипокоагуляции на фоне приема НАК, наличием варикозно расширенных вен пищевода и геморроидальных вен. Терапия НАК может обсуждаться при наличии жизненно важных показаний, таких как острая тромбоэмболия легочной артерии.

Традиционно пациенты с портальной гипертензией не включаются в РКИ, в которых оценивается эффективность специфических препаратов. Поэтому выводы о влиянии специфических препаратов для лечения ЛАГ на выживаемость, заболеваемость и течение портальной гипертензии в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества 2015 года основаны на мнении экспертов и результатах пилотных исследований.

- Рекомендуется у пациентов с портальной гипертензией применять алгоритм лечения, разработанный для пациентов с другими формами ЛАГ, учитывая тяжесть заболевания печени [6, 9, 10, 189, 199, 249].
- **ЕОК IC (УДД2 УУРА)**

Комментарии: Традиционно пациентам с портальной гипертензией, имеющим умеренные и тяжелые нарушения функции печени и повышение трансаминаз, рекомендуется избегать назначения гепатотоксичных препаратов, таких как ЭРА. В РКИ SERAPHIN с участием пациентов с ЛАГ I группы гепатотоксического эффекта мацитентана** зарегистрировано не было. Основываясь на безопасном профиле мацитентана**, проведено единственное РКИ у пациентов с портальной гипертензией PORTICO (n = 43 на терапии мацитентаном** и n = 42 пациента, получавшие плацебо). В генезе портальной гипертензии у 56% пациентов был алкогольный цирроз печени, у 41% пациентов – вирусный гепатит С. На фоне терапии мацитентаном** к 12-й неделе достоверно снижалось ЛСС и среднее ДЛА, а также увеличивался сердечный индекс. Однако значимых изменений переносимости ФН и ФК ЛАГ не выявлено. Не было также зарегистрировано ни одного случая значимого повышения уровня трансаминаз [189]. Таким образом, у пациентов с портальной гипертензией может обсуждаться назначение мацитентана** для улучшения показателей гемодинамики.

У пациентов с портальной гипертензией традиционно применяются ИФДЭ-5. В небольшом неконтролируемом наблюдательном исследовании, включавшем 11 пациентов с портальной гипертензией, у 9 пациентов получены данные ЧВКС спустя 3 года. У

всех пациентов регистрировалось снижение ЛСС, у 4 пациентов снизилось среднее ДЛА, и одному пациенту успешно выполнена трансплантация печени [249].

Данные об использовании илопроста ограничены единичными клиническими случаями. Наличие тромбоцитопении и высокого риска геморрагических осложнений требует осторожности применения этой группы препаратов.

В РКИ PATENT-1 принимали участие 13 пациентов с портوپульмональной гипертензией, 11 из которых получали терапию риоцигуатом** 2,5 мг 3 раза в день [199]. Отдельного анализа эффективности и безопасности терапии риоцигуатом** у пациентов с портوپульмональной ЛАГ не проводилось.

Данных о применении селексипага у пациентов с портوپульмональной гипертензией пока нет. Долгосрочные РКИ по оценке влияния специфической терапии на исходы и течения заболевания не проводились.

3.5.4. Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека

Распространенность ЛАГ среди пациентов, живущих с ВИЧ-инфекцией, составляет около 0,5% [250]. По данным различных регистров ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией, составляет около 10% всех случаев ЛАГ. Если сравнить распространенность ИЛАГ, составляющей 1–2 случая на 1 млн населения, то риск развития ЛАГ у пациентов с ВИЧ-инфекцией в 2500 раз выше. С учетом 30 миллионов ВИЧ-инфицированных глобальная распространенность этого варианта ЛАГ может достигать 150 000 случаев, но только у 28% ЛАГ-ВИЧ соответствует III-IV ФК (ВОЗ) [48].

Патогенез ЛАГ при ВИЧ остается неясным. Нет данных о проникновении ВИЧ в клетки сосудистой стенки МКК. Вероятно, белки ВИЧ, такие как Nef, Gp120, вызывают пролиферацию эндотелиальных клеток легочной артерии, воспаление, оксидативный стресс и нарушение процессов апоптоза. Подтверждением этой гипотезы служат экспериментальные данные, когда присутствие белков ВИЧ без активного инфицирования вызывало развитие ЛГ у крыс [251]. Развитие ЛАГ не зависит от стадии ВИЧ-инфекции, уровня CD4⁺-лимфоцитов. Данные многофакторного анализа показывают, что женский пол, вирусная нагрузка, сопутствующий гепатит С – наиболее значимые факторы риска развития ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией. В развитии ЛАГ у ВИЧ-инфицированных может иметь значение применение пациентом наркотических препаратов. В эксперименте на макаках-резус, инфицированных вирусом иммунодефицита, использование адрено- и допамин-стимуляторов и опиоидов приводило к более тяжелым структурным изменениям артерий МКК [252]. Характер ремоделирования легочных артерий у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не отличается от такового у пациентов с ИЛАГ. Для пациентов с ВИЧ-инфекцией характерно поражение различных органов и систем. Пациенты с ВИЧ-инфекцией в 70–80% случаев коинфицированы гепатитами В и С. Наличие цитолитического синдрома и печеночной недостаточности может существенно затруднять применение ЭРА и антикоагулянтов непрямых (антагонистов витамина К)/прямых

антикоагулянтов для перорального приема. Развитие ХОБЛ также достаточно распространено и может способствовать развитию гипоксемии [48].

В целом клиническая симптоматика ЛАГ у пациентов с ВИЧ не имеет какой-либо специфичности и не отличается от таковой при ИЛАГ. Показатели ЧВКС также сопоставимы с данными у пациентов с ИЛАГ. ЛАГ – независимый фактор риска смерти пациентов с ВИЧ-инфекцией: средняя трехлетняя выживаемость этой категории пациентов составляет 72–84% [253, 254]. Наиболее частыми причинами смерти у пациентов с ЛАГ-ВИЧ бывают последствия ЛГ в виде правожелудочковой сердечной недостаточности и внезапной смерти (57–71%) [255].

- Не рекомендуется выполнение эхокардиографии у бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией [6, 43, 48].
- **ЕОК ПС (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендуется рутинное назначение антикоагулянтов непрямого (антагонистов витамина К) и прямых антикоагулянтов для перорального приема пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [6, 116, 156].
- **ЕОК ПС (УДД5 УУРС)**

Комментарии: В комплексной терапии ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, антикоагулянты непрямого (антагонисты витамина К) и прямые антикоагулянты для перорального приема обычно не рекомендуются в связи с высоким риском кровотечений на фоне тромбоцитопении и сопутствующей патологии, а также вследствие лекарственных взаимодействий. Однако при наличии жизнеугрожающих клинических ситуаций (острая тромбоэмболия легочной артерии), высоких рисках тромботических событий терапия НАК может обсуждаться в индивидуальном порядке. Последние рекомендации по ведению пациентов с ВИЧ обязывают назначать ВААРТ всем пациентам с ВИЧ-инфекцией вне зависимости от уровня CD4 и вирусной нагрузки [256].

- Рекомендовано всем пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, для улучшения прогноза назначение ВААРТ [256, 257].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**

Комментарии: Применение высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) не предупреждает развитие ЛАГ и не влияет на гемодинамические параметры. Однако анализ 509 случаев ВИЧ-ЛАГ, зарегистрированных в литературе с января 1987 года по январь 2009 года, показал, что показатели выживаемости выше у пациентов, получающих ВААРТ (55% против 22%, $p < 0,01$), у пациентов, получающих только специфическую терапию (76% против 32%), и у пациентов, получающих ВААРТ в сочетании со специфической терапией (69% против 38%, $p < 0,01$) [257].

- Рекомендуется у пациентов с ЛАГ-ВИЧ применять алгоритм назначения специфической терапии, используемый для лечения ИЛАГ, с учетом коморбидности и сопутствующей терапии [6, 9, 10, 174, 187, 259–264].
- **ЕОК ПaC (УДД2 УУРВ)**

Комментарии: Наличие ВИЧ-инфекции является противопоказанием к участию в большинстве РКИ. РКИ, созданных именно для пациентов с ВИЧ-ЛАГ, по изучению действия специфических препаратов не проводилось. В единичных РКИ количество пациентов с ЛАГ-ВИЧ крайне мало, что не позволяет провести подгрупповой анализ. Поэтому при анализе данных РКИ пациенты с ЛАГ-ВИЧ обычно включались в общую группу ЛАГ I. Данные об эффективности и безопасности специфических препаратов преимущественно получают из пилотных исследований и регистров.

ИФДЭ-5 применяются у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, несмотря на известное повышение концентрации силденафила в крови у пациентов при совместном приеме с ингибиторами протеаз. Однако каких-либо последствий такого лекарственного взаимодействия выявлено не было, и данных за развитие системной гипотензии не получено [258]. Назначение ИФДЭ-5 у пациентов с ЛАГ-ВИЧ способствовало снижению ФК ЛАГ, увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению среднего ДЛА [259]. Использование парентеральных синтетических аналогов простациклина (АТХ - В01АС, антиагреганты, кроме гепарина) в единичных случаях у пациентов с ЛАГ-ВИЧ имело положительный эффект на клиническую симптоматику, гемодинамику. Поэтому илопрост или селексипаг могут быть рекомендованы к применению у пациентов с ЛАГ-ВИЧ [260]. Эффекты ингаляционного препарата илопроста исследованы у 8 пациентов с тяжелой ЛАГ-ВИЧ. Отмечалось снижение ЛСС на 31% и увеличение сердечного индекса на 21% [261]. В настоящее время опыта по применению селексипага у пациентов данной категории в мире нет. Не выявлено клинически значимого влияния лопинавира/ритонавира на фармакокинетику селексипага у здоровых мужчин, что свидетельствует об отсутствии необходимости специального дозирования селексипага [262].

Использование бозентана** в связи с его гепатотоксичностью и большим спектром межлекарственных взаимодействий может быть ограничено у пациентов с ВИЧ. Тем не менее, терапия бозентаном** оценивалась в проспективном исследовании BREATHE-4, и у 14 пациентов с ЛАГ-ВИЧ через 16 недель регистрировалось уменьшение ФК ЛАГ (ВОЗ), увеличение сердечного индекса на 39% и снижение среднего ДЛА на 21%, увеличение дистанции ТШХ на 91 ± 60 м. В другом исследовании у 59 пациентов оценивался долгосрочный эффект бозентана**. Спустя 29 месяцев терапии бозентаном** также получены положительные результаты в отношении клинических проявлений заболевания, гемодинамических показателей и толерантности к физической нагрузке. В обоих исследованиях отмечалась хорошая переносимость бозентана** [263, 264]. В РКИ ARIES-1 принимали участие 7 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, из которых 3 пациента получали амбризентан** в дозировке 5 мг/сут и 2 пациента – 10 мг/сут, тогда как в исследовании ARIES-2 – только 3 пациента [174, 260]. В РКИ SERAPHIN принимали участие 10 пациентов с ЛАГ-ВИЧ, и только 7 из них получали терапию мацитентаном** (6 пациентов – 10 мг мацитентана** и 1 пациент – 3 мг мацитентана**) [187]. В РКИ PATENT-1 с применением риоцигуата** пациенты с ЛАГ-ВИЧ не включались.

Таким образом, убедительные доказательства преимущества того или иного класса антигипертензивных препаратов для лечения ЛАГ у пациентов с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ отсутствуют. Целесообразность использования комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-ВИЧ опирается на ту же стратификацию риска летальности и данные метаанализов и

регистров, которые применяются у пациентов с ИЛАГ. Учитывая отсутствие различий в гистологической картине, гемодинамике и клинической симптоматике ЛАГ-ВИЧ при сравнении с ИЛАГ, подобная стратегия ведения приемлема и обоснованна. У пациентов с ЛАГ-ВИЧ требуют внимания риски возникновения новых состояний и заболеваний, которые могут существенно изменять как течение основного заболевания и ЛАГ, так и сопутствующей терапии с соответствующими рисками лекарственных взаимодействий.

3.5.5. Веноокклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз

Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ) – редкие формы легочной гипертензии с характерным ремоделированием венул МКК [265]. В классификации ЛГ 2015 года ВОБЛ и ЛКГ выделяли в отдельную подгруппу, чтобы акцентировать внимание на общности клинических проявлений и существенных различиях с ЛАГ. Однако окончательная верификация диагнозов ВОБЛ/ЛКГ нередко возможна только при аутопсийных исследованиях. В 2014 г. завершено полногеномное генетическое обследование 13 семей с ВОБЛ, в результате которого выявлены биаллельные мутации в гене *EIF2AK4*, с характерным аутосомно-рецессивным типом наследования. Причем в одном случае в качестве основного диагноза фигурировал ЛКГ. Благодаря этим находкам доказано, что ВОБЛ и ЛКГ – это два клинико-патологических варианта одного и того же заболевания. Наряду с генетической предрасположенностью, к факторам риска развития ВОБЛ/ЛКГ следует отнести алкилирующие цитостатики, органические растворители и, возможно, лучевую терапию. Нельзя исключить потенцирующее действие табакокурения на развитие ВОБЛ при наличии установленных факторов риска. Существует мнение, что при СЗСТ и ВИЧ-инфекции в патологический процесс могут вовлекаться не только артерии и артериолы, но и вены малого круга кровообращения, что нередко бывает причиной резистентности к специфической терапии у этих пациентов. Поэтому в пересмотренной клинической классификации 2019 года предложено использовать терминологию «ЛАГ с фенотипом ВОБЛ/ЛКГ» [11]. Такой подход позволяет полнее охарактеризовать особенности клинического течения ЛАГ, планировать ожидание ответа на специфическую терапию и возможно раньше направлять пациента для постановки в лист ожидания на трансплантацию легких. Учитывая трудности диагностики, четких представлений о распространенности ВОБЛ/ЛКГ нет. Вероятная распространенность ВОБЛ/ЛКГ составляет ~1–2 случая на 1 млн населения. Диагностика ВОБЛ/ЛКГ – одна из самых сложных задач, так как гемодинамическая характеристика неотличима от других форм прекапиллярной легочной гипертензии. Несмотря на посткапиллярный характер патологического процесса, ДЗЛА часто бывает ≤ 15 мм рт. ст. Развитие отека легких в ответ на проведение вазореактивного теста типично для ВОБЛ. Тем не менее, отсутствие отека легких во время проведения острого вазореактивного теста не предупреждает его развитие при назначении долговременной специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Именно поэтому рутинное проведение вазореактивного теста при подозрении на ВОБЛ не рекомендуется. Традиционная рентгенография легких, как правило, малоинформативна, но может выявить линии Керли, увеличение лимфатических узлов средостения и интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим признакам легочной гипертензии. МСКТ органов грудной клетки в настоящее время признана основным методом неинвазивной диагностики

ВОБЛ, выявляющим триаду характерных признаков: увеличение лимфатических узлов средостения, центролобулярный симптом «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок. Поскольку развитие ВОБЛ/ЛКГ сопровождается альвеолярными кровотечениями, то в бронхоальвеолярном лаваже часто присутствует высокий процент сидерофагов. Для пациентов ВОБЛ характерно резкое снижение ($< 50\%$) DLCO на фоне отсутствия существенных нарушений механики дыхания и легочных объемов. Гистологическое исследование остается золотым стандартом для подтверждения диагноза ВОБЛ, однако выполнять биопсию легкого у пациентов с ЛАГ не рекомендуется. В случае семейных форм выявление биаллельной мутации гена *EIF2AK4* может стать альтернативным методом подтверждения диагноза ВОБЛ. Алгоритм сравнительной диагностики ВОБЛ/ЛКГ и ЛАГ представлен в таблице 14 (Приложение Б).

- Рекомендуется пациентов с подозрением на ВОБЛ/ЛКГ быстро направлять в экспертный центр для дальнейшего обследования и верификации диагноза [6, 10, 43].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Не рекомендуется специфическая терапия антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ пациентам ВОБЛ/ЛКГ, учитывая высокий риск развития отека легких [6].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется трансплантация легких для лечения пациентов с ВОБЛ/ЛКГ [6, 265].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

3.5.6. Легочная гипертензия вследствие патологии левых камер сердца

ЛГ, ассоциированная с патологией левых камер сердца, относится к посткапиллярной легочной гипертензии и представляет собой одну из самых частых причин повышения давления в легочной артерии. Данные о ее распространенности варьируют в зависимости от метода выявления ЛГ (эхокардиография или ЧКВС) и вариантов нарушения функции левого желудочка: сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ) и сердечная недостаточность с сохранной фракцией выброса левого желудочка (СНсФВ) [266]. Так, распространенность ЛГ у пациентов с СНнФВ, по данным эхокардиографического исследования и чрезвенозной катетеризации сердца, может достигать 36–83%. При этом комбинированная пост- и прекапиллярная легочная гипертензия встречается только в 12–38% случаев. Прирост давления в правом желудочке на 5 мм рт. ст., по данным эхокардиографии, увеличивает риск развития неблагоприятных событий у пациентов с СНнФВ на 6%. Тогда как аналогичный прирост давления у пациентов с сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка сопровождается увеличением смертности на 30%. Критериями неблагоприятного прогноза у пациентов с ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, по данным различных исследований были такие показатели, как транспульмональный градиент > 12 мм рт. ст., диастолический пульмональный градиент > 7 мм рт. ст., ЛСС ≥ 3 ед. Вуда, а также нарушение податливости легочной артерии по данным МРТ.

В настоящее время не выявлены какие-либо определенные факторы риска, генетическая предрасположенность для развития ЛГ при патологии левых камер сердца. Возможно, определенное значение играет длительность существования заболевания. Существует гипотеза, что патология левых камер сердца может исходно развиваться по двум сценариям: с

преимущественным поражением левых камер («левожелудочковый фенотип») или одновременным remodelированием левых и правых камер сердца («правожелудочковый фенотип»). Как правило, «правожелудочковый фенотип» ассоциирован с высокой смертностью. К сожалению, ЧКВС не всегда позволяет различить перечисленные выше фенотипы, так как применение петлевых диуретиков может менять гемодинамические показатели. Наиболее сложная задача провести дифференциальную диагностику между легочной гипертензией, ассоциированной с сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса левого желудочка, и ЛАГ. Наряду с ЧКВС, существуют неинвазивные методы, которые позволяют провести этот «водораздел» (Табл. 15) (Приложение Б).

Основной задачей в лечении пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца, является максимальная терапия основного заболевания. Эффективность специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ у пациентов с патологией левых камер сердца оценивалась в небольших краткосрочных исследованиях; терапия не привела к увеличению выживаемости, снижению заболеваемости, а у части пациентов способствовала задержке жидкости, увеличению частоты госпитализаций в связи с ухудшением течения ХСН (Табл. 16) (Приложение А3).

Поэтому легочная венозная гипертензия по-прежнему остается противопоказанием для назначения специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Ее назначение может обсуждаться пациентам с комбинированной ЛГ и выраженным прекапиллярным компонентом в условиях РКИ под наблюдением специалистов экспертного центра легочной гипертензии.

- Рекомендована оптимизация терапии основного заболевания перед решением вопроса о необходимости оценки степени тяжести легочной гипертензии у пациентов с патологией левых камер сердца [6, 266].
- **ЕОК IV (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность чрезвенозной катетеризации сердца у пациентов с промежуточной вероятностью ЛГ, ассоциированной с патологией левых камер сердца, при наличии дисфункции правого желудочка, факторов риска развития ЛАГ или ХТЭЛГ, имеющих оптимальный волемический статус [6, 12, 43, 101–114 267].
- **ЕОК IVb (УДД3 УУРС)**
- Не рекомендуется проведение вазореактивного теста пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер, за исключением кандидатов на трансплантацию сердца [6, 12, 43, 101–114, 267].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Не рекомендуется назначение специфических ангипертензивных препаратов для лечения ЛАГ пациентам с ЛГ на фоне патологии левых камер сердца в связи с высоким риском ухудшения клинического течения основного заболевания, задержки жидкости или развития фатального исхода [6, 267–271].
- **ЕОК IIIc (УДД2 УУРВ)**

3.5.7. Легочная гипертензия вследствие патологии легких и/или гипоксии

- Рекомендуется выполнение эхокардиографии для диагностики ЛГ у пациентов с патологией легких [6, 43, 65–67].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется проведение чрезвенной катетеризации сердца при тяжелых заболеваниях легких при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в случае тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности для уточнения диагноза, при отборе кандидатов на трансплантацию легких и хирургическую редукцию легочного объема [6, 12, 43, 101–114].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендуется оптимальное лечение основного заболевания легких, включая длительную терапию O₂, у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких и хронической гипоксемией [6, 28, 29, 30, 39, 40].
- **ЕОК IC (УДД 2 УУРА)**
- Не рекомендуется у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний легких рутинно использовать одобренную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 28, 29, 30, 39, 40].
- **ЕОК IIIС (УДД2 УУРА)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность направления в экспертный центр пациентов с легким обструктивным или рестриктивным заболеванием легких, имеющих клинически значимую ЛГ, для дообследования и решения вопроса о назначении специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [10, 28].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

Комментарии: По данным инвазивных исследований, наличие ЛГ не всегда подтверждается и крайне редко выявляется высокая прекапиллярная легочная гипертензия. Именно поэтому выделяют три варианта сосудистой патологии МКК при патологии легких: первый, без легочной гипертензии, когда среднее ДЛА < 21 мм рт. ст. или 21–24 мм рт. ст. в сочетании с ЛСС < 3 ед. Вуда; второй, с умеренным повышением среднего ДЛА 21–24 мм рт. ст. в сочетании с ЛСС ≥ 3 ед. Вуда или среднего ДЛА 25–34 мм рт. ст.; и третий, с тяжелой ЛГ, когда среднее ДЛА > 35 мм рт. ст. или ≥ 25 мм рт. ст., но в сочетании со сниженным сердечным индексом (< 2,0 л/мин/м²) [28, 39, 40]. К сожалению, рандомизированные клинические исследования с использованием специфической терапии, проведенные у пациентов с ЛАГ на фоне заболеваний легких, не показали положительного эффекта в отношении показателей заболеваемости и смертности или значимого улучшения переносимости физической нагрузки. Отчасти это связано с необходимостью отбора пациентов с «правильным» фенотипом, когда в генезе ЛГ на фоне патологии легких преобладает васкулярный компонент с высоким уровнем среднего ДЛА, ЛСС и низким сердечным индексом при легких или умеренных функциональных и морфологических изменениях со стороны легких. Именно поэтому лечение ЛГ на фоне заболеваний легких должно быть сосредоточено, в первую очередь, на лечении основной патологии. Показано, что длительная кислородотерапия сдерживает прогрессирование ЛГ у пациентов с ХОБЛ. Тем не менее, она редко приводит к нормализации давления в легочной артерии, так как вазоконстрикция сочетается со структурными изменениями сосудов малого круга кровообращения. На коррекцию гипоксемии направлена и стандартная бронхолитическая терапия. Такие бронхолитические препараты,

как адренергические средства для ингаляционного введения и теофиллин, обладают дополнительным вазодилатирующим действием на сосуды малого круга кровообращения. Длительная неинвазивная вентиляция легких, дополнительным преимуществом которой служит снижение амплитуды отрицательного внутригрудного давления, благодаря коррекции гиперкапнии и гипоксемии, также способствует снижению давления в легочной артерии.

3.5.8. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) характеризуется обструктивным ремоделированием легочной артерии вследствие тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающимся развитием ЛГ. Совокупная заболеваемость ХТЭЛГ составляет 0,1–9,1% в течение первых 2 лет после эпизода симптомной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [6, 33, 72]. 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 [32]. При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует исключать другие возможные варианты обструкции легочной артерии, такие как саркома легочной артерии, эмболия опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы легочной артерии.

Своевременная постановка диагноза ХТЭЛГ затруднительна, так как значительное число случаев ХТЭЛГ развивается при отсутствии предшествующего острого эпизода ТЭЛА, а клинические симптомы являются неспецифическими или отсутствуют на ранних стадиях ХТЭЛГ. 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 встречаются у пациентов с ИЛАГ. Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования, полученных после 3 месяцев адекватной терапии антикоагулянтами. Для постановки диагноза ХТЭЛГ необходимы следующие критерии: 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 органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием, 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). Если среднее ДЛА < 25 мм рт. ст., но присутствуют остальные вышеперечисленные признаки, диагностируется хроническая тромбоэмболическая болезнь (ХТЭБ).

В то время как компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием является исследованием выбора в диагностике острой ТЭЛА, планарная вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких остается основным методом для визуализации ХТЭЛГ, так как для постановки диагноза она обладает чувствительностью 96–97% и специфичностью 90–95% [47]. Хотя ХТЭЛГ и рассматривается в рамках венозной тромбоэмболии, классические тромбофилические факторы риска при этой патологии нередко отсутствуют. Так, по данным европейского регистра ХТЭЛГ предшествующие эпизоды ТЭЛА удается подтвердить в 74,8% случаев, а тромбозы глубоких вен – в 56,1% случаев. ХТЭЛГ чаще

развивается у пациентов с антифосфолипидным синдромом (10–15%). Однако дефицит антитромбина III, протеинов C и S, гомоцистеинемия, мутация G20210A в гене протромбина не увеличивают риск развития ХТЭЛГ. Повторные венозные тромбозы и высокий уровень D-димеров после отмены антикоагулянтной терапии также не ассоциированы с более частым развитием ХТЭЛГ. Вместе с тем, гомозиготные полиморфные варианты гена V фактора встречаются чаще при ХТЭЛГ, чем при других вариантах легочной гипертензии (29% против 7,8%).

ЧВКС является важным диагностическим инструментом. Уровень предоперационного и послеоперационного ЛСС является маркером долгосрочного прогноза [272]. Заключительным этапом диагностического процесса является селективная ангиопульмонография. Она выявляет кольцевидные стенозы, сетевидные и щелевидные изменения просвета сосудов, изменения мешотчатого типа, нерегулярность стенки сосудов и полную обструкцию артерии, коллатерали бронхиальных артерий, а также помогает в технической оценке операбельности больного. Алгоритм обследования больного с подозрением на ХТЭЛГ/ХТЭБ представлен на рисунке 3 (Приложение Б).

Основным методом лечения ХТЭЛГ считается тромбэндартерэктомия из легочной артерии, смертность при которой в крупных европейских центрах составляет $\leq 3,5\%$ [6,33,72,273,274,275]. Решение об операбельности больного принимается мультидисциплинарной командой. Больной признается неоперабельным, если подобное решение выносится как минимум 2 независимыми экспертными центрами. Общими критериями отбора для хирургического лечения служит хирургическая доступность тромбов в основных, долевыми или сегментарными легочными артериями. Возраст пациента сам по себе не является противопоказанием к оперативному лечению, так же как и величина ЛСС и наличие дисфункции правого желудочка. В отличие от хирургической эмболэктомии при острой ТЭЛА, лечение ХТЭЛГ требует билатеральной эндартерэктомии с доступом через медиальный слой легочной артерии. Операция выполняется в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения. Послеоперационный реперфузионный отек может потребовать проведения веноартериальной ЭКМО.

- Рекомендуется обсуждение возможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии мультидисциплинарной командой как минимум 2 независимыми экспертными центрами для всех пациентов с документированной ХТЭЛГ [6, 33, 72, 273, 274, 275].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется прием антикоагулянтов непрямого действия (антагонистов витамина К), даже после выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии всем пациентам с ХТЭЛГ для профилактики рецидива острой тромбозы легочной артерии [6, 33, 72].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Наличие ангиопатии и прекапиллярный характер ЛГ при ХТЭЛГ открывает возможности для применения специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ. Данная терапия может быть оправдана у пациентов, признанных неоперабельными, а также у

пациентов с персистирующей или рецидивирующей легочной гипертензией после тромбэндартерэктомии из легочной артерии.

- Не рекомендуется применять специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ у операбельных пациентов с тяжелыми нарушениями гемодинамики в качестве «моста» перед выполнением тромбэндартерэктомии из-за отсутствия доказательной базы ее эффективности [72].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

По результатам исследования CHEST-1,2 терапия риоцигуатом** у 261 пациента с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ в течение 16 недель терапии приводила к увеличению ТФН и улучшению параметров гемодинамики МКК, включая и снижение ЛСС [277].

- Рекомендуется назначение риоцигуата** пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ для улучшения переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей [6, 33, 72, 277].
- **ЕОК I C (УДД2 УУРА)**

Новым направлением в лечении пациентов с ХТЭЛГ является катетерная баллонная ангиопластика легочной артерии (БАПЛА). Отбор пациентов на БАПЛА осуществляется только после принятия решения о невозможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии минимум в двух экспертных центрах легочной гипертензии [6, 33, 72, 278]. Методика выполнения БАПЛА при ХТЭЛГ сложна, требует навыка и хорошего знания анатомии и гемодинамики МКК, поэтому должна выполняться только в центрах, имеющих большой опыт по ведению пациентов с ХТЭЛГ.

- Рекомендовано рассмотреть возможность выполнения баллонной ангиопластики легочной артерии в качестве альтернативного метода лечения неоперабельных больных с ХТЭЛГ для улучшения их прогноза [6, 33, 72, 278].
- **ЕОК IIb C (УДД5 УУРС)**

Алгоритм лечения ХТЭЛГ представлен на рисунке 4 (Приложение Б).

3.5.9. Особенности ведения пациенток детородного возраста с легочной гипертензией

ЛГ ассоциирована с высоким уровнем материнской и перинатальной летальности. Во время беременности в организме женщины происходят существенные адаптационные изменения: образовавшийся плодово-плацентарный комплекс представляет собой так называемый «третий круг кровообращения», и его включение приводит не только к повышению массы тела, но и к нарастанию частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также к значительному (от 30 до 50%) увеличению как сердечного выброса, так и объема циркулирующей крови (физиологическая гиперволемия). Со стороны системы дыхания отмечается увеличение дыхательного объема легких, который к концу гестационного периода возрастает на 30–40%, а частота дыхания увеличивается на 10%. У женщин с ЛГ эти изменения могут привести к клинической

декомпенсации. Сам процесс диагностики и лечения ЛГ в период беременности представляет определенные трудности, связанные не только с ограничением диагностических возможностей, но и с выбором медикаментозной терапии. В настоящее время в мире отсутствуют единые согласованные подходы к ведению беременных с ЛГ, вследствие наличия этических аспектов проблемы проведения крупных рандомизированных плацебо-контролируемых многоцентровых клинических исследований, и все доступные рекомендации носят в основном уровень доказательности C, основываясь на опыте экспертов и отдельных центров.

- Не рекомендуется беременность пациенткам с легочной гипертензией [6, 279, 280].
- **ЕОК ШВ (УДД4 УУРС)**
- Рекомендуется проводить стратификацию материнских рисков возникновения сердечно-сосудистых осложнений по шкале mWHO при планировании беременности, а также при наступлении беременности пациенткам с ЛГ [279, 280].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**
- Рекомендуется искусственное прерывание беременности в случае наступления беременности [279, 280].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**

Комментарии: Согласно модифицированной классификации ВОЗ по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства беременные с ЛГ относятся к IV категории риска, при которой беременность противопоказана [279, 280, 281, 282, 283]. Результаты анализа исходов беременности и родов в крупных медицинских центрах показали, что беременность у женщин с ЛАГ по-прежнему ассоциируется с высокой материнской летальностью – от 25% до 56% [284, 285], высокой частотой преждевременных родов – 85–100%, синдромом задержки развития плода в 3–33% случаев, а также гибелью плода/новорожденных в 7–13% случаев [6, 279]. В связи с этим пациентке с ЛАГ должно быть предложено прерывание беременности либо досрочное родоразрешение (в зависимости от срока прогрессирующей беременности). В случае отказа от прерывания беременности / досрочного родоразрешения беременность ведется как беременность III класса (mWHO), т. е. беременность высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе и фатальных, с привлечением мультидисциплинарной команды в составе врача-кардиолога, врача-акушера-гинеколога, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-педиатра и специалиста по легочной гипертензии и родоразрешением в специализированных перинатальных центрах III уровня [280, 282, 286]. В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 недель беременности. [287, 288]. Прерывание беременности на более поздних сроках по рискам развития осложнений сопоставимо с рисками досрочного родоразрешения на 32–34-й неделе беременности. Наиболее оптимальным сроком для прерывания беременности является срок в 10 ± 3 недель гестации [287, 288, 289, 290]. Медикаментозные и хирургические методы прерывания беременности одинаково эффективны и сопоставимы по частоте развития серьезных осложнений. Однако, по данным литературы, чаще проводятся хирургические манипуляции (2,1 против 0,6%) [291, 292]. Процедура прерывания беременности должна проводиться в специализированном

центре. Медикаментозное прерывание беременности целесообразно рассматривать до 9 недель беременности с использованием низких доз мизопростола (100 мг) [280].

- Рекомендуется проводить осмотр беременной врачом-кардиологом каждые 2–4 недели, а при необходимости – еженедельно (в третьем триместре беременности в случае пролонгации беременности) [287, 288].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

Комментарии: При первичном обращении беременной с ЛАГ проводится физикальное обследование, оценка толерантности к физической нагрузке, пульсоксиметрия, ЭхоКГ с прицельной оценкой функции правого желудочка и определение уровня NT-proBNP в сыворотке крови для стратификации риска ЛАГ. В случае низкого риска (ФК I-II) пациентки с ЛАГ в I триместре осматриваются не реже 1 раза в месяц. Во II триместре кратность визитов пациентки может быть увеличена до 1 раза в 2 недели. В каждый визит, наряду с осмотром, следует выполнять ЭхоКГ, ТШХ, оценивать уровень NT-proBNP и данные пульсоксиметрии. В III триместре даже при благоприятном течении беременности и низком ФК ЛАГ (I-II) показана плановая госпитализация в специализированный перинатальный центр, имеющий опыт диагностики и лечения ЛГ, в связи с высоким риском преждевременных родов и гемодинамических нарушений, а также для верификации сроков и способа родоразрешения, анестезиологического пособия. Пациентки с ЛАГ III-IV ФК (ВОЗ) должны наблюдаться в условиях стационара весь период беременности с ЭхоКГ-контролем не реже 1 раза в 4 недели или при изменении клинической картины. При появлении признаков ухудшения течения ЛАГ на любом сроке беременности (нарастание одышки, появление симптомов дисфункции правого желудочка, гипоксемии, нарушений ритма, головокружений или синкопальных состояний) показана госпитализация пациентки в специализированный центр [280, 282, 292].

- Рекомендуется проведение эхокардиографии во время беременности каждые 4–6 недель либо при ухудшении состояния пациентки [6, 279, 280, 282, 292].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность проведения чрезвенозной катетеризации сердца беременным с ЛГ с диагностической целью только по строгим показаниям [280, 287, 288].
- **ЕОК ПьС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется выполнение чреспищеводной эхокардиографии беременным с ЛГ для исключения ВПС в случае неоптимальной визуализации при трансторакальной эхокардиографии [6, 280, 287, 288].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется выполнять компьютерную томографию органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием только по жизненным показаниям, в том числе и при подозрении на острую тромбоэмболию легочной артерии [6, 280, 287, 288].
- **ЕОК ПьС (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Предпочтение для использования отдается КТ с низким уровнем лучевой нагрузки (0,01–0,66 мГр) [280, 293, 294].

- Рекомендуется продолжить специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности пациенткам, получавшим ее до беременности, с заменой лекарственных препаратов, обладающих потенциальным тератогенным и эмбриотоксическим действием, на более безопасные [6, 280, 287, 288].
- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется инициировать специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности пациенткам, не получавшим ее до беременности, с учетом потенциальных тератогенных и эмбриотоксических эффектов препаратов [6, 280, 287, 288].
- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: *Объем специфической терапии (монотерапия или комбинированная терапия) определяется на основании стратификации риска летальности [10]. В качестве препарата первой линии часто используется силденафил в стартовой дозе 20 мг 3 раза/сут. Назначение ингаляционного илопроста во время беременности и после родов показано пациенткам с III-IV ФК ((ВОЗ). В подгруппе пациентов с положительным вазореактивным тестом необходимо продолжить или инициировать терапию блокаторами «медленных» кальциевых каналов [6, 266, 280, 282].*

- Не рекомендуется назначать ЭРА беременным или планирующим беременность пациенткам с ЛАГ в связи с тератогенным и эмбриотоксическим действием препаратов [280, 287, 288, 295, 296].
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется рассмотреть возможность назначения фуросемида** для коррекции правожелудочковой сердечной недостаточности во время беременности [280, 282].
- **ЕОК IIbC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: *Не рекомендовано рутинное назначение мочегонной терапии у беременных. В случае необходимости – использовать петлевые диуретики с осторожностью в связи с опасностью обеднения плодово-плацентарного кровотока, и под динамическим контролем состояния плода.*

- Не рекомендуется назначать спиронолактон** во время беременности в связи с высоким риском феминизации новорожденных мужского пола [280, 289, 292].
- **ЕОК IIIС (УДД5 УУРС)**
- Рекомендована коррекция дефицита железа во время беременности в связи с негативным влиянием на процессы ремоделирования сосудов МКК [280].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется отмена варфарина** беременным с ЛАГ, получавшим антикоагулянт непрямой (антагонист витамина К) до беременности, из-за эмбрио- и фетотоксических эффектов препарата (сразу после подтверждения состояния беременности) и инициация терапии гепаринами в терапевтических дозах (в расчете на вес до беременности), которая должна быть продолжена в течение всей беременности [156, 280, 295].

- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется продолжить беременным с ХТЭЛГ терапию гепаринами в терапевтических дозах в расчете на вес до беременности в течение всей беременности или инициировать ее, в случае если антикоагулянтная терапия не проводилась до беременности [280, 297].
- **ЕОК III C (УДД5 УУРС)**
- Рекомендована повторная оценка показаний к назначению профилактических доз **гепаринов в течение всей беременности тем беременным с ЛАГ, которые не получали антикоагулянтную терапию до беременности, [6, 280, 292, 297, 298].**
- **ЕОК IIb C (УДД3 УУРВ)**
- Рекомендовано всем беременным с ЛАГ, не получавшим антикоагулянтную терапию до и во время беременности, инициировать антикоагулянтную терапию гепаринами в III триместре беременности в профилактических дозах (при отсутствии показаний к лечебным дозам) [6, 280, 292, 297, 298].
- **ЕОК IIb C (УДД3 УУРВ)**
- Не рекомендуется проводить терапию прямыми антикоагулянтами для перорального приема у беременных пациенток с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с отсутствием данных об эффективности и безопасности этих препаратов [280, 292].
- **ЕОК III C (УДД5 УУРС)**
- Рекомендуется подавлять лактацию пациенток с ЛАГ после родоразрешения для снижения риска развития неблагоприятных событий [280, 292, 299, 300].
- **ЕОК IIaC (УДД5 УУРС)**

***Комментарии:** Кормление грудью – метаболически затратный процесс. Кроме того, в послеродовом периоде пациентки с ЛАГ нуждаются в ранней оптимизации специфической терапии препаратами, экскретирующимися с грудным молоком. Лактацию подавляют с помощью стандартных доз каберголина (0,25 мг каждые 12 ч в течение 2 дней) или бромокриптина (2,5 мг в день родоразрешения, а затем 2,5 мг два раза в день в течение 14 дней), если каберголин недоступен [280, 299, 300].*

- Не рекомендуется использовать общую анестезию при оперативном родоразрешении пациенток с ЛАГ в связи с тем, что общая анестезия у этих пациенток является одним из факторов риска материнской летальности [6, 280, 282, 285, 292, 301].
- **ЕОК III C (УДД 5 УУР C)**
- Рекомендуется определять план родоразрешения беременных с ЛАГ мультидисциплинарной командой, включая оценку ориентировочного оптимального срока и способа родоразрешения, а также план ведения послеродового периода (необходимость механической поддержки, пребывание в палате интенсивной терапии) [280, 292].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

***Комментарии:** Остается дискуссионным вопрос сроков и способа родоразрешения. Предпочтительным способом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, ассоциированные с меньшими рисками геморрагических, инфекционных и тромбоемболических осложнений, а также с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением. С другой стороны, большинство экспертов склоняется к*

тому, что пациенток с ЛАГ III ФК и выше следует родоразрешать оперативным путем с мониторингом параметров центральной гемодинамики и газового состава крови [295, 302, 303]. Во многих специализированных центрах рекомендуется проводить родоразрешение досрочно в сроки 34–36 недель беременности, при этом минимальный рекомендуемый срок родоразрешения – 32 недели, максимальный (при условии нормально протекающей беременности и гемодинамической стабильности пациентки) – 37–38 недель [287, 295].

- В послеродовом периоде рекомендуется применение НО или ингаляционного илопроста [303, 304].
- **ЕОК нет (УДД4 УУРС)**

Контрацепция и гормонозаместительная терапия

- Рекомендуется консультация врача-кардиолога и врача-гинеколога в центре с опытом ведения беременных с ЛАГ для подбора оптимального метода контрацепции с учетом высокого риска прогрессирования заболевания на фоне беременности у пациенток детородного возраста [280, 284, 288, 302, 305].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**
- Не рекомендуется назначать эстроген-содержащие контрацептивы пациенткам с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений [282, 287, 292, 306, 307, 308, 309, 310].
- **ЕОК IIIС (УДД2 УУРВ)**
- Рекомендуется сочетание двух методов контрацепции для достижения надежного контрацептивного эффекта у пациенток с ЛАГ [280, 311].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Метод контрацепции обсуждают в индивидуальном порядке с учетом сопутствующей патологии. Больные ЛАГ и ХТЭЛГ стратифицируются как IV группа риска материнской летальности (ВОЗ), при которой беременность противопоказана. Поэтому для них рекомендуется использовать методы контрацепции с уровнем неэффективности <1%. Сюда относятся стерилизация мужчины/женщины [287] и внутриматочные устройства. Вторая группа контрацептивов (гормоносодержащие таблетированные препараты, инъекции, пластыри) неэффективна в 6–12% случаев и не рекомендуется в качестве единственного метода контрацепции [305]. Пероральные контрацептивы, содержащие прогестерон (медроксипрогестерон**, этногестрел), обладают эффективным действием и лишены многих побочных эффектов, присущих эстроген-содержащим препаратам предыдущих поколений [6, 309], но при их назначении необходимо учитывать, что эффективность контрацепции снижается на фоне приема бозентана**. Внутриматочные устройства с медленным высвобождением левоноргестрела являются современным и высокоэффективным средством. Однако существует вероятность развития вазовагальных реакций при их имплантации у пациенток с ЛАГ. В связи с этим данная процедура должна выполняться в стационарных условиях, особенно у пациенток с физиологией Фонтена и Эйзенменгера. Также необходимо учитывать риски возникновения инфекционных осложнений во время имплантации системы

[306]. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности [280, 287, 288, 292]. Применение комбинации гестагенов и эстрогенов может обсуждаться у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты [282, 287, 292, 306, 307, 308, 309, 310].

Экстренная контрацепция

- Рекомендовано в качестве экстренной контрацепции использовать однократную дозу левоноргестрела 1,5 мг в течение 72 ч после незащищенного секса или гормональный контрацептив для системного применения улипристал, показавший большую эффективность в сравнении с левоноргестрелом [312, 313, 314, 315].
- **ЕОК нет (УДД1 УУРВ)**

4. Реабилитация

В 2017 году N. R. Morris с соавторами провели метаанализ 6 РКИ и 5 неконтролируемых КИ, посвященных влиянию физической реабилитации на физическую работоспособность и качество жизни пациентов с ЛАГ. В большинстве случаев подбор реабилитационной программы осуществлялся в условиях стационара, что, безусловно, было залогом ее безопасности. Программы физической реабилитации могли включать аэробные физические нагрузки, силовые нагрузки, дыхательную гимнастику и элементы йоги. Реализация программ физической реабилитации позволила не только увеличить дистанцию прохождения в ТШХ в среднем на 60 м, пиковое потребление кислорода (пик VO_2) на 2,4 мл/кг/мин, но и улучшить показатели качества жизни по сравнению с контрольной группой [135]. Наилучшие результаты были достигнуты в клинических исследованиях при проведении тренировочных программ 5 раз в неделю, в течение 2 часов в день, при сочетании аэробных нагрузок на велоэргометре или тредмиле на выносливость, силовых тренировок с использованием малого веса и упражнений для дыхательной мускулатуры [136]. В проспективном РКИ N. Ehlken с соавторами (2016) в качестве вторичных точек оценивалось влияние тренировок на показатели гемодинамики у пациентов с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ. Продемонстрировано увеличение СИ на 6,5%, снижение среднего ДЛА на 16,1% и ЛСС на 34,5% по сравнению с контрольной группой [137]. Разнообразие используемых тренировочных схем и отсутствие методологии контроля не позволяет выработать основные принципы и протокол физической реабилитации для пациентов с ЛАГ. Тем не менее, с учетом проведенного РКИ, доказавшего позитивное влияние тренировок на параметры гемодинамики, а также данных метаанализов [138, 139, 140] на Кельнском консенсусе экспертов ЛАГ 2018 года вынесено предложение об усилении класса рекомендаций и уровня доказательности с IIaB до IA для рекомендации физических тренировок у пациентов с ЛАГ. Участие в тренировочных программах противопоказано пациентам с ЛАГ с признаками дисфункции правого желудочка, клиническими симптомами правожелудочковой сердечной недостаточности, недавней госпитализацией или обследованием в связи с клиническим ухудшением, недавними жалобами на боли в груди, приступы сердцебиения, головокружения, пресинкопальными и синкопальными состояниями на фоне ФН [136]. Участие в тренировочных программах следует предлагать пациентам, получающим ЛАГ- специфическую терапию, находящимся в стабильном состоянии и исключительно в экспертных центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых пациентов [116].

- Рекомендуется оказание услуг по медицинской реабилитации в виде проведения ежедневных дозированных и регулируемых физических нагрузок под наблюдением специалистов экспертного центра ЛАГ стабильным пациентам с ЛАГ, находящимся в зоне низкого риска летальности и получающим адекватную специфическую терапию антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ [6, 116, 135–140].
- **ЕОК IA (УДД 2 УУР А)**
- Рекомендовано пациентам с ЛАГ избегать избыточной физической активности, которая провоцирует возникновение таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, головокружение, синкопе, боли в грудной клетке, выраженная слабость [6, 139].
- **ЕОК IIIС (УДД 5 УУР С)**

5. Профилактика

- Рекомендуется оценка клинического статуса пациента с определением ФК ЛАГ каждые 6–12 месяцев и через 3 месяца после изменения специфической терапии, антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ или при ухудшении состояния [6, 10].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Оценка клинического статуса больного является важным этапом оценки тяжести состояния и стратификации риска и выполняется врачом на каждом визите пациента в центр. Следует последовательно оценить динамику жалоб больного (уровень одышки, наличие синкопальных состояний и отеков, присутствие и характер нарушений ритма, наличие клиники стенокардии напряжения), изменение толерантности к физической нагрузке, а также приверженность к рекомендуемой терапии. Пациентам с III-IV ФК ЛАГ рекомендовано ведение дневника АД, пульса и веса с последующей оценкой на визите. При физикальном осмотре врачом оцениваются наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности и сатурация периферической крови с помощью пульсоксиметрии. Результатом опроса и осмотра больного является оценка ФК (ВОЗ), который, несмотря на субъективность его оценки, обладает высокой предсказательной ценностью (ОР 6,729; 95% ДИ 4,219–10,733) не только на момент постановки диагноза, но и во время наблюдения за пациентом [130, 316, 317]. Увеличение ФК является одним из важных показателей прогрессирования заболевания и требует поиска причин клинического ухудшения [19].

- Рекомендуется выполнение ЭхоКГ каждые 6–12 месяцев и через 3 месяца после изменения специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ или при ухудшении состояния [6, 10].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Эхокардиография остается доступным и безопасным инструментом динамического наблюдения за пациентом. Протокол оценки правых камер сердца должен включать описание размеров правого желудочка и правого предсердия [318], соотношение диаметров правого и левого желудочков, индекс эксцентричности левого желудочка, наличие выпота в перикарде и оценку сократительной способности правого желудочка в качестве основной детерминанты функционального статуса и прогноза больного. Сократительная способность правого желудочка может быть охарактеризована несколькими показателями: фракционное изменение площади (ФИП, %) в 2D-режиме или фракция выброса правого желудочка в 3D-режиме, систолическая экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана (TAPSE) [319], индекс Tei, деформация миокарда (Strain) и скорость деформации миокарда (Strain rate) в 2D- и 3D-режимах [320, 321, 322, 323]. К маркерам дисфункции правого желудочка относятся: площадь правого предсердия (ОР 1,54 95% ДИ 1,13–2,10; $p = 0,005$), степени трикуспидальной недостаточности (ОР 3,89; 95% ДИ 1,49–10,14; $p = 0,003$), наличие выпота в перикарде (ОР 0,90; 95% ДИ 0,62–1,31; $p = 0,591$) [324], продольная деформация и скорость деформации миокарда правого желудочка [325]. Учитывая сложную геометрию правого желудочка, ни один эхокардиографический показатель в отдельности не достаточен для описания функции правого желудочка и необходима комплексная оценка

динамики размеров и сократительной способности правого желудочка у конкретного больного. Золотым стандартом в визуализации правого желудочка является МРТ, позволяющая точно оценить ударный объем и сердечный выброс [326]. Наиболее информативными прогностическими показателями являются снижение фракции выброса правого желудочка (ОР 1,23; 95% ДИ 1,07–1,41; $p = 0,003$), конечно-диастолический индекс правого желудочка ($p = 0,049$) и конечно-диастолический индекс левого желудочка ($p = 0,045$) [327]. Прогностическая ценность показателей жесткости стенки легочной артерии и динамических потоковых МРТ-показателей на сегодняшний момент менее изучена [95, 328, 329, 330].

- Рекомендуется выполнение ЧВКС при необходимости пересмотра/усиления специфической терапии или постановки больного в лист ожидания на трансплантацию [6, 10].
- **ЕОК IC (УДД5 УУРС)**

Комментарии: Остается открытым вопрос о показаниях к выполнению ЧВКС для динамического наблюдения пациента. Подходы отличаются между центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными. Нет никаких подтверждений, что выполнение регулярных ЧВКС ассоциировано с лучшим исходом для больного, нежели неинвазивная стратегия наблюдения. Однако существует соглашение среди экспертов о том, что ЧВКС следует проводить всякий раз, когда необходим пересмотр объема специфической терапии или обсуждается постановка пациента в лист ожидания на трансплантацию.

- Рекомендуется выполнение ТШХ каждые 6–12 месяцев и через 3 месяца после изменения специфической терапии или при ухудшении состояния [6, 10, 130].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**

Комментарии: ТШХ остается тестом с субмаксимальной физической нагрузкой, который наиболее широко используется в качестве нагрузочного теста в центрах ЛГ [130]. На результаты ТШХ влияют такие факторы, как возраст, рост и вес больного, наличие у него сопутствующей патологии, потребность в кислороде**, обучаемость пациента и его мотивация. Результат теста в виде пройденной пациентом дистанции в метрах фиксируется в абсолютных цифрах и используется для стратификации риска. Оценивается также изменение пройденной дистанции между визитами. Однако прогностическое значение динамики дистанции в ТШХ оспаривается и на сегодняшний день. Так, по данным регистра REVEAL снижение дистанции в ТШХ более чем на 15% ассоциировано с плохим прогнозом [331]. При этом метаанализ 22 клинических исследований, посвященных лечению пациентов с ЛГ, не показал связи прироста дистанции в тесте с такими показателями отдаленного прогноза, как смертность от всех причин, время до трансплантации легких (или комплекса сердце-легкие) и время до госпитализации по причине ухудшения ЛАГ [127]. Дополнительной информацией, получаемой в результате выполнения теста и характеризующей функциональный статус больного, является степень одышки по шкале Борга, оценка динамики сатурации периферической крови, уровня АД и ЧСС на фоне нагрузки. Прогностическая значимость данных показателей также нуждается в дополнительной оценке [332, 349].

- Рекомендуется выполнение эргоспирометрии при постановке диагноза и далее каждые 6–12 месяцев или при ухудшении состояния пациента с ЛАГ [6, 10, 333–339].
- **ЕОК IC (УДД4 УУРС)**

***Комментарии:** Эргоспирометрия обычно проводится как тест с максимальной физической нагрузкой, позволяющий провести дифференциальный диагноз фенотипа ЛАГ в сложных случаях, оценить тяжесть и прогноз пациента. Пациенты с ЛАГ обычно демонстрируют типичный паттерн с низким парциальным давлением диоксида углерода ($p\text{CO}_2$) в конце выдоха, высокие вентиляторные эквиваленты для диоксида углерода (VE/VCO_2), низкий кислородный пульс (VO_2/HR) и низкое пиковое потребление кислорода (peak VO_2) [333, 334, 335, 336, 337]. Наибольшей прогностической ценностью обладают такие интегральные показатели эффективности газообмена в легких, как пиковое потребление кислорода и вентиляторные эквиваленты по диоксиду углерода [338]. Значения пикового потребления кислорода $\text{VO}_2 < 11,4$ л/мин/кг и $\text{VE}/\text{VCO}_2 > 45\%$ ассоциированы с низкой выживаемостью у пациентов с ЛАГ [337, 339].*

- Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови, исследование кислотно-основного состояния и газов крови при постановке диагноза и далее каждые 6–12 месяцев или при ухудшении состояния пациента [6, 10, 340–342].
- **ЕОК IC (УДД3 УУРВ)**

***Комментарии:** Перечень биомаркеров, оцениваемых у пациентов с ЛАГ для стратификации риска, постоянно растет, однако до сих пор BNP и NT-proBNP остаются единственными биомаркерами, которые широко используются в рутинной клинической практике и в клинических исследованиях [340]. Уровень BNP/NT-proBNP коррелирует с тяжестью дисфункции миокарда и обладает прогностической информацией на момент постановки диагноза и во время последующего наблюдения за пациентом [341]. Концентрация BNP/NT-proBNP имеет большую вариабельность, поэтому результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации. Явных преимуществ в использовании BNP или NT-proBNP нет. Хотя BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамикой МКК и менее зависит от функции почек, NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [342].*

- Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на каждом визите пациента с ЛГ [6, 10].
- **ЕОК нет (УДД5 УУРС)**

Алгоритм проведения обследования в рамках динамического наблюдения представлен в таблице 17 (Приложение Б).

Организация оказания медицинской помощи

Показания для плановой госпитализации:

- Верификация легочной гипертензии, ее гемодинамического варианта и этиологии;
- Выполнение вазореактивного теста (при наличии показаний);
- Определение показаний для начала специфической терапии ан гипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ее объема;
- Определение показаний к трансплантации легких или комплекса сердце-легкие;
- Беременность и родоразрешение;
- Экстракардиальные хирургические вмешательства;
- Неэффективная специфическая терапия на амбулаторном этапе.

Показания для экстренной госпитализации:

- Осложнения ЛАГ, требующие интенсивной терапии: декомпенсированная правожелудочковая сердечная недостаточность с системной гипотензией и/или олигоурией;
- Острая тромбоэмболия легочной артерии;
- Легочное кровотечение;
- Гемодинамически значимые нарушения ритма/проводимости;
- Рецидивирующие синкопальные состояния как проявления синдрома малого выброса.

Показания к выписке пациента из стационара:

- Гемодинамическая стабильность пациента, отсутствие потребности в инотропной поддержке и парентеральных диуретиках.

6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Ключевым фактором, улучшающим прогноз и влияющим на исход пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, является достижение критериев низкого риска летальности.

Другими важными целями лечения пациентов с ЛГ являются:

- коррекция всех модифицируемых ФР (профилактика интеркуррентных инфекций, предупреждение беременности, оптимальное лечение сопутствующей патологии);
- замедление темпа прогрессирования и/или уменьшение частоты госпитализаций в связи с ЛАГ путем осуществления регулярного наблюдения и своевременной коррекции симптомов правожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений ритма.

Критерии оценки качества медицинской помощи

При анализе работы ЛПУ с пациентами с ЛГ целесообразно анализировать следующие показатели:

- процент пациентов, которым выполнено адекватное обследование в зависимости от уровня ЛПУ;
- процент пациентов, которым выполнена ЧВКС в экспертном центре до инициации специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ;
- процент пациентов с ИЛАГ / наследственной ЛАГ / лекарственной ЛАГ II-III ФК, которым выполнен вазореактивный тест в экспертном центре до назначения специфической терапии;
- процент пациентов с ЛАГ, получающих объем специфической терапии, соответствующей стратификации риска летальности;
- процент беременных пациенток с ЛАГ, получающих специфическую терапию по рекомендации экспертного центра;
- процент пациентов, перенесших экстракардиальные хирургические вмешательства в условиях экспертного центра;
- процент пациентов с ЛАГ, наблюдающихся в амбулаторных условиях, у врача-кардиолога-специалиста по ЛАГ;
- процент пациентов, обеспеченных специфической терапией ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ в течение 1 месяца после верификации диагноза ИЛАГ;
- процент пациентов, которым своевременно определены показания к трансплантации легких или сердечно-легочного комплекса;
- процент пациентов с ХТЭЛГ, направленных в экспертный центр для определения показаний к тромбэндартерэктомии, БАПЛА или медикаментозной терапии.
- наличие развернутого клинического диагноза, соответствующего МКБ-10 с указанием функционального класса легочной гипертензии NYHA/ВОЗ;
- выполнение стандарта обследования в зависимости от уровня медицинского учреждения (Табл. 18) (Приложение Б);
- верификация диагноза или определение дальнейшей маршрутизации пациента;
- проведение стратификации риска летальности пациентов;
- обоснованность назначения специфической терапии ангипертензивными препаратами для лечения ЛАГ и ее объема;
- обоснованность проведения хирургического лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ;
- наличие рекомендаций по амбулаторному ведению пациентов.
- своевременность направления беременных пациенток с ЛГ в экспертный центр;
- направление пациента с ЛАГ для выполнения экстракардиальных хирургических вмешательств в экспертный центр.

Критерии экспертного центра

Рекомендуется считать экспертным центром легочной гипертензии центр, отвечающий следующим требованиям [6]:

- наличие мультидисциплинарной команды специалистов (врач-кардиолог, врач-пульмонолог, врач-рентгенолог, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач-ревматолог, психолог) ;
- возможность быстрого перенаправления в специализированные отделения (ревматология), выполнение тромбэндартерэктомии из легочной артерии, хирургической коррекции ВПС, трансплантации легких или комплекса легкие-сердце;
- Динамическое наблюдение не менее 50 пациентов с верифицированным диагнозом ЛАГ и не менее 2 новых случаев диагностики ЛАГ или ХТЭЛГ ежемесячно;
- Выполнение не менее 20 вазореактивных тестов в год у пациентов с ИЛАГ, наследственными формами ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с лекарственными препаратами;
- проведение клинических исследований II и III фаз по тематике ЛГ.
- **ЕОК IIaC (УДД 5 УУР С)**

Таблица 19. Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерий качества	ЕОК Класс уровень	и УУР	УДД	Оценка выполнения
1.	Выполнено ЭКГ	IC	A	2	Да/нет
2.	Выполнена эхокардиография	IC	A	2	Да/нет
3.	Выполнено исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких. При технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения, пациент направлен в экспертный центр.	IC	A	2	Да/нет
4.	Выполнена перфузионная сцинтиграфия легких в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной. При технической невозможности выполнения данного исследования в условиях медицинского учреждения, пациент направлен в экспертный центр.	IC	A	2	Да/нет
5.	Выполнена компьютерная томография органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием.	IIaC	B	2	Да/нет
6.	Выполнено ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	IC	A	2	Да/нет
7.	Пациент с подозрением на ЛАГ и ХТЭЛГ направлен в экспертный центр для верификации диагноза, стратификации риска и выбора оптимального метода лечения	IC	A	2	Да/нет
8.	Направлен в экспертный центр для выполнения чрезвенной катетризации сердца.	IC	A	2	Да/нет
9.	В экспертном центре выполнен вазореактивный тест пациентам с ИЛАГ, наследуемой ЛАГ и ЛАГ, индуцированной приемом лекарственных препаратов или токсинов	IC	A	2	Да/нет
10.	Пациентам ЛАГ с недостаточным ответом на начальную монотерапию назначена последовательная комбинированная терапия	IB	A	2	Да/нет
11.	Пациенту ЛАГ высокого риска летальности назначена комбинированная терапия	IIaC	A	2	Да/нет
12.	Достигнута цель медикаментозной терапии: низкий риск летальности	IC	A	2	Да/нет

13.	Пациент с ХТЭЛГ обсужден на предмет возможности выполнения тромбэндартерэктомии из легочной артерии	IC	A	2	Да/нет
14.	Пациент взят на диспансерное наблюдение	IC	A	2	Да/нет

Список литературы

1. Howick J.H. The Philosophy of Evidence-based Medicine. Wiley. p. 15. ISBN 978-1-4443-4266-6.; Sackett D.L., Rosenberg W.M., Gray J.A. et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996, January; 312 (7023): 71–72.
2. Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 03.04.2017) "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".
3. Эпидемиологический словарь, 4-е издание. Под редакцией Джона М. Ласта для Международной эпидемиологической ассоциации. Москва, 2009, стр. 316.
4. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. Национальный стандарт Российской Федерации. ГОСТР 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. Москва, 2005.
5. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 03.07.2016) «Об обращении лекарственных средств».
6. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.L et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart. J. – 2016. – Vol. 37. – N. 1. – P. 67–119.
7. Малая медицинская энциклопедия. – М.: Медицинская энциклопедия. 1991–96 гг. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine/28878/Синдром.
8. Андреева Н. С., Реброва О. Ю., Зорин Н. А. et al. Системы оценки достоверности научных доказательств и убедительности рекомендаций: сравнительная характеристика и перспективы унификации. Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2012. – №. 4. – С. 10–24.
9. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Kähler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018// Int J Cardiol. 2018.-272S.-P.37–45.
10. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension// Eur Respir J.-2019.-Vol.53.-N1.-pii:1801889.
11. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801913 [https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018.
12. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. Eur Respir J 2009; 34(4): 888–894.
13. Callan P, Clark AL. Right heart catheterisation: indications and interpretation. Heart 2016; 102(2):147–157.
14. Hemnes AR, Zhao M, West J, et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension// Am J Respir Crit Care Med.- 2016.-Vol. 194.-N4.-

15. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management// *Eur Respir J.*- 2019.-Vol. 53, N1 - 1801916.
16. McLaughlin VV, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2006; 114(13):1417–1431.
17. Hoeper MM, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Rosenkranz S. Pulmonary Hypertension. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(5):73–84.
18. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A., Bertocchi M., Habib G., Gressin V., Yaici A., Weitzenblum E., Cordier J.F., Chabot F., Dromer C., Pison C., Reynaud-Gaubert M., Haloun A., Laurent M., Hachulla E., Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Am J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – N. 9. – P. 1023–1030.
19. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M., Frantz R.P., Foreman A.J., Coffey C.S., Frost A., Barst R.J., Badesch D.B., Elliott C.G., Liou T.G., McGoon M.D. Predicting Survival in Pulmonary Arterial Hypertension: Insights From the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) // *Circulation.* – 2010. – Vol. 122. – N. 2. – P. 164–172.
20. Чазова И. Е., Архипова О. А., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (1): 10–31.
21. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987; 107(2):216–223.
22. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaïci A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Cottin V, Degano B, Jaïs X, Montani D, Souza R, Simonneau G. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation.* 2010 Jul 13; 122(2):156–163;
23. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Miller DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest.* 2010; 137(2):376–387.
24. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grünig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohé C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol.* 2013; 168(2):871–880.
25. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, Howard LS, Pepke-Zaba J, Sheares KK, Corris PA, Fisher AJ, Lordan JL, Gaine S, Coghlan JG, Wort SJ, Gatzoulis MA, Peacock AJ. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(8):790–796.

26. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, Felgendreher R, Gerges C, Hohenforst-Schmidt W, Holt S, Jung C, Kindermann I, Kramer T, Kübler WM, Mitrovic V, Riedel A, Rieth A, Schmeisser A, Wachter R, Weil J, Opitz CF. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S:53–62.
27. Mehra P, Mehta V, Sukhija R, Sinha AK, Gupta M, Girish MP, Aronow WS. Pulmonary hypertension in left heart disease. *Arch Med Sci.* 2019; 15(1):262–273.
28. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, Harari S, Martinez FJ, Olschewski H, Olsson KM, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Provencher S, Weissmann N, Seeger W. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J.* 2019; 53(1). pii: 1801914.
29. Raghu G, Nathan SD, Behr J, Brown KK, Egan JJ, Kawut SM, Flaherty KR, Martinez FJ, Wells AU, Shao L, Zhou H, Henig N, Szwarcberg J, Gillies H, Montgomery AB, O'Riordan TG. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction. *Eur Respir J* 2015; 46(5): 1370–1377.
30. Shorr AF, Helman DL, Davies DB, Nathan SD. Pulmonary hypertension in advanced sarcoidosis: epidemiology and clinical characteristics. *Eur Respir J.* 2005; 25(5):783–788.
31. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143): pii: 160112.
32. Pepke-Zaba J, Jansa P, Kim NH, Naeije R, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: role of medical therapy// *Eur Respir J.*- 2013.-Vol.41.-N4.-985–990.
33. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, Grgic A, Grohé C, Guth S, Held M, Hinrichs JB, Hoeper MM, Klepetko W, Kramm T, Krüger U, Lankeit M, Meyer BC, Olsson KM, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Ulrich S, Wiedenroth CB, Mayer E. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S:69–78.
34. Чазова И. Е., Мартынюк Т. В., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Недогода С. В., Саласюк А. С., Таран И. Н., Грацианская С. Е. Оценка бремени хронической тромбоэмболической легочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив*, 2018.-N 9.-С.101–109.
35. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, Dorfmüller P, Klinger JR, Nicolls MR, Olschewski AJ, Pullamsetti SS, Schermuly RT, Stenmark KR, Rabinovitch M. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J.* 2019; 53(1). pii: 1801887.
36. Chaudhary KR, Taha M, Cadete VJ, Godoy RS, Stewart DJ. Proliferative Versus Degenerative Paradigms in Pulmonary Arterial Hypertension: Have We Put the Cart Before the Horse? *Circ Res.* 2017; 120(8):1237–1239.
37. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, Fleischmann BK, Grünig E, Grünig G, Hansmann G, Harbaum L, Hennigs JK, Jonigk D, Kuebler WM, Kwapiszewska G, Pullamsetti SS, Stacher E, Weissmann N, Wenzel D, Schermuly RT. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S:4–10.

38. Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk-Noordegraaf A., Vachiéry J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37 – N. 12. – P. 942–954.
39. Авдеев С. Н. Легочная гипертензия при хронической обструктивной болезни легких // *Системные гипертензии.* – 2004. – Т. 1. – С. 5–11.
40. Klinger J.R. Group III Pulmonary Hypertension: Pulmonary Hypertension Associated with Lung Disease: Epidemiology, Pathophysiology, and Treatments // *Cardiol. Clin.* – 2016. – Vol. 34. – N. 3. – P. 413–433.
41. Awdish R, Cajigas H. Definition, epidemiology and registries of pulmonary hypertension. *Heart Fail Rev* 2016; 21 (3): 223–228.
42. Чазова И. Е., Архипова О. А., Валиева З. С., Наконечников С. Н., Мартынюк Т. В. Легочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. *Терапевтический архив.* 2014; 86(9):56–64.
43. Frost A, Badesch D, Gibbs JSR, Gopalan D, Khanna D, Manes A, Oudiz R, Satoh T, Torres F, Torbicki A. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24; 53(1). pii: 1801904.
44. Симакова М. А., Шлойдо Е. А., Зверев Д. А., Никитина А. В., Моисеева О. М. Рецидивирующее легочное кровотечение у беременной с идиопатической легочной артериальной гипертензией: клинический случай и обзор литературы // *Пульмонология.* – 2014. – № 5. – С. 114–119.
45. Broberg C.S., Ujita M., Prasad S. et al. Pulmonary arterial thrombosis in Eisenmenger syndrome is associated with biventricular dysfunction and decreased pulmonary flow velocity// *J Am Coll Cardiol.*- 2007.-Vol. 50.-N7.-P.634–642.
46. Чазова И. Е., Авдеев С. Н., Царева Н. А., Волков А. В., Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014; №9: с.4–23.
47. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines on the Investigation and Management of Antiphospholipid Syndrome. *Br J Haematol.* 2012;157(1):47-58.
48. Basyal B., Jarrett H., Barnett C.F. Pulmonary Hypertension in HIV. *Canadian Journal of Cardiology* 2019; 35: 288–298.
49. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2011; 37:1096–1103.
50. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167:669–676.;
51. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2012; 141:374–380.
52. Mercurio V, Peloquin G, Bourji KI et al. Pulmonary arterial hypertension and atrial arrhythmias: incidence, risk factors, and clinical impact. *Pulm Circ.* 2018; 8(2):2045894018769874.

53. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167:2300–2305.
54. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012; 32:1085–1087.
55. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM, Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur Respir J* 2013; 42:1575–1585.
56. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007; 29:944–950.
57. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028–1035.
58. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948–968.
59. Hadinnapola C, Bleda M, Haimel M, et al. Phenotypic characterization of EIF2AK4 mutation carrier in a large cohort of patients diagnosed clinically with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2017; 136: 2022–2033.
60. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801914.
61. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 2013; 143:47–55.
62. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest* 2001; 120:894–899.
63. Castro-Anon O, Golpe R, Perez-de-Llano LA, et al. Haemodynamic effects of non-invasive ventilation in patients with obesity–hypoventilation syndrome. *Respirology* 2012; 17: 1269–1274.
64. Masa JF, Corral J, Caballero C, et al. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2016; 71: 899–906.
65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an up- date from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 233–271.
66. Magnino C, Omede P, Avenatti E, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1667–1673.
67. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685–713.
68. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance.

Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16: 47–52.;

69. Hellenkamp K, Unsold B, Mushemi-Blake S, et al. Echocardiographic estimation of mean pulmonary artery pressure: a comparison of different approaches to assign the likelihood of pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2018; 31: 89–98.
70. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, Eicken A, Gorenflo M, Hager A, de Haan F, Huntgeburth M, Kozlik-Feldmann RG, Miera O, Diller GP. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol.* 2018; 272S:79-88.
71. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, Bozkurt B, Broberg CS, Colman JM, Crumb SR, Dearani JA, Fuller S, Gurvitz M, Khairy P, Landzberg MJ, Saidi A, Valente AM, Van Hare GF. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 139(14):e698-e800.
72. Kim NH, Delcroix M, Jais X, Madani MM, Matsubara H, Mayer E, Ogo T, Tapson VF, Ghofrani HA, Jenkins DP. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019 Jan 24; 53(1). pii: 1801915.
73. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; №48:680–684.
74. Leblanc M, Leveillé F, Turcotte E. Prospective evaluation of the negative predictive value of V/Q SPECT using ^{99m}Tc-Technegas. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 667–672.
75. Grüning T, Drake BE, Farrell SL, et al. Three-year clinical experience with VQ SPECT for diagnosing pulmonary embolism: diagnostic performance. *Clin Imaging* 2014; 38: 831–835.
76. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q et al. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2013; 36:177–181.
77. Lau EM, Bailey DL, Bailey EA, et al. Pulmonary hypertension leads to a loss of gravity dependent redistribution of regional lung perfusion: a SPECT/CT study. *Heart* 2014; 100: 47–53.
78. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2013; 68:677–678.
79. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693–1697.
80. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax* 2015; 70:382–387.
81. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest* 1998; 113:1250–1256.
82. Shen Y, Wan C, Tian P, Wu Y, Li X, Yang T, An J, Wang T, Chen L, Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e256.
83. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am J Roentgenol*

2004; 183:65–70.

84. Montani D, Price LC, Dorfmüller P et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009; 33:189–200.
85. Dartevielle P, Fadel E, Mussot S et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2004; 23:637–648.
86. Reichelt A, Hoepfer MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur J Radiol* 2008; 71:49–54.
87. Мартынюк Т. В., Наконечников С. Н., Чазова И. Е. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2016; №5: с.53–58.
88. Марукян Н. В., Симакова М. А., Карпова Д. В., и др. Реперфузионный отек легкого как осложнение баллонной ангиопластики легочной артерии у пациентов с хронической тромбоэмболической легочной гипертензией. *Флебология*. 2017. Т. 11. № 4. С. 243–248.
89. Giordano J, Khung S, Duhamel A, et al. Lung perfusion characteristics in pulmonary arterial hypertension (PAH) and peripheral forms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (pCTEPH): dual-energy CT experience in 31 patients. *Eur Radiol* 2017; 27: 1631–1639.
90. Fukui S, Ogo T, Morita Y et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43:1394–1402.
91. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1582–1588.
92. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2013; 22:526–534.
93. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:40–50.
94. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 1036–1047.
95. Симакова М. А., Рыжков А. В., Казымлы А. В. и др. Перспективы использования показателей жесткости легочной артерии для оценки прогноза пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90. № 1. С. 86–92.
96. van Wolferen SA, Marcus JT et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28:1250–1257.
97. Peacock AJ, Crawley S, McLure L et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension – targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7:107–114.
98. van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2511–2519.
99. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2003; 13:2365–

00. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *SwissMed Wkly* 2003; 133:163–169.
01. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48:2546–2552.
02. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190:252–257.
03. Lammi MR, Saketkoo LA, Gordon JK, Steen VD. Changes in hemodynamic classification over time are common in systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension: insights from the PHAROS cohort *Pulm Circ.* 2018 Apr-Jun; 8(2):2045893218757404.
04. Frost AE, Farber HW, Barst RJ, Miller DP, Elliott CG, McGoon MD. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 143:185–195.
05. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377:658–666.
06. Prasad A, Hastings JL, Shibata S et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:617–626.
07. Fujimoto N, Borlaug BA, Lewis GD et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation* 2013; 127:55–62.
08. Fox BD, Shimony A, Langleben D et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42:1083–1091.
09. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail* 2014; 7:116–122.
10. Jean-Luc Vachiéry, Ryan J. Tedford, Stephan Rosenkranz et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease *Eur Respir J.* 2019 Jan 24; 53(1). pii: 1801897.
11. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3:588–595.
12. Hager WD, Collins I, Tate JP et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin Respir J* 2013; 7: 227–236.
13. Maor E, Grossman Y, Balmor RG et al. Exercise haemodynamics may unmask the diagnosis of diastolic dysfunction among patients with pulmonary hypertension. *Eur J Heart Fail.* 2015; 17(2):151–158.
14. Hoeper MM, Maier R, Tongers J, Niedermeyer J, Hohlfeld JM, Hamm M, Fabel H. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 535–541.
15. Opitz CF, Blindt R, Blumberg F, Borst MM, Bruch L, Leuchte HH, Lichtblau M, Nagel C, Peters K, Rosenkranz S, Schranz D, Skowasch D, Tiede H, Weil J, Ewert R. Pulmonary hypertension:

- Hemodynamic evaluation. Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011 Dec; 154 Suppl 1:S13-9.
16. Grünig, E., Benjamin, N., Krüger, U., Kaemmerer, H., Harutyunova, S., Olsson, K. M., Klose, H. General measures and supportive therapy for pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018 // *International Journal of Cardiology.* 2018. doi:10.1016/j.ijcard.2018.08.085.
17. Hoeper MM, Olschewski H, Ghofrani HA, Wilkens H, Winkler J, Borst MM, Niedermeyer J, Fabel H, Seeger W. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. German PPH study group. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(1):176–182.
18. Eyries M, Montani D, Girerd B et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014; 46:65–69.
19. Benza RL, Gomberg-Maitland M, Miller DP, Frost A, Frantz RP, Foreman AJ, Badesch DB, McGoon MD. The REVEAL Registry risk score calculator in patients newly diagnosed with pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141(2):354–362.
20. Escribano-Subias P, Blanco I, López-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gómez-Sanchez MA, Barberà JA; REHAP investigators. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(3): 596–603.
21. Lee WT, Ling Y, Sheares KK, Pepke-Zaba J, Peacock AJ, Johnson MK. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension in the UK. *Eur. Respir. J.* 2012; 40(3): 604–611.
22. Medrek SK, Sahay S. Ethnicity in pulmonary arterial hypertension: possibilities for novel phenotypes in the age of personalized medicine. *Chest* 2018; 153(2):310–320.
23. Talwar A, Sahni S, Talwar A, Kohn N, Klinger JR. Socioeconomic status affects pulmonary hypertension disease severity at time of first evaluation. *Pulm Circ.* 2016; 6(2):191–195.
24. Wu WH, Yang L, Peng FH, et al. Lower socioeconomic status is associated with worse outcomes in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(3):303–310.
25. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, Mouthon L, Gressin V, Rottat L, Clerson P, Cordier JF, Simonneau G, Humbert M. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(12):1940–1946.
26. Poms AD, Turner M, Farber HW, Meltzer LA, McGoon MD. Comorbid conditions and outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: a REVEAL registry analysis. *Chest.* 2013; 144(1): 169–176.
27. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P., D'Amore C., Cecere M., Losco T., Musella F., Gargiulo P., Marciano C., Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – N. 13. – P. 1192–1201.
28. Казымлы А. В., Березина А. В., Рыжков А. В., Козленок А. В., Наймушин А. В., Моисеева О. М. Кардиопульмональное тестирование как метод оценки степени тяжести пациентов с прекапиллярной легочной гипертензией // *Кардиология.* – 2014. – Т. 54. – № 12. – С. 22–28.
29. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–

30. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
31. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700889.
32. Hoeper M, Pittrow D, Opitz C, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702606.
33. Löwe B, Gräfe K, Ufer C, et al. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. *Psychosom Med* 2004; 66:831-6.
34. Алехин А. Н., Андреева Е. В., Трифонова Е. А., Гончарова Н. С., Моисеева О. М. Социальная и психологическая адаптация пациентов с синдромом Эйзенменгера. *Научные заметки института Лесгафта* 2012; 91(9): 14–22.
35. Morris N.R., Kermeen F.D., Holland A.E. Exercise-based rehabilitation programmes for pulmonary hypertension. //Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017. doi:10.1002/14651858.cd011285.pub2.
36. Chia K. S. W., Wong P. K. K., Faux S. G. et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Internal Medicine Journal* 2017; 47(4), 361–369. doi:10.1111/imj.13159.
37. Ehlken N., Lichtblaul M., Klose H., Weidenhammer J., Grünig E. et al. Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur heart J*; 37(1): 35-44. doi: 10.1093/eurheartj/ehv337.
38. Yuan P., Yuan X.T., Sun X.Y., Pudasaini B., Liu J.M., Hu Q.H. Exercise training for pulmonary hypertension: A systematic review and meta-analysis. //International journal of cardiology. 2014; 178:142–146.
39. Pandey A., Garg S., Khunger M., Garg S., Kumbhani D.J., Chin K.M. et al. Efficacy and Safety of Exercise Training in Chronic Pulmonary Hypertension: Systematic Review and Meta-Analysis. // *Circulation Heart failure*. 2015; 8:1032–1043.
40. Buys R., Avila A., Cornelissen V.A. Exercise training improves physical fitness in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Pulm Med*. 2015; 15:40.
41. Stepan J., Diaz-rodriguez N., Barodka V. M., et al. Focused Review of Perioperative Care of Patients with Pulmonary Hypertension and Proposal of a Perioperative Pathway. *Cureus* 2018 10(1): e2072. DOI 10.7759/cureus.2072.
42. Thangamathesvaran, L., Armenia, S. J., Merchant, A. M. The effect of pulmonary hypertension on inpatient outcomes of laparoscopic procedures. // *Updates in Surgery*. 2018 doi:10.1007/s13304-018-0556-y.
43. Pilkington S. A., Taboada D., Martinez G. Pulmonary hypertension and its management in patients undergoing non-cardiac surgery//*Anaesthesia* 2015, 70, 56–70.
44. Sarkar MS, Desai PM. Pulmonary hypertension and cardiac anesthesia: Anesthesiologist's perspective. *Ann Card Anaesth* 2018; 21:116–22.

45. Díaz-Gómez J.L., Ripoll J.G., Mira-Avendano I. Multidisciplinary Perioperative Management of Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *Southern medical journal* 2018. Vol.111 (11) DOI: 10.14423/SMJ.0000000000000755.
46. Легочная гипертензия. Под редакцией С. Н. Авдеева. Москва. ГЭОТАР-Медиа. 2019. – 608 с.
47. Klinger J R., Elliott G, Levine D J., Bossone E, Duvall L, Fagan K, Frantsve-Hawley J, Kawut SM., Ryan J J., Rosenzweig EB., Sederstrom N, Steen VD., Badesch DB. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2019; 155(3):565–586.
48. Fuster V., Steele P.M., Edwards W.D., Gersh B.J. et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*. 1984; 70:580–587.
49. Bjornsson J., Edwards W.D. Primary pulmonary hypertension: a histopathologic study of 80 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60:16–25.
50. Preston IR, Roberts KE, Miller DP, Sen GP, Selej M, Benton WW et al. Effect of Warfarin Treatment on Survival of Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2015; 132(25):2403–2411.
51. Ngian GS, Stevens W, Prior D, Gabbay E, Roddy J, Tran A et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*.2012; 14(5): R213.
52. Olsson K.M., Delcroix M., Ghofrani H.A., Klose H., Claussen M., Ewert R., Opitz C.F., Vizza C.D., Scelsi L., Vonk-Noordegraaf A., Kaemmerer H., Gibbs J.S., Coghlan G., Pepke-Zaba J., Schulz U., Gorenflo M., Pittrow D., Hoeper M.M. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the comparative, prospective registry of newly initiated therapies for pulmonary hypertension (COMPERA). *Circulation*.2014; 129:57–65.
53. Said K. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: Contemporary data from COMPERA registry. *Glob Cardiol Sci Pract* 2014; 2014(2): 48–52.
54. Roldan T, Rios JJ, Villamanan E, Waxman AB. Complications associated with the use of oral anticoagulation in patients with pulmonary arterial hypertension from two referral centers. *Pulm Circ*. 2017; 7(3):692–701.
55. Sandoval J, Santos LE, Córdova J, Pulido T, Gutiérrez G, Bautista E et al. Does anticoagulation in Eisenmenger syndrome impact long-term survival? *Congenit Heart Dis*. 2012; 7(3):268–276. doi:10.1111/j.1747-0803.2012.00633.x.
56. Гончарова Н. С., Симакова М. А., Моисеева О. М. Антитромботическая терапия у пациентов с легочной артериальной гипертензией. *Артериальная гипертензия*. 2019; 25(1):25–33.
57. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28(3):768–772.
58. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016; 37(38):2893–2962.

59. Jentzer, J. C., Mathier, M. A. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. *Journal of Intensive Care Medicine*. 2015 31(6), 369–385.
60. Condliffe R, Kiely DG Critical care management of pulmonary hypertension. *BJA Education*. 2017; 17(7): 228–234.
61. Rhodes CJ, Wharton J, Howard L, Gibbs JS, Vonk-Noordegraaf A, Wilkins MR. Iron deficiency in pulmonary arterial hypertension: a potential therapeutic target. *Eur Respir J*. 2011; 38(6):1453–1460.
62. Rajdev A., Garan H., Biviano A. Arrhythmias in Pulmonary Arterial Hypertension// *Prog Cardiovasc Dis*. 2012; 55(2): doi:10.1016/j.pcad.2012.06.002.
63. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992; 327(2):76–81.
64. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – Vol. 18. – N. 111. – P. 29–34.
65. Opitz CF, Wensel R, Winkler J, et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2005; 26: 1895–1902.
66. Hoeper MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006; 28: 691–694.
67. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1257–1263.
68. Frost AE, the STEP investigators. STEP-open label extension: long-term benefits of inhaled iloprost (ILO) addition to bosentan for treatment of pulmonary arterial hypertension (PAH). *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: Suppl., A1001.
69. Zheng Y, Yang T, Chen G, Hu E, Gu Q, Xiong C. Prostanoid therapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of survival outcomes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014; 70(1):13–21.
70. Davenport A.P., Hyndman K.A., Dhaun N., Southan C., Kohan D.E., Pollock J.S., Pollock D.M., Webb D.J., Maguire J.J. Endothelin. *Pharmacol Rev.* – 2016. – Vol. 68. – N. 2. – P. 357–418.
71. Miyagawa K., Emoto N. Current state of endothelin receptor antagonism in hypertension and pulmonary hypertension // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2014. – Vol. 8. – N. 5. – P. 202–216.
72. Aversa M., Porter S., Granton J. Comparative safety and tolerability of endothelin receptor antagonists in pulmonary arterial hypertension // *Drug Saf.* – 2015. – Vol. 38. – N. 5. – P. 419–435.
73. Galie' N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:529–535.
74. Galie' N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008; 117:3010–3019.
75. McGoon M, Frost A, Oudiz R, Badesch BD, Galie' N, Olschewski H, McLaughlin VV, Gerber MJ, Dufton C, Despaigne DJ, Rubin LJ. Ambrisentan therapy in patients with pulmonary arterial

hypertension who discontinued bosentan or sitaxsentan due to liver function test abnormalities. *Chest* 2009; 135: 122–129.

76. Belinda N. Rivera-Lebron and Michael G. Risbano Ambrisentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension *Ther Adv Respir Dis* 2017, Vol. 11(6) 233–244.
77. Vachiéry JL, Hoeper MM, Peacock AJ, Sitbon O, Cheli M, Church C, Olsson KM, Palazzini M, Waterhouse B, Langley J, Galié N. Ambrisentan use for pulmonary arterial hypertension in a post-authorization drug registry: The VOLibris Tracking Study. *J Heart Lung Transplant*. 2017; 36(4):399–406.
78. Shapiro S, Pollock DM, Gillies H, Henig N, Allard M, Blair C, Anglen C, Kohan DE. Frequency of edema in patients with pulmonary arterial hypertension receiving ambrisentan. [Am J Cardiol](#). 2012; 110(9):1373–1377.
79. [Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001; 358:1119–1123.](#)
80. [Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. Eur Respir J 2004; 24:353–359.](#)
81. [Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan \(EARLY study\): a double-blind, randomized controlled trial. Lancet 2008; 371:2093–2100.](#)
82. [Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. Circulation 2006; 114: 48–54.](#)
83. [Provencher S, Sitbon O, Humbert M, Cabrol S, Jaïs X, Simonneau G. Long term outcome with first line bosentan therapy in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur. Heart J. 2006; 27\(5\): 589–595.](#)
84. [Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B, Meier PJ. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. Clin Pharmacol Ther 2001; 69\(4\):223–231.](#)
85. [McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2015; 46: 405–413.](#)
86. [Iglarz M, Binkert C, Morrison K, et al. Pharmacology of macitentan, an orally active tissue-targeting dual endothelin receptor antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2008; 327\(3\):736–745.](#)
87. [Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BK, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 2013; 369\(9\): 809-818.](#)
88. [Channick RN, Delcroix M, Ghofrani HA, Hunsche E, Jansa P, Le Brun FO, Mehta S, Pulido T, Rubin LJ, Sastry BK, Simonneau G, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Galiè N. Effect of Macitentan on Hospitalizations Results From the SERAPHIN Trial JACC: Heart Failure 2015; 3\(1\):1–8.](#)

89. [Sitbon O, Bosch J, Cottreel E, Csonka D, de Groote P, Hoepfer MM, Kim NH, Martin N, Savale L, Krowka M. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension \(PORTICO\): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med.* 2019; 7\(7\):594–604.](#)
90. [Grünig E, Ohnesorge J, Benjamin N, Burhenne J, Enderle Y, Egenlauf B, Fischer C, Harutyunova S, Huppertz A, Klose H, Haefeli WE. Plasma Drug Concentrations in Patients with PAH on Combination Treatment. *Respiration* 2017; 94\(1\):26–37.](#)
91. [Chrysant S.G. Effectiveness and safety of phosphodiesterase 5 inhibitors in patients with cardiovascular disease and hypertension // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2013. – Vol. 15. – N. 5. – P. 475–483.](#)
92. [Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension \(SUPER\) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157.](#)
93. [Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1149–1153.](#)
94. [Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. *Eur Heart J* 2010; 31:1124–1131.](#)
95. [Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebocontrolled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension. *Am Heart J* 2006; 151:851.e1–851.e5.](#)
96. [Мартынюк Т. В., Чазова И. Е. Роль силденафила в лечении пациентов легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2012; №2: с.23–29.](#)
97. [Ghofrani H.A., Humbert M., Langleben D., Schermuly R., Stasch J.P., Wilkins M.R., Klinger J.R. Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension // *Chest.* – 2016. – Jun. 2. – pii: S0012–3692\(16\)49111–49117.](#)
98. [Ghofrani H.A., Humbert M., Langleben D., Schermuly R., Stasch J.P., Wilkins M.R., Klinger J.R. Riociguat: Mode of action and clinical development in pulmonary hypertension // *Chest.* – 2016. – Jun. 2. – pii: S0012–3692\(16\)49111–49117.](#)
99. [Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ; PATENT-1 Study Group. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369\(4\): 330–340.](#)
100. [Hosseini-Ardeschir Ghofrani et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 361–371.](#)
101. [Simonneau G, Torbicki A, Hoepfer MM, Delcroix M, Karlocai K, Galie` N, Degano B, Bonderman D, Kurzyna M, Efficace M, Giorgino R, Lang IM. Selexipag, an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 40:874–880.](#)
102. [Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galiè N, Ghofrani HA, Hoepfer MM, Lang IM, Preiss R, Rubin LJ, Di Scala L, Tapson V, Adzerikho I, Liu J, Moiseeva O, Zeng X, Simonneau G,](#)

- [McLaughlin VV, GRIPHON Investigators. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015; 373\(26\):2522–2533.](#)
03. [Lang I, Gaine S, Galie N, et al. Effect of selexipag on long term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension \(PAH\) receiving one, two or no PAH therapies at baseline: results from the GRIPHON study \[abstract 2365\]. Eur Heart J. 2015; 36\(suppl 1\):381–382.](#)
04. [Fox B.D., Shtraichman O., Langleben D., Shimony A., Kramer M.R. Combination Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. Can J Cardiol. 2016 Dec; 32\(12\):1520–1530.](#)
05. [Lajoie AC, Lauzière G, Lega JC, Lacasse Y, Martin S, Simard S, Bonnet S, Provencher S. Combination therapy versus monotherapy for pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016; 4\(4\):291–305.](#)
06. [Pan J, Lei L, Zhao C. Comparison between the efficacy of combination therapy and monotherapy in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis Clin Exp Rheumatol. 2018; 36\(6\):1095–1102.](#)
07. [Vachiéry JL, Galiè N, Barberá JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Blair C, Miller KL, Langley J, Rubin LJ; AMBITION Study Group. Initial combination therapy with ambrisentan + tadalafil on pulmonary arterial hypertension–related hospitalization in the AMBITION trial. J Heart Lung Transplant 2019; 38\(2\):194–202.](#)
08. [Coghlan JG, Channick R, Chin K, Di Scala L, Galiè N, Ghofrani HA, Hoeper MM, Lang IM, McLaughlin V, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Tapson VF, Gaine S. Targeting the Prostacyclin Pathway with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension Receiving Double Combination Therapy: Insights from the Randomized Controlled GRIPHON Study// Am J Cardiovasc Drugs.-2018.-Vol.18.-N1.-P.37–47.](#)
09. [Sitbon O, Jaïs X, Savale L, Cottin V et al Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study Eur Resp J 2014; 43: 1691–1697.](#)
10. [Burks M, Stickel S, Galiè N. Pulmonary Arterial Hypertension: Combination Therapy in Practice. Am J Cardiovasc Drugs. 2018; 18\(4\): 249–257.](#)
11. [Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. Eur Respir J 2017; 50: 1602425.](#)
12. [Politi MT, Caruson NA, Lescano J, et al. Switch from bosentan to macitentan in adult outpatients with pulmonary arterial hypertension: a real-world study J Heart Lung Transplant. 2017; 36\(4S\):S166.](#)
13. [Blok IM, van Riel ACMJ, van Dijk APJ et al. From bosentan to macitentan for pulmonary arterial hypertension and adult congenital heart disease: Further improvement? Int J Cardiol 2017; 227: 51–52.](#)
14. [Kurzyrna M., Dabrowski M., Bielecki D., Fijalkowska A., Pruszczyk P., Opolski G., Burakowski J., Florczyk M., Tomkowski W.Z., Wawrzynska L., Szturmowicz M., Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension // Chest. – 2007 – Vol. 131. – N. 4. – P. 977–983.](#)
15. [Горбачевский С. В., Пурсанов М. Г., Шмалыц А. А., Дадабаев Г. М., Нишонов Н. А., Пардаев Д. Б., Хачатурова И. Ю., Алекян Б. Г. Результаты атриосептостомии со стентированием у](#)

[больных с идиопатической и схожими формами легочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2019.-N 2.-С.100–113.](#)

16. [Khan MS, Memon MM, Amin E, Yamani N, Khan SU, Figueredo VM, Deo S, Rich JD, Benza RL, Krasuski RA. Use of Balloon Atrial Septostomy in Patients With Advanced Pulmonary Arterial Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. Chest. 2019; 156\(1\):53–63.](#)
17. [Bartolome S.D., Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation // Heart Fail Rev. – 2016 – Vol. 21. – N. 3. – P. 347–356.](#)
18. [Sonnweber T, Pizzini A, Tancevski I, Löffler-Ragg J, Weiss G. Anaemia, Iron Homeostasis and Pulmonary Hypertension: A Review. Intern Emerg Med. 2020 Feb 10. 2020 Feb 10. doi: 10.1007/s11739-020-02288-1.](#)
19. [Jentzer J C, Mathier, M A. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit. J Intensive Care Med. 2016; 31\(6\):369–385.](#)
20. [Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. Eur Respir J 2019; 53: 1801906.](#)
21. [Gatzoulis M.A., Beghetti M., Landzberg M.J., Galiè N. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease: recent advances and future directions // Int. J. Cardiol. – 2014. – Vol. 177. – N. 2. – P. 340–347.](#)
22. [Diller G-P., Gatzoulis M. A. Pulmonary Vascular Disease in Adults With CHD //Circulation.-2007.-Vol.115.-N8.-P.1039-1050.](#)
23. [Lopes AA, O"Leary PW. Measurement, interpretation and use of haemodynamic parameters in pulmonary hypertension associated with congenital cardiac disease. Cardiol Young 2009; 19\(5\):431–435.](#)
24. [Bruch L, Winkelmann A, Sonntag S, Scherf F, Rux S, Grad MO, Kleber FX. Fenestrated occluders for treatment of ASD in elderly patients with pulmonary hypertension and/or right heart failure. J Interv Cardiol. 2008 Feb; 21\(1\):44–49.](#)
25. [Kretschmar O, Sglimbea A, Corti R, Knirsch W. Shunt reduction with a fenestrated Amplatzer device. Catheter Cardiovasc Interv. 2010; 76\(4\):564–571.](#)
26. [Janjua AM, Saleem K, Khan I, et al. Double flap patch closure of VSD with elevated pulmonary vascular resistance: an experience at AFIC/NIHD. J Coll Physicians Surg Pak. 2011; 21\(4\):197–201.](#)
27. [Talwar S, Keshri VK, Choudhary SK, et al. Unidirectional valved patch closure of ventricular septal defects with severe pulmonary arterial hypertension: hemodynamic outcomes. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014; 148\(6\):2570–2575.](#)
28. [Gatzoulis MA, Beghetti M, Galiè N, Granton J, Berger RM, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M; BREATHE-5 Investigators. Longer-term bosentan therapy improves functional capacity in Eisenmenger syndrome: results of the BREATHE-5 open-label extension study. Int J Cardiol. 2008; 127\(1\):27–32.](#)
29. [Gatzoulis M.A. Landzberg M., Beghetti M. Berger R.M. et al. Evaluation of Macitentan in Patients with Eisenmenger Syndrome: Results from the Randomized, Controlled MAESTRO Study//Circulation.- 2019.- Vol.139.-N1.-P.51–63.](#)

- !30. [Cavagna L., Codullo V., Ghio S., Scire C.A., Guzzafame E., Scelsi L., Rossi S., Montecucco C., Caporali R. Undiagnosed connective tissue diseases. High prevalence in pulmonary arterial hypertension patients. *Medicine*. 2016; 95:39\(e4827\).](#)
- !31. [Ahmed S, Palevsky H. Pulmonary Arterial Hypertension Related to Connective Tissue Disease: A Review. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014; 40\(1\):103–124.](#)
- !32. [Le Pavec J, Humbert M, Mouthon L. Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181\(12\):1285–1293.](#)
- !33. [Cottin V. Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease. *Rev Mal Respir* 2006; 23:13S61–72.](#)
- !34. [Hachulla E, Carpentier P, Gressin V. Risk factors for death and the 3-year survival of patients with systemic sclerosis: the French ItinérAIR-Sclérodemie study. *Rheumatology*. 2009; 48\(3\):304–308.](#)
- !35. [Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma \(PHAROS\): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 2011; 38: 2172–2179.](#)
- !36. [Young, A., Vummidi, D., Visovatti, S., Homer, K., Wilhalme, H., White, E. S., Khanna, D. Prevalence, Treatment and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheumatology*. 2019 doi:10.1002/art.40862.](#)
- !37. [Hsu VM, Chung L, Hummers LK. Development of pulmonary hypertension in a high-risk population with systemic sclerosis in the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma \(PHAROS\) cohort study. *Semin Arthritis Rheum*. 2014; 44\(1\):55–62.](#)
- !38. [Gupta S, Gupta A, Rehman S, Ocak I, Domsic RT, Schneider F, George MP Pulmonary veno-occlusive disease is highly prevalent in scleroderma patients undergoing lung transplantation *ERJ Open Research* 2019 5: 00168–2018.](#)
- !39. [Chung L., Liu J., Parsons L., Hassoun P.M., McGoon M., Badesch D.B., Miller D.P., Nicolls M.R., Zamanian R.T. Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype// *Chest*. – 2010. – Vol. 138. – N.6. – p. 1383–1394.](#)
- !40. [Coghlan J.G., Denton C.P., Grünig E., Bonderman D., Distler O., Khanna D., Müller-Ladner U., Pope J.E., Vonk M.C., Doelberg M., Chadha-Boreham H., Heinzl H., Rosenberg D.M., McLaughlin V.V., Seibold J.R.; DETECT study group. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study // *Ann Rheum. Dis*. – 2014. – Jul. – Vol. 73. – N. 7. – P. 1340–1349.](#)
- !41. [Волков А. В., Мартынюк Т. В. Легочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56\(4\):474–485.](#)
- !42. [Coghlan, J., Denton, C. P. Aggressive combination therapy for treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*, 2018; 3\(1\), 30–38.](#)
- !43. [Gunther S, Jaïs X, Maitre S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheumatol*. 2012; 64:2995–3005.](#)

- !44. [Matthew R. Lammi, Stephen C. Mathai, Lesley Ann Saketkoo, Robyn T. Domsic, Christine Bojanowski, Daniel Furst, Virginia Steen, for the PHAROS Investigators. Association between Initial Oral Therapy and Outcomes in Systemic Sclerosis-related Pulmonary Arterial Hypertension: Observations from PHAROS Arthritis Rheumatol. 2016; 68\(3\): 740–748.](#)
- !45. [Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, Frost AE, Ghofrani HA, Hoeper MM, Kuwana M, McLaughlin VV, Peacock AJ, Simonneau G, Vachiéry JL, Blair C, Gillies H, Miller KL, Harris JHN, Langley J, Rubin LJ; AMBITION investigators. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension \(CTD-PAH\): subgroup analysis from the AMBITION trial// Ann Rheum Dis.-2017.-Vol. 76.-N7.-P.1219–1227.](#)
- !46. [Humbert M, Coghlan JG, Ghofrani H-A, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: results from PATENT-1 and PATENT-2. Ann Rheum Dis. 2017; 76\(2\):422–426.](#)
- !47. [Krowka M.J., Fallon M.B., Kawut S.M., Fuhrmann V., Heimbach J.K., Ramsay M.A., Sitbon O., Sokol R.J. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension // Transplantation. – 2016. – Vol. 100. – N. 7. – P. 1440–1452.](#)
- !48. [Sithamparamanathan S, Nair A, Thirugnanasothy L, Coghlan JG, et al. Survival in portopulmonary hypertension: Outcomes of the United Kingdom National Pulmonary Arterial Hypertension Registry. J Heart Lung Transplant. 2017; 36\(7\):770–779.](#)
- !49. [Gough MS, White RJ. Sildenafil therapy is associated with improved hemodynamics in liver transplantation candidates with pulmonary arterial hypertension. Liver Transpl 2009; 15:30–36.](#)
- !50. [Correale M., Palmiotti G.A., Lo Storto M.M., Montrone D., Foschino Barbaro M.P., Di Biase M., Lacedonia D. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to the future // Eur. J. Clin. Invest. – 2015. – Vol. 45 – N. 5 – P. 515–528.](#)
- !51. [Mermis J, Gu H, Xue B, et al. Hypoxia-inducible factor-1 alpha/platelet derived growth factor axis in HIV-associated pulmonary vascular remodeling. Respir Res 2011; 12:103.](#)
- !52. [Spikes L, Dalvi P, Tawfik O, et al. Enhanced pulmonary arteriopathy in simian immunodeficiency virus-infected macaques exposed to morphine. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:1235–1243.](#)
- !53. [Degano B, Guillaume M, Savale L, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. AIDS 2010; 24:67–75.](#)
- !54. [Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. Chest 2012; 142:448–456.](#)
- !55. [Nunes H, Humbert M, Sitbon O, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:1433–1439.](#)
- !56. [Gunthard HF, Saag MS, Benson CA, et al. Antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection in adults: 2016 Recommendations of the International Antiviral Society-USA Panel. JAMA 2016; 316:191–210.](#)
- !57. [Cicalini S, Chinello P, Grilli E, Petrosillo N. Treatment and outcome of pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients: a review of the literature. Curr HIV Res 2009; 7:589–596.](#)
- !58. [Muirhead GJ, Wulff MB, Fielding A, Kleinermans D, Buss N. Pharmacokinetic interactions between sildenafil and saquinavir/ritonavir. Br J Clin Pharmacol 2000; 50:99–107.](#)

- !59. [Barnett CF, Machado RF. Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2006; 2:411–22.](#)
- !60. [Chinello P, Petrosillo N. Pharmacological treatment of HIV-associated pulmonary hypertension. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 2016, 9:5, 715–725.](#)
- !61. [Ghofrani HA, Friese G, Discher T, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2004; 23:321–326.](#)
- !62. [Kaufmann P, Niglis S, Bruderer S, Segrestaa J, Äänismaa P, Halabi A, Dingemans J. Effect of lopinavir/ritonavir on the pharmacokinetics of selexipag an oral prostacyclin receptor agonist and its active metabolite in healthy subjects *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80\(4\): 670–677.](#)
- !63. [Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170:1212–1217.](#)
- !64. [Degano B, Yaici A, Le Pavec J, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2009; 33:92–98.](#)
- !65. [Montani D, Lau E.M., Dorfmüller P, Girerd B, Jaïs X, Savale L, Perros F, Nossent E, Garcia G, Parent F, Fadel E, Soubrier F, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease // *Eur. Respir. J.* – 2016. – Vol. 47 – N. 5. – P. 1518–1534.](#)
- !66. [McLaughlin V.V., Shah S.J., Souza R., Humbert M. Management of pulmonary arterial hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 65. – P. 18. – P. 1976–1997; Rosenkranz S., Gibbs J.S., Wachter R., De Marco T., Vonk-Noordegraaf A., Vachiéry J.L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension // *Eur. Heart. J.* – 2016. – Vol. 37 – N. 12. – P. 942–954.](#)
- !67. [Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, Palazzini M, Lang I, Guazzi M, Coghlan G, Chazova I, De Marco T. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J*. 2019; 53\(1\). pii: 1801897.](#)
- !68. [Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124 \(2\): 164–174.](#)
- !69. [Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128\(5\): 502–511.](#)
- !70. [Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51\(2\): 1701886.](#)
- !71. [Bermejo J, Yotti R, García-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018; 39\(15\): 1255–1264.](#)
- !72. [Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, Hlavin G, Nierlich P, Taghavi S, Sadushi-Kolici R, Klepetko W, Lang IM. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy// *Thorax*. - 2014.-Vol.69.-N.2-P.116–122.](#)
- !73. [Jenkins D, Madani M, Fadel E, D'Armini AM, Mayer E. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2017; 26\(143\): pii: 160111.](#)
- !74. [Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, Darteville PG, Gan HL, Klepetko W, Lindner J, Mayer E, Madani MM. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac*](#)

- [Cardiovasc Surg. 2016; 152\(3\):669–674.](#)
- !75. [Madani M, Ogo T, Simonneau G. The changing landscape of chronic thromboembolic pulmonary hypertension management. Eur Respir Rev. 2017; 26\(146\). pii: 170105.](#)
- !76. [Kataoka M, Inami T, Kawakami T, Fukuda K, Satoh T. Balloon Pulmonary Angioplasty \(Percutaneous Transluminal Pulmonary Angioplasty\) for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: A Japanese Perspective. JACC Cardiovasc Interv. 2019; 12\(14\):1382–1388.](#)
- !77. [Ghofrani HA, D’Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension// N Engl J Med.- 2013 Vol.369.-N4.-P.319–329.](#)
- !78. [Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K, Nochioka K, Miura Y, Aoki T, Tatebe S, Miyamichi-Yamamoto S, Shimokawa H. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension// Circ J.- 2012.-Vol.76.-N2.-P.485–488.](#)
- !79. [Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease \(ROPAC\) of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2016; 18 \(9\): 1119–28.](#)
- !80. [Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J 2018; 39: 3165–3241.](#)
- !81. [Makino Y, Matsuda Y, Mitani M, et al. Risk factors associated with preterm delivery in women with cardiac disease. J Cardiol 2012; 59: 291–298.](#)
- !82. [Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018, 3 \(155\): 91–134.](#)
- !83. [Pijuan-Domenech A, Galian L, Goya M, Casellas M, Merced C, Ferreira-Gonzalez I, Marsal-Mora JR, Dos-Subira L, Subirana-Domenech MT, Pedrosa V, Baro-Marine F, Manrique S, Casaldaliga-Ferrer J, Tornos P, Cabero L, Garcia-Dorado D. Cardiac complications during pregnancy are better predicted with the modified who risk score. Int J Cardiol 2015; 195:149–154.](#)
- !84. [Vigl M, Kaemmerer M, Niggemeyer E, Nagdyman N, Seifert-Klauss V, Trigas V, Bauer U, Schneider KT, Berger F, Hess J, Kaemmerer H. Sexuality and reproductive health in women with congenital heart disease. Am J Cardiol 2010; 105:538–541.](#)
- !85. [Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? Eur Heart J 2009; 30:256–265.](#)
- !86. [Roos-Hesselink JW, Budts W, Walker F, De Backer JFA, Swan L, Stones W, Kranke P, Sliwa-Hahnle K, Johnson MR. Organisation of care for pregnancy in patients with congenital heart disease. Heart 2017; 103:1854–1859.](#)
- !87. [Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2016; 25: c.431–437.](#)
- !88. [Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. Semin Respir Crit Care Med 2013; 34: c.681–688.](#)
- !89. [Hsu CH, Gomberg-Maitland M, Glassner C, et al. The management of pregnancy and pregnancy-related medical conditions in pulmonary arterial hypertension patients. Int J Clin Pract Suppl 2011; 175: 6–14.](#)

90. [Chandrasekhar S, Cook CR, Collard CD. Cardiac surgery in the parturient. Anesth Analg. 2009; 108: 777–785.](#)
91. [Ireland LD, Gatter M, Chen AY. Medical compared with surgical abortion for effective pregnancy termination in the first trimester. Obstet Gynecol 2015; 126:22–28.](#)
92. [Hemnes A.R., Kiely D.G., Cockrill B.A. et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. Pulm Circ 2015; 5: 435–465.](#)
93. [Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, Montanera WJ, Park AL. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. JAMA 2016; 316:952–961.](#)
94. [Kelaranta A, Kaasalainen T, Seuri R, Toroi P, Kortensniemi M. Fetal radiation dose in computed tomography. Radiat Prot Dosimetry 2015; 165:226–230.](#)
95. [Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. EurRespir J 2012; 40: 881–885.](#)
96. [Treinen KA, Louden C, Dennis MJ, et al. Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. Teratology 1999; 59: c.51–59.](#)
97. [Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium. 2015 RCOG Green-top Guideline No. 37a](#)
98. [Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: A systematic review of safety and efficacy. Blood 2005; 106:401–407.](#)
99. [Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. J Res Med Sci 2013; 18: c.73–76.](#)
100. [Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. Int J Obstet Anesth 2009; 18: 156–164.](#)
101. [Hoepfer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiology 2013; 24:62\(25 Suppl\): D42–50.](#)
102. [Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. Chest 2013; 143:1330–1336.](#)
103. [Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases. Anesthesiology 2005; 102: c.1133–1137.](#)
104. [Баутин А. Е., Якубов А. В., Коконина Ю. А., Ильин А. Б., Ли О. А., Иртюга О. Б., Мазурок В. А., Зазерская И. Е., Моисеева О. М. Анестезиологическое обеспечение и интенсивная терапия в периоперационном периоде абдоминального родоразрешения у беременных с легочной артериальной гипертензией. Анестезиология и реаниматология 2016; № 6: 455–461.](#)
105. [Hill W., Holy R., Traiger G. EXPRESS: Intimacy, Contraception, and Pregnancy Prevention in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Are We Counseling Our Patients? Pulm Circ. 2018 Jun 12.](#)
106. [Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, et al. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension. J Fam PlannReprod Health Care 2006; 32:75–81.](#)
107. [Lidegaard O, Lokkegaard E, Jensen A, Skovlund CW, Keiding N. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. N Engl J Med 2012; 366:2257–2266.](#)
108. [Lidegaard O, Lokkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: National follow-up study. BMJ 2009; 339:b2890.](#)

309. [Mantha S, Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin-only contraception: a meta-analysis. *BMJ* 2012; 345: e4944.](#)
310. [Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintao MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silvade-Sa MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007; 22:2196–2201.](#)
311. [Roos-Hesselink JW, Cornette J, Sliwa K, Pieper PG, Veldtman GR, Johnson MR. Contraception and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2015; 36:1728–1734.](#)
312. [Cheng L, Che Y, Gulmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8:CD001324.](#)
313. [Vasilakis C, Jick SS, Jick H. The risk of venous thromboembolism in users of postcoital contraceptive pills. *Contraception* 1999; 59:79–83.](#)
314. [Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:1–14.](#)
315. [Jesam C, Cochon L, Salvatierra AM, Williams A, Kapp N, Levy-Gompel D, Brache V. A prospective, open-label, multicenter study to assess the pharmacodynamics and safety of repeated use of 30 mg ulipristal acetate. *Contraception* 2016; 93:310–316.](#)
316. [Nickel N, Golpon H, Greer M et al. AI The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012; 39:589–596.](#)
317. [Barst RJ, Chung L, Zamanian RT et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* 2013; 144:160–168.](#)
318. [Bustamante-Labarta M, Perrone S, De La Fuente RL, Stutzbach P, De La Hoz RP, Torino A, Favalaro R. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15:1160–1164.](#)
319. [Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, Chamara E, Corretti MC, Champion HC, Abraham TP, Girgis RE, Hassoun PM. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:1034–1041.](#)
320. [Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 943–953.](#)
321. [Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64:41–51.](#)
322. [Grünig E, Peacock AJ. Imaging the heart in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir Rev*. 2015;24\(138\):653-64. Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, Kritharides L, Marwick TH. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9\(6\):733–746.](#)
323. [Wright LM, Dwyer N, Celermajer D, Kritharides L, Marwick TH. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016; 9\(6\):733–746.](#)
324. [Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W., Ralph D., Caldwell E.J., Williams W., Ettinger N.A., Hill N.S., Summer W.R., de Boisblanc B., Schwartz T., Koch G., Clayton L.M., Jöbsis M.M.,](#)

- [Crow J.W., Long W. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2002; 39\(7\):1214–1219.](#)
25. [Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P., McGoon M.D., Hsiao J.F., Maalouf J.F., Ammash N.M., McCully R.B., Miller F.A., Pellikka P.A., Oh J.K., Kane G.C. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. Chest. 2011; 139\(6\):1299–1309.](#)
26. [Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir Rev. 2013; 22\(130\):526–534.](#)
27. [Baggen VJ, Leiner T, Post MC, van Dijk AP, Roos-Hesselink JW, Boersma E, Habets J, Sieswerda GT. Cardiac magnetic resonance findings predicting mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2016; 26\(11\):3771–3780.](#)
28. [Kang K., Chang H., Kim Y., Choi B., Lee H., Yang W., et al. Cardiac magnetic resonance imaging-derived pulmonary artery distensibility index correlates with pulmonary artery stiffness and predicts functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension. Circ J. 2011; 75: 2244–2251](#)
29. [van Wolferen SA, Marcus JT, Boonstra A, Marques KMJ, Bronzwaer JGF, Spreeuwenberg MD, Postmus PE, Vonk-Noordegraaf A. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J 2007; 28:1250–1257.](#)
30. [Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circ Cardiovasc Imaging 2014; 7:100–106.](#)
31. [Farber HW, Miller DP, McGoon MD, Frost AE, Benton WW, Benza RL. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. J Heart Lung Transplant 2015; 34\(3\): 362–368.](#)
32. [Paciocco G, Martinez F, Bossone E, Pielsticker E, Gillespie B, Rubenfire M. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. Eur Respir J 2001; 17:647–652.](#)
33. [Wensel R, Opitz CF, Anker SD, Winkler J, Hoffken G, Kleber FX, Sharma R, Hummel M, Hetzer R, Ewert R. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. Circulation 2002; 106:319–324.](#)
34. [Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, Opitz CF, Bruch L, Halank M, Winkler J, Seyfarth HJ, Glaser S, Blumberg F, Obst A, Dandel M, Hetzer R, Ewert R. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. Int J Cardiol 2013; 167:1193–1198.106.](#)
35. [Blumberg FC, Arzt M, Lange T, Schroll S, Pfeifer M, Wensel R. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. Eur J Heart Fail 2013; 15:771–775.](#)
36. [Diller GP, Dimopoulos K, Okonko D, Li W, Babu-Narayan SV, Broberg CS, Johansson B, Bouzas B, Mullen MJ, Poole-Wilson PA, Francis DP, Gatzoulis MA. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. Circulation 2005; 112:828–835.](#)

37. [Arena R, Lavie CJ, Milani RV, Myers J, Guazzi M. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. J Heart Lung Transplant 2010; 29:159–173.](#)
38. [Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, Garcia G, Grünig E, Howard L, Humbert M, Lau E, Laveneziana P, Lewis GD, Naeije R, Peacock A, Rosenkranz S, Saggar R, Ulrich S, Vizza D, Vonk Noordegraaf A, Olschewski H. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. Eur Respir J. 2017 Nov 22; 50\(5\).](#)
39. [Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk M.C., Boonstra A., Westerhof N., Bogaard H.J. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. PLoS One. 2013; 8\(9\):e72013.](#)
40. [Anwar A, Ruffenach G, Mahajan A, Eghbali M, Umar S. Novel biomarkers for pulmonary arterial hypertension. Respir Res. 2016; 17\(1\):88.](#)
41. [Rosenthal JL, Jacob MS. Biomarkers in pulmonary arterial hypertension. Curr Heart Fail Rep. 2014 Dec; 11\(4\):477–484.](#)
42. [Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. Chest. 2007; 131\(2\):402–409.](#)
43. [Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology \(ESC\). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association \(HFA\) of the ESC. Eur J Heart Fail. 2016; 18\(8\):891–975.](#)
44. [Nathan SD, Behr J, Collard HR, Cottin V, Hoeper MM, Martinez FJ, Corte TJ, Keogh AM, Leuchte H, Mogulkoc N, Ulrich S, Wuyts WA, Yao Z, Boateng F, Wells AU. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension \(RISE-IIP\): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. Lancet Respir Med. 2019; 7\(9\):780–790.](#)
45. Юдкина Н. Н., Николаева Е. В., Мартынюк Т. В., Волков А. В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с легочной артериальной гипертензией. Кардиологический вестник. Том XII. №4. С. 66–75.
46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2019 Aug 31. pii: ehz425.
47. Казымлы А.В., Рыжков А.В., Симакова М.А. и др. Значение двухмерной эхокардиографии в оценке степени тяжести пациентов с легочной гипертензией Кардиология. 2016. Т. 56. No 1. С. 25-30.
48. Daliento L., Somerville J., Presbitero P. et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. Eur Heart J. 1998; 19(12):1845–1855.
49. Provencher S, Chemla D, Herve P, Sitbon O, Humbert M, Simonneau G. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2006; 27:114–120.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. Авдеев Сергей Николаевич (Москва). Российское респираторное общество
2. Барбараш Ольга Леонидовна (Кемерово). Российское кардиологическое общество
3. Баутин Андрей Евгеньевич (Санкт-Петербург). Федерация анестезиологов и реаниматологов России
4. Волков Александр Витальевич (Москва). Ассоциация ревматологов России
5. Веселова Татьяна Николаевна (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
6. Галявич Альберт Сарварович (Казань). Российское кардиологическое общество
7. Гончарова Наталья Сергеевна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
8. Горбачевский Сергей Валерьевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
9. Данилов Николай Михайлович (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
10. Еременко Александр Анатольевич (Москва). Федерация анестезиологов и реаниматологов России
11. Мартынюк Тамила Витальевна (Москва). Российское кардиологическое общество
12. Моисеева Ольга Михайловна (Санкт-Петербург) Российское кардиологическое общество
13. Саидова Марина Абдулатиповна (Москва). Российское кардиологическое общество
14. Сергиенко Владимир Борисович (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
15. Симакова Мария Александровна (Санкт-Петербург). Российское кардиологическое общество
16. Стукалова Ольга Владимировна (Москва). Национальный конгресс лучевых диагностов
17. Чазова Ирина Евгеньевна (Москва). Российское кардиологическое общество
18. Чернявский Александр Михайлович (Новосибирск). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
19. Шалаев Сергей Васильевич (Тюмень). Российское кардиологическое общество
20. Шмальц Антон Алексеевич (Москва). Ассоциация сердечно-сосудистых хирургов России
21. Царева Наталья Анатольевна (Москва). Российское респираторное общество

Члены рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов. В случае сообщения о наличии конфликта интересов, член(ы) рабочей группы был(и) исключен(ы) из обсуждения разделов, связанных с областью конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Вследствие того, что члены Российского кардиологического общества входят в состав Европейского общества кардиологов и также являются его членами, все рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) формируются с участием российских экспертов, которые являются соавторами европейских рекомендаций. Таким образом, существующие рекомендации ЕОК отражают общее мнение ведущих российских и европейских кардиологов. В связи с этим формирование Национальных рекомендаций проводилось на основе рекомендаций ЕОК, с учетом национальной специфики, особенностей обследования, лечения, доступности медицинской помощи. По этой причине в тексте настоящих клинических рекомендаций, одновременно использованы две шкалы оценки достоверности доказательств тезисов рекомендаций: уровни достоверности доказательств ЕОК с УУР и УДД. Добавлены классы рекомендаций ЕОК, позволяющие оценить необходимость выполнения тезиса рекомендаций (Таблицы 20, 21, 22, 23, 24).

Таблица 20. Классы показаний согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)

Класс рекомендаций ЕОК	Определение	Предлагаемая формулировка
I	Доказано или общепризнано, что диагностическая процедура, вмешательство/ лечение являются эффективными и полезными	Рекомендовано/ показано
II	Противоречивые данные и/или мнения об эффективности/ пользе диагностической процедуры, вмешательства, лечения. Большинство данных/мнений в пользу эффективности/ пользы диагностической процедуры, вмешательства, лечения. Эффективность/польза диагностической процедуры, вмешательства, лечения установлены менее убедительно	Целесообразно применять
IIa		Можно применять
IIb		
III	Данные или единое мнение, что диагностическая процедура, вмешательство, лечение бесполезны/неэффективны, а в ряде случаев могут приносить вред.	Не Рекомендуется применять

Таблица 21. Уровни достоверности доказательств согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (ЕОК)

	Уровни достоверности доказательств ЕОК
A	Данные многочисленных рандомизированных клинических исследований или метаанализов
B	Данные получены по результатам одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований
C	Согласованное мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Таблица 22. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением метаанализа
2	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные

	клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением метаанализа
3	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

Таблица 23. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УДД	Расшифровка
1	Систематический обзор РКИ с применением метаанализа
2	Отдельные РКИ и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением РКИ, с применением метаанализа
3	Нерандомизированные сравнительные исследования, в т. ч. когортные исследования
4	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследования «случай-контроль»
5	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

Таблица 24. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций (УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных вмешательств)

УУР	Расшифровка
A	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
B	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
C	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Врач-кардиолог
2. Врач-пульмонолог
3. Врач-ревматолог
4. Врач анестезиолог-реаниматолог
5. Врач -сердечно-сосудистый хирург
6. Врач лучевой диагностики
7. Врач общей практики

Порядок обновления клинических рекомендаций

Механизм обновления клинических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года, а также при появлении новых данных с

позиции доказательной медицины по вопросам диагностики, лечения, профилактики и реабилитации конкретных заболеваний, наличии обоснованных дополнений/замечаний к ранее утверждённому КР, но не чаще 1 раза в 6 месяцев.

Приложение А3. Связанные документы

Таблица 10. Стартовые и максимальные целевые дозировки блокаторов «медленных» кальциевых каналов, применяемых у пациентов с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств, II-III ФК (ВОЗ), имеющих положительный вазореактивный тест (адаптировано из Galie N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines) [6]

Препарат	Стартовая доза	Максимальная суточная дозировка
Нифедипин**	30 мг x 2 раза в день	120–240 мг
Амлодипин**	2,5 мг x 1 раз в день	20 мг
Дилтиазем**	60 мг x 3 раза в день	240–720 мг

Таблица 11. Сравнительная фармакодинамика и фармакокинетика ЭРА и нежелательные явления, связанные с их приемом (адаптировано из Aversa M, et al., 2015)

	Бозентан**	Амбризентан**	Мацитентан**
Абсорбция (биодоступность)	50%	80%	Биодоступность неизвестна
Пик концентрации, ч	3–5	2	8
Распределение (связывание с белками), %	98	99	> 99
Метаболизм	CYP 3A4, CYP 2C19	Глюкоронизация. Окисление через CYP3A4, CYP 2C19	CYP 3A4, CYP 2C19
Активные метаболиты	Есть	Нет	Есть
Элиминация	Печеночная	Почечная	Почечная, печеночная
Период полувыведения, ч	5–8	13,6–16,5	16
Повышение АЛТ или АСТ > 3 верхних границ нормы, %	10	2,3	3,4
Периферические отеки, %	16,7	28,4	18,2
Снижение уровня гемоглобина, %	15	10	13,2

Таблица 13. Рекомендации по эффективности последовательной комбинированной лекарственной терапии для легочной артериальной гипертензии (группа 1) в соответствии с функциональным классом Всемирной организации здравоохранения (адаптировано из Galie N., et al. 2015 ESC/ERS Guidelines) [6]

Терапия	Рекомендации					
	ФК II ВОЗ		ФК III ВОЗ		ФК IV ВОЗ	
	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД	ЕОК	УУР УДД
Мацитентан** в дополнение к силденафилу	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Риоцигуат** в дополнение к бозентану**	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Селексипаг в дополнение к ЭРА и/или силденафила	IB	A2	IB	A2	IIaC	B2
Илопрост ингаляционный в дополнение к бозентану**	IIbB	B3	IIbB	B3	IIbC	C3

Амбризентан** в дополнение к силденафилу	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Бозентан** в дополнение к силденафилу	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Силденафил в дополнение к бозентану**	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Другие двойные комбинации	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Другие тройные комбинации	IIbC	C3	IIbC	C3	IIbC	C3
Риоцигуат** в дополнение к силденафилу	IIIb	A2	IIIb	A2	IIIb	A2

Таблица 16. Анализ клинических исследований, посвященных оценке эффективности и безопасности применения специфической терапии легочной артериальной гипертензии у пациентов с легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца

Исследование	Препарат	Количество пациентов	Эффект
REACH-1	Бозентан**	n = 174 СНнФВ ЛЖ	Прекращено досрочно. Увеличивает задержку жидкости
ENABLE	Бозентан**	n = 1613 СНнФВ ЛЖ	↑ частоту госпитализаций, повышает трансаминазы, прекращено досрочно
RELAX	Силденафил	n = 216 ФВ > 50% ДЗЛА > 20 мм рт. ст.	Улучшает физическую работоспособность (ТШХ, пик VO ₂) и качество жизни
Guazzi M., 2011	Силденафил	n = 44 ФВ > 50% ДЗЛА > 20 мм рт. ст.	↓ДЛА, ↑ функцию ПЖ и ЛЖ, положительно влияет на водный обмен
LEPHT	Риоцигуат**	n = 201 СНнФВ ЛЖ	Хотя ↓ среднее ДЛА недостоверно (p = 0,1), сердечный индекс и ударный объем ↑

Примечание: СНнФВ ЛЖ – сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса левого желудочка; ФВ – фракция выброса; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; ДЗЛА – давление заклинивания легочных капилляров; ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; ДЛА – давление в легочной артерии; пик VO₂ – пиковое потребление кислорода; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек.

Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

Приложение Б1. Алгоритм действий врача при обследовании пациента с легочной гипертензией

Таблица 4. Распределение лекарственных препаратов и токсинов в зависимости от степени риска развития легочной артериальной гипертензии [6, 11]

Определенный	Вероятный
<ul style="list-style-type: none">АминорексФенфлюрамин ДексфенфлюраминТоксическое рапсовое маслоБенфлюорексДазатинибМетамфетамины	<ul style="list-style-type: none">КокаинФенилпропаноламинЗверобоя продырявленного траваАмфетаминоподобные препаратыИнтерферон альфа-2b и Интерферон бета-1aАлкилирующие препаратыБозутинибПротивовирусные препараты прямого действияИндирубин

Таблица 5. Определение вероятности легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии [6, 43]

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

Таблица 6. Дополнительные эхокардиографические признаки, повышающие уровень вероятности легочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации [6, 43]

Желудочки	Легочная артерия	Нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение диаметров правого/левого желудочков на уровне базальных сегментов > 1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка < 105 м/с и/или среднесистолическое прикрытие	Диаметр НПВ > 21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (< 50% с резким вдохом носом или < 20% на фоне спокойного дыхания)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка > 1,1 в систолу и/или диастолу)	Скорость ранней диастолической пульмональной регургитации > 2,2 м/с	Площадь правого предсердия > 18 см ² (измерение в конце систолы)
	Диаметр легочной артерии > 25 мм	

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛА – легочная артерия; НПВ – нижняя полая вена; ПП – правое предсердие. ИЭ – индекс эксцентричности; АТ ВПЖ – систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка.

Таблица 7. Алгоритм диагностики в зависимости от вероятности легочной гипертензии по данным эхокардиографии у пациентов с клиническими симптомами при наличии или отсутствии факторов риска легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [6, 43, 65–67]

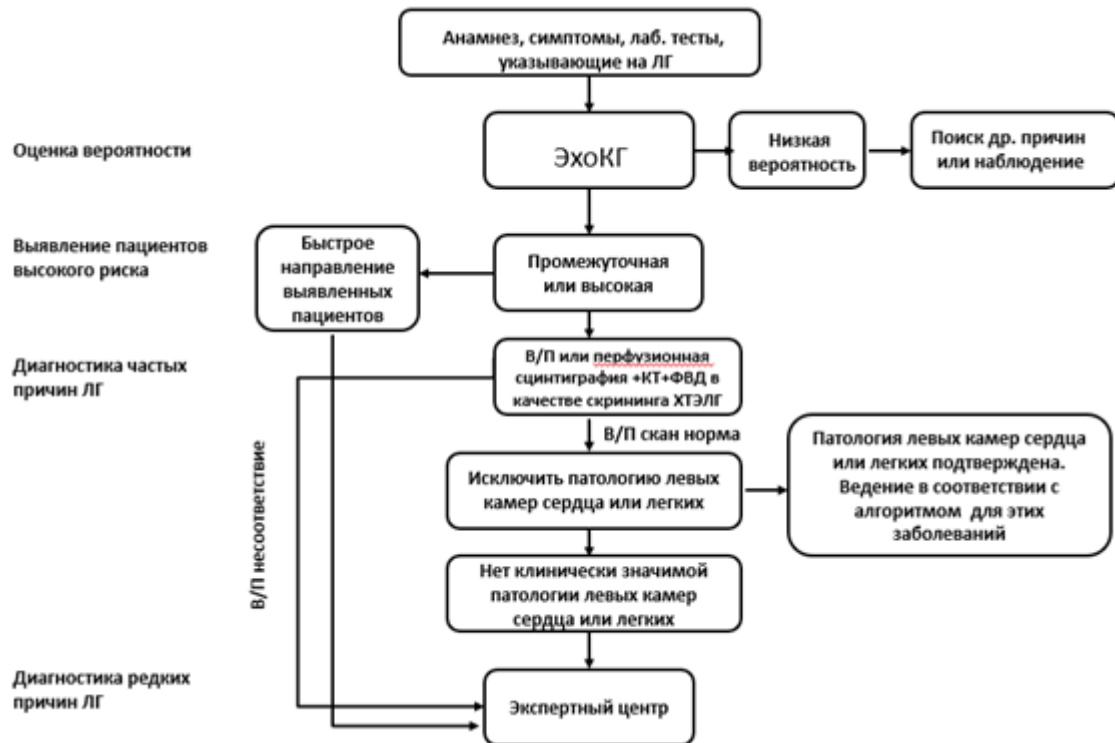
Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	При факторов риска отсутствия ЛАГ/ХТЭЛГ	УУР УДД	ЕОК	При факторов риска наличия ЛАГ/ХТЭЛГ	УУР УДД	ЕОК
Низкая	Рассмотреть альтернативный диагноз	В3	IIa-C	Рекомендовать ЭхоКГ-контроль	В3	IIa-C
Средняя	Рассмотреть альтернативный диагноз и ЭхоКГ-контроль	В3	IIa-C	Рекомендовать дообследование, включая ЧВКС	В2	IIa-B
	Возможно рассмотреть дообследование	С5	IIb-C		В2	IIa-B
Высокая	Дообследование, включая ЧВКС	A2	I-C	Рекомендовать дообследование, включая ЧВКС	A2	I-C

Таблица 8. Основные формулы для расчета гемодинамических показателей

Показатель	Формула
Среднее ДЛА, мм рт. ст.	$(\text{СДЛА} + 2 \cdot \text{ДДЛА}) / 3$
Сердечный индекс (СИ), л/мин/м ²	МОК/площадь поверхности тела
ЛСС, ед. Вуда	$(\text{сред. ДЛА} - \text{ДЗЛА}) / \text{МОК}$
ТПГ, мм рт. ст.	сред. ДЛА - ДЗЛА
ДПГ, мм рт. ст.	ДДЛА - ДЗЛА

Примечание: ДЛА – давление в легочной артерии; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ДДЛА – диастолическое давление в легочной артерии; МОК – минутный объем кровообращения; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ДЗЛА – давление заклинивания.

Рисунок 1. Диагностика легочной гипертензии и ее причин: первичное обследование пациентов с исключением частых причин и их маршрутизация в зависимости от вероятности наличия легочной артериальной гипертензии или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (адаптировано из Frost A, et al. Eur Respir J. 2019; 53(1). pii: 1801904) [43].



Примечание: Вентиляционно-перфузионная (В/П) сцинтиграфия легких в качестве скринингового метода может быть заменена на перфузионную сцинтиграфию легких в сочетании с рентгенографией грудной клетки или КТ органов грудной клетки в сочетании с комплексной оценкой функции внешнего дыхания. При отсутствии возможности выполнения перфузионной сцинтиграфии легких может быть выполнена МСКТ-ангиопульмонография.

Таблица 14. Критерии диагностики легочной артериальной гипертензии и веноокклюзионной болезни (адаптировано из Montani D. et al., 2016)

	Легочная артериальная гипертензия	Веноокклюзионная болезнь легких
Генетика		
Кандидатные гены	<i>BMPR2, ALK1, ENG, SMAD9, CAV1, KCNK 3</i>	<i>EIF2AK4</i>
Тип наследования	Аутосомно-доминантный	Аутосомно-рецессивный
Эпидемиология		
Распространенность	15 случаев на 1 млн населения	1–2 случая на 1 млн населения
Пол	Женщины преобладают	Нет преобладания
Курение	Возможная ассоциация	Чаще чем при ЛАГ
Профессиональные вредности	Отсутствуют	Органические растворители
Факторы риска		
Лекарства и токсины	Препараты для лечения ожирения центрального действия, дазатиниб, интерферон	Алкилирующие цитостатики
Ассоциированные состояния	СЗСТ, ВПС, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия	СЗСТ, в основном ССД
Симптомы		

Кровохарканье	Возможно	Возможно
Хрипы	Отсутствуют	Редко, при развитии отека легких
Плевральный выпот	Возможен	Возможен
Чрезвенозная катетеризация сердца		
Среднее ДЛА, ДЗЛА, ЛСС	↑ среднего ДЛА, нормальное ДЗЛА, ↑ ЛСС	↑ среднего ДЛА, нормальное ДЗЛА, ↑ ЛСС
Острый вазореактивный тест	Положительный у 10% пациентов с идиопатической ЛАГ	~10% (не служит основанием для назначения БКК)
Функция внешнего дыхания		
ОФВ1, ФЖЕЛ, ОЕЛ	Норма или незначительно снижены	Норма или незначительно снижены
DLCO	Норма или незначительно снижена	Резко снижена
РаО ₂ в покое	Норма или незначительно снижена	Часто резко снижена
Десатурация при ФН	Часто присутствует	Часто резко снижена
Визуализирующие методы		
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Обычно паренхима легких не изменена	Центрлобулярное «матовое стекло», утолщение междольковых перегородок, увеличение лимфатических узлов средостения
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной	Обычно норма	Обычно норма
Бронхоскопия		
БАЛ	Норма	Признаки скрытого легочного кровотечения
Лечение		
Таргетная ЛАГ-терапия	Рандомизированные клинические исследования подтверждают эффективность в отношении гемодинамических показателей, физической работоспособности, выживаемости	Риск развития отека легких. Противоречивые данные немногочисленных наблюдений

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ВПС – врожденные пороки сердца; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ДЗЛА – давление заклинивания легочных капилляров; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; ОФВ1 – объем форсированного выдоха; ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких; ОЕЛ – общая емкость легких; DLCO – диффузионная способность легких по оксиду углерода; раО₂ – парциальное давление кислорода; ФН – физическая нагрузка; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; V/Q – вентиляционно-перфузионная; БАЛ – бронхоальвеолярный лаваж.

Таблица 15. Дифференциальная диагностика между легочной гипертензией, ассоциированной с патологией левых камер сердца, и легочной артериальной гипертензией (адаптировано из McLaughlin V.V., et al., 2016)

	Предполагаемая легочная артериальная гипертензия	Предполагаемая легочная гипертензия, ассоциированная с патологией левых
--	---	--

		камер сердца
Клинические признаки	Моложе, семейный анамнез, факторы риска, ассоциированные заболевания (СЗСТ, ВПС, ВИЧ и др.)	Старше, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ИБС, индекс массы тела $> 30\text{кг/м}^2$, клиническая картина застойной сердечной недостаточности, сердечная астма/отек легких в анамнезе, ортопноэ
ЭКГ	Поворот электрической оси вправо, гипертрофия ПЖ	Поворот электрической оси влево, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий
Эхокардиография		
Правый желудочек	Увеличен	Может быть увеличен
Левое предсердие	Норма	Увеличено
Соотношение правого и левого предсердий	Правое предсердие больше левого предсердия	Правое предсердие меньше левого предсердия
Межжелудочковая перегородка	Прогиб влево	Прогиб вправо
Трансмитральный кровоток, соотношение E/A	≤ 1	> 1
Допплерограмма латерального сегмента фиброзного кольца митрального клапана E/Em	< 8	> 10
Рентгенограмма органов грудной клетки	Увеличение правых камер, расширена легочная артерия, обеднение легочного кровотока на периферии	Застойные изменения в легких, линии Керли, плевральный выпот, увеличение левых камер сердца
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких	Норма или легкие обструктивные нарушения, ДЛСО – норма или легко снижена, капиллярное $p\text{CO}_2 \leq 36$ мм рт. ст.	Норма или легкие обструктивные нарушения, ДЛСО – норма, капиллярное $p\text{CO}_2 > 36$ мм рт. ст.
Биомаркеры	BNP/NT-proBNP повышен	BNP/NT-proBNP повышен
Эргоспирометрия	Низкий PetCO_2 , снижается при ФН. Высокий Ve/VCO_2 , повышается при ФН	PetCO_2 – норма или слегка снижен, не снижается при ФН, Ve/VCO_2 , не повышается при ФН
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Используется для исключения ЛГ группы 3 и 4	Используется для исключения ЛГ группы 3 и 4
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной	Используется для исключения ХТЭЛГ	Используется для исключения ХТЭЛГ
Чрезвенозная катетеризация сердца	ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС > 3 ед. Вуда, ДПГ > 7 мм рт. ст.	ДЗЛА > 15 мм рт. ст., ДПГ < 5 мм рт. ст., но может быть и > 7 мм рт. ст.

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СЗСТ – системные заболевания соединительной ткани; ВПС – врожденные пороки сердца; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ИМТ – индекс массы тела; СН – сердечная недостаточность; ЭКГ – электрокардиограмма; ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ДЛСО – диффузионная способность легких по оксиду углерода; $p\text{CO}_2$ – парциальное давление двуокси углерода; BNP/NT-proBNP – натрийуретический пептид и N-концевой натрийуретический пропептид; PetCO_2 – парциальное давление углекислого газа в конце выдоха; Ve/VCO_2 пик – вентиляторный эквивалент двуокси углерода; МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография; V/Q – вентиляционно-перфузионная; ДЗЛА – давление заклинивания легочных капилляров; ЛСС – легочно-сосудистое сопротивление; ДПГ – диастолический пульмональный градиент.

Таблица 17. Алгоритм динамического наблюдения пациентов с легочной артериальной гипертензией (адаптировано по материалам 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension, 2018) [6]

	Исходно	Каждые 3-6 месяцев	Каждые 6-12 месяцев	Через 3-4 месяца после изменения терапии	В случае ухудшения
Клиническая оценка и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
ТШХ / шкала Борга	+	+	+	+	+
Пульсоксиметрия	+	+	+	+	+
Эргоспирометрия	+		+		+*
Эхокардиография	+		+	+	+
Стандартное лабораторное обследование	+	+	+	+	+
BNP/NT-proBNP	+	+	+	+	+
Чрезвенозная катетеризация сердца	+		+*	+*	+*

Примечание: * – рекомендуется рассмотреть возможность.

Рисунок 3. Алгоритм обследования больного с подозрением на хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию и хроническую тромбоэмболическую болезнь (адаптировано из Wilkens H, et al., 2018) [33]

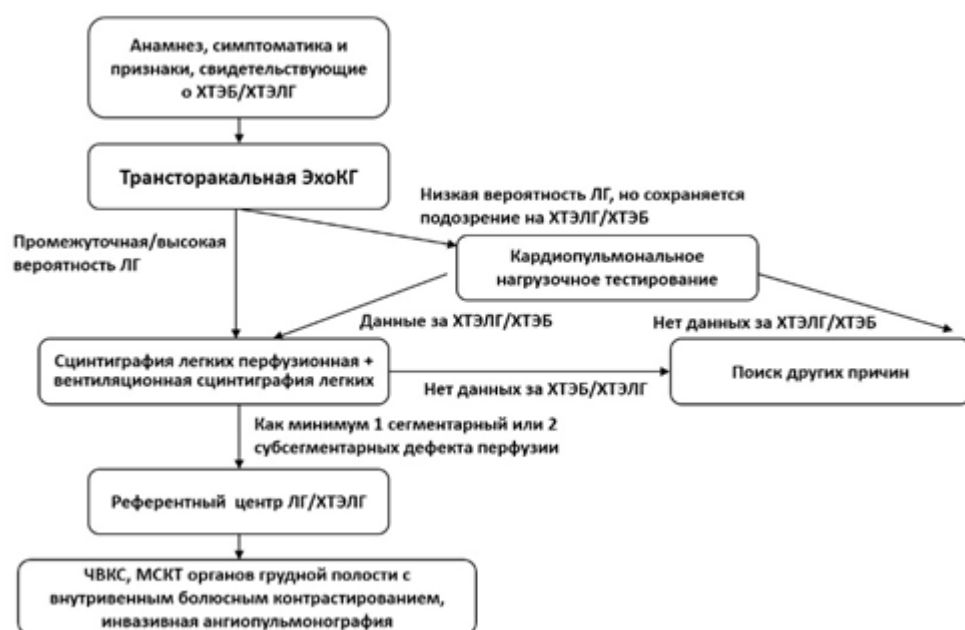


Таблица 18. Выполнение стандарта обследования в зависимости от уровня медицинского учреждения

Наименование медицинской услуги	Уровень МСП	Уровень медицинской организации

Регистрация электрокардиограммы	Первичная	Региональный
Холтеровское мониторирование ЭКГ	Первичная	Региональный
Прицельная рентгенография органов грудной клетки	Первичная	Региональный
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (комплексное)	Первичная	Региональный
Эхокардиография	Первичная/ специализированная	Региональный
Эхокардиография чреспищеводная	Специализированная	Региональный
МСКТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием	Специализированная	Региональный
Сцинтиграфия легких перфузионная	Специализированная	Региональный/ экспертный центр
Сцинтиграфия легких перфузионная в сочетании со сцинтиграфией легких вентиляционной	Специализированная	Экспертный центр
Коронарография (при наличии показаний)	Специализированная	Региональный
Ангиопульмонография	Специализированная	Региональный/ экспертный центр
Стандартное лабораторное обследование	Первичная	Региональный
Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, Определение антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови	Первичная + специализированная	Региональный
Иммунологические тесты	Специализированная	Региональный
Генетическое обследование	Специализированная	Экспертный центр
N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)	Специализированная	Региональный
Исследование неспровоцированных дыхательных объемов и потоков, исследование диффузионной способности легких	Специализированная	Экспертный центр
Полисомнографическое исследование	Специализированная	Экспертный центр
Бронхоскопия с цитологическим исследованием лаважной жидкости	Специализированная	Региональный/ экспертный центр
Магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов	Специализированная	Экспертный центр
Чрезвенозная катетеризация сердца	Специализированная	Экспертный центр
Эргоспирометрия	Специализированная	Экспертный центр
Родоразрешение	Специализированная	Экспертный центр
Хирургические вмешательства	Специализированная	Экспертный центр

Приложение Б2. Алгоритм действий врача при определении тактики лечения пациента с легочной артериальной гипертензией

Рисунок 2. Алгоритм выбора оптимальной тактики лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией [10]

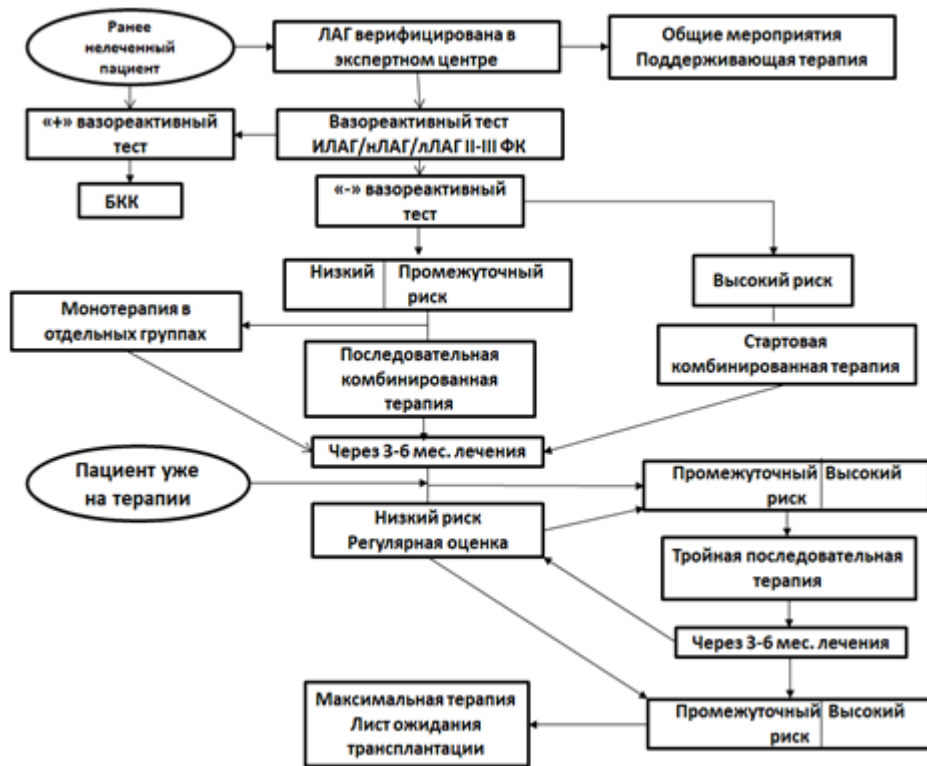
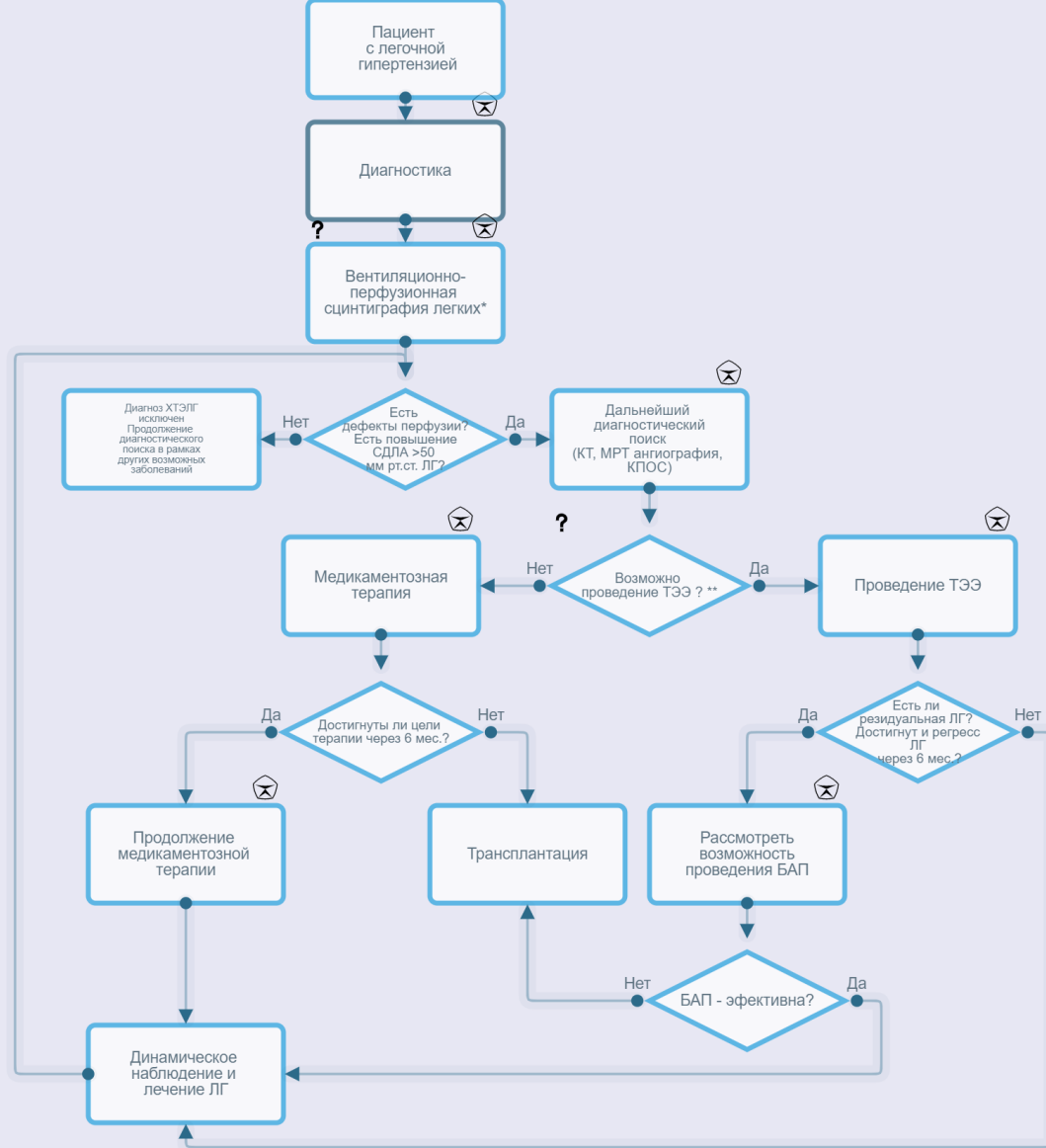


Рисунок 4. Алгоритм лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (адаптировано из Galie N. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines) [6]



Алгоритма ведения пациента с ХТЭЛГ



Приложение В. Информация для пациентов

Легочная гипертензия – это состояние, при котором происходит повышение давления в сосудах легких в результате разнообразных причин и заболеваний. Наиболее часто легочная гипертензия (ЛГ) развивается на фоне исходно существующих заболеваний сердца, легких, тромботических состояний и системных заболеваний соединительной ткани. Более редкими причинами для возникновения ЛГ являются хронические заболевания печени и ВИЧ-инфекция. Однако бывают ситуации, когда не удается обнаружить причину ЛГ, и в таком случае ЛГ называют идиопатической легочной артериальной гипертензией (ЛАГ).

Симптоматика ЛГ неспецифична и обычно характеризуется одышкой при физических нагрузках, которая прогрессирует со временем; общей слабостью, сердцебиением. Боли в грудной клетке, головокружения и синкопальные состояния при физической нагрузке являются крайне неблагоприятными симптомами. А появление отеков нижних конечностей, увеличение в объеме живота, набухание и пульсация вен шеи являются признаками тяжелой недостаточности правых камер сердца и свидетельствуют о далеко зашедшей стадии заболевания.

ЛАГ встречается у людей всех возрастов, рас, как у мужчин, так и у женщин. Врачи разных специальностей могут диагностировать и лечить ЛГ. Объем исследований, выполняемый при ЛГ, достаточно большой и включает в себя прежде всего эхокардиографию, исследование функции легких, компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием, ультразвуковое исследование брюшной полости и выполнение разнообразных исследований крови. Выявление причины ЛГ может потребовать консультации пульмонолога, ревматолога, инфекциониста. Однако наибольший опыт в ведении пациентов с ЛГ, прежде всего, имеют врачи-кардиологи, в особенности работающие в специализированных центрах, где существует возможность выполнения зондирования камер сердца – исследования, без которого невозможно поставить окончательный диагноз и определить тактику ведения больного с ЛГ.

Принципиально выделяют три варианта ЛГ с различными цифрами давления в камерах сердца и легочной артерии: прекапиллярная (артериальная), посткапиллярная (венозная) и смешанная (артериальная + венозная) легочная гипертензия. Охарактеризовать гемодинамический вариант возможно только во время проведения инвазивного метода исследования – зондирования камер сердца. Данное исследование является принципиальным как для верификации самого диагноза ЛГ, установления его типа, так и для определения возможности назначения блокаторов «медленных» кальциевых каналов или специфических ангипертензивных препаратов для лечения ЛАГ. Наличие венозной (посткапиллярной) легочной гипертензии является противопоказанием для назначения специфических ангипертензивных препаратов для лечения ЛАГ, поскольку ассоциировано с увеличением госпитализаций с нарастанием признаков сердечной недостаточности и смертности.

ЛАГ, в зависимости от этиологии, может возникать в различном возрасте и развиваться с различной скоростью: как постепенно, на фоне предсуществующего заболевания (врожденного порока сердца, склеродермии, патологии легких и т. д.), так и достаточно стремительно у пациента без видимых причин, как это происходит в случае с идиопатической ЛАГ.

Учитывая, что одышка при физической нагрузке является одним из основных симптомов легочной гипертензии, пациенту с ЛГ потребуется пересмотреть ежедневную физическую активность. Большинство пациентов, живущих с легочной гипертензией, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Следует определить приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет сконцентрироваться на важных делах. Цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения – достаточным. Заблаговременное планирование поездок и достаточное время позволят не торопиться и не усугублять симптомы ЛГ. Большинству пациентов со временем приходится оставить ранее выполняемую работу и искать новую, более легкую.

В настоящее время не установлено, как влияют физические упражнения на прогноз при легочной гипертензии. Не существует определенных программ лечебной физкультуры именно для пациентов с легочной артериальной гипертензией. Объем допустимых безопасных физических нагрузок определяется после всестороннего обследования в экспертном центре ЛАГ врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ. Соревновательные виды спорта, подъем тяжестей нежелательны для пациентов с ЛАГ. В большинстве случаев объем допустимой физической нагрузки определяется симптомами заболевания. Кроме того, обсуждение физических нагрузок возможно только у пациентов, находящихся на оптимальной специфической терапии ан гипертензивными препаратами для лечения ЛАГ при отсутствии таких симптомов, как головокружения / потери сознания, нарушения ритма, кровохарканье, отеки нижних конечностей.

Необходимо следовать следующим правилам, чтобы не нанести вред: занятие физическими упражнениями необходимо остановить при появлении таких признаков, как общая слабость, усталость, ощущение сдавливания в грудной клетке, учащенного сердцебиения, головокружения или чрезмерной одышки. Между упражнениями используйте достаточное время для восстановления. Избегайте физической активности на улице при низкой или высокой температуре, высокой влажности.

Пациентам с легочной артериальной гипертензией нежелательны пребывание в сауне и другие виды гидротерапии, а также массаж и физиотерапевтические воздействия.

Пациентам с легочной артериальной гипертензией нежелательно пребывание в условиях высокогорья (более 2000 м над уровнем моря) или занятия дайвингом.

Желательно, чтобы члены семьи и близкие друзья были информированы Вами об имеющемся у Вас заболевании. Поддержка близких как в бытовом, так и психологическом отношении может существенно облегчить ежедневную нагрузку и эмоциональное бремя. Обращение за помощью к медицинскому психологу, активное участие в группах поддержки пациентов могут положительно повлиять на принятие Вами заболевания, адаптацию к неопределенности, связанной с серьезным хроническим угрожающим жизни заболеванием, и конструктивную совместную работу с лечащим врачом.

Пациенткам с легочной артериальной гипертензией противопоказана беременность, учитывая высокий риск материнской летальности как во время беременности, так и в послеродовом периоде. Даже в случае успешного родоразрешения течение легочной артериальной гипертензии существенно ухудшается после родоразрешения. Беременная пациентка с легочной артериальной гипертензией должна быть проконсультирована врачом-кардиологом-специалистом по ЛАГ экспертного перинатального центра как можно быстрее с момента выявления беременности для определения тактики ведения. Следует иметь в виду, что большинство препаратов специфической терапии способны вызывать уродства и аномалии развития у плода. Тем не менее, объем специфической терапии антигипертензивными препаратами для лечения ЛАГ во время беременности должен определяться тяжестью заболевания и риском летальности. Поскольку грудное вскармливание является большой нагрузкой, то рекомендуется подавление лактации у пациенток с ЛАГ.

Если запланировано оперативное вмешательство, необходима консультация врача-кардиолога-специалиста по ЛАГ в экспертном центре. Важно понимать, что решение о целесообразности, сроках, методах обезболивания должно приниматься командой специалистов, которая включает врача-кардиолога, врача-реаниматолога-анестезиолога и непосредственно оперирующего врача-хирурга. Предпочтение отдается регионарной, а не общей анестезии. По возможности пациенты с ЛАГ должны направляться для выполнения плановых оперативных вмешательств в крупные экспертные центры ЛГ.

Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая может стать причиной смерти. Рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа и пневмококка. Исключением могут быть пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации у которых должно приниматься с учетом активности основной патологии ревматологами и инфекционистами.

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

При появлении отеков у пациентов с ЛАГ следует ограничить употребление поваренной соли и количество выпиваемой жидкости. Поваренная соль содержит натрий, который регулирует баланс жидкости в организме. Когда содержание жидкости в тканях увеличивается, объем крови также увеличивается, что сопровождается увеличением нагрузки на сердце. Допустимый объем выпиваемой жидкости определяется индивидуально лечащим доктором, но чаще всего не должен превышать более 2 литров за сутки.

Для нормализации водного баланса могут помочь следующие советы:

Следует измерять количество выпиваемой жидкости в течение суток, по крайней мере в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса – один из первых признаков задержки жидкости. Необходимо взвешиваться ежедневно утром натощак и записывать вес. При прибавке веса на 2 и более кг за неделю при прежнем режиме питания необходимо уведомить об этом своего врача.

При появлении или возобновлении головокружения или потерь сознания при физических нагрузках, кровохарканья, возникновении приступов сердцебиения следует незамедлительно сообщить об этом лечащему врачу.

Подробно на все вопросы, связанные с диагнозом «легочная гипертензия», образом жизни и лечением, может ответить врач – специалист по легочной гипертензии.

В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако существуют специфические препараты, созданные специально для пациентов с легочной артериальной гипертензией. Регулярный прием данных препаратов приводит к снижению легочного сосудистого сопротивления и улучшению наполнения кровью левых камер сердца, что сопровождается уменьшением одышки и увеличением переносимости физических нагрузок. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подбирает адекватное состоянию пациента лечение. Все пациенты с ЛГ разные, поэтому подбор терапии осуществляется индивидуально.

Пациенту с установленным диагнозом ЛГ показано тщательное амбулаторное наблюдение. Частота визитов зависит от исходного состояния пациента и может варьировать от 1 месяца с момента старта специфической терапии до 3–6 месяцев. Требуется регулярный прием лекарственных препаратов строго в соответствии с режимом лечения. В случае приема диуретиков – ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина** – МНО ежемесячно, при приеме бозентана**, амбризентана** – ежемесячный контроль печеночных тестов и контроль уровня гемоглобина через 3 месяца с момента начала терапии.

Легочная артериальная гипертензия не является противопоказанием для авиаперелетов. Однако пациентам с низкой сатурацией по кислороду в покое (пульсоксиметрия 90% и менее) целесообразно информировать авиакомпанию о возможной потребности в кислородной поддержке во время авиаперелета.

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

Приложение Г.

Таблица 9. Риск стратификации пациентов с легочной артериальной гипертензией (адаптировано из Galiè N, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension) [6]

Детерминанты прогноза (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
Синкоп	Нет	Редкие синкопы	Повторные синкопы
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
ТШХ	> 440 м	165–440 м	< 165 м
Эргоспирометрия	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
Уровень N-терминального фрагмента мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP)	BNP < 50 нг/л. NT-proBNP < 300 нг/л	BNP 50–300 нг/л. NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л. NT-proBNP > 1400 нг/л
Визуализирующие методы (эхокардиография, МРТ сердца и магистральных сосудов)	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: ТШХ – тест с 6-минутной ходьбой; СИ – сердечный индекс; МРТ сердца и магистральных сосудов – магнитно-резонансная томография сердца и магистральных сосудов; NT-proBNP – N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пропептида; ПП – правое предсердие; ДПП – давление в правом предсердии; SvO₂ – сатурация кислородом смешанной венозной крови; VE/VCO₂ – вентиляторный эквивалент по CO₂; VO₂ – потребление кислорода.