

## **Легочная гипертензия в новых (2015 г.) рекомендациях Европейского общества кардиологов**

**Е.Л.Трисветова**

Белорусский государственный медицинский университет

Конгресс Европейского общества кардиологов (ESC), прошедший с 29 августа по 2 сентября 2015 г. в Лондоне, насыщенный событиями и сообщениями о результатах научных исследований, одобрил пять новых рекомендаций по клинической практике: профилактика, диагностика и лечение инфекционного эндокардита, желудочковые аритмии и профилактика внезапной сердечной смерти, диагностика и лечение болезней перикарда, лечение пациентов с острым коронарным синдромом без смещения и подъема сегмента ST, диагностика и лечение легочной гипертензии.

В рекомендациях (2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension), освещающих проблемы легочной гипертензии, на основании анализа, выполненных с момента опубликования предыдущего издания (Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension ESC, ERS, ISHLT, 2009 г.) исследований, представлены с позиций доказательной медицины стратегия врача в конкретной клинической ситуации с учетом исхода заболевания у пациента, соотношение риска и пользы диагностических процедур и лечебных средств.

Легочная гипертензия (ЛГ) относится к патофизиологическим состояниям, осложняющим течение многих сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний.

### **Определение и классификация**

ЛГ диагностируют при увеличении среднего давления в легочной артерии (РАРm)  $\geq 25$  мм рт.ст. в покое по результатам катетеризации правых отделов сердца. Нормальное РАРm в покое составляет  $14 \pm 3$  мм рт.ст. с верхним пределом 20 мм рт.ст. Клиническое значение РАРm в интервале 21 - 24 мм рт.ст. не определено. В случае отсутствия явных клинических признаков

заболеваний, сопровождающихся ЛГ, за пациентами со значениями PAPm в указанном интервале необходимо наблюдение.

Термин «легочная артериальная гипертензия» (ПАН) применяют для характеристики групп пациентов с нарушениями гемодинамики в виде прекапиллярной ЛГ, для которых характерны давления заклинивания (PAWP)  $\leq 15$  мм рт.ст. и легочное сосудистое сопротивление (PVR)  $> 3$  ед. Wood, при отсутствии других причин (заболевания легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ, редкие болезни и т.п.).

В соответствии с комбинацией величин результатов исследования PAP, PAWP, сердечного выброса, градиента диастолического давления и PVR, оцениваемых в покое, ЛГ классифицируют по гемодинамическим показателям (табл.1).

Таблица 1 – Гемодинамическая классификация ЛГ

Название	Характеристика	Клиническая группа
ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWR \leq 15$ мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ, обусловленная болезнями легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неясного генеза или с многофакторными механизмами
Посткапиллярная ЛГ	$PAPm \geq 25$ мм рт.ст. $PAWR \leq 15$ мм рт.ст.	2. ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца 5. ЛГ неясного генеза или с многофакторными механизмами
Изолированная посткапиллярная ЛГ	$DPG < 7$ мм рт.ст. и/или $PVR \leq 3$ ед. Wood	
Комбинированная пре- и посткапиллярная ЛГ	$DPG < 7$ мм рт.ст. и/или $PVR \leq 3$ ед. Wood	

Примечание: PAPm - среднее давление в легочной артерии, PAWP - давление заклинивания, PVR - легочное сосудистое сопротивление, DPG - градиент диастолического давления (диастолическое давление в легочной артерии - среднее давление в легочной артерии)

Клиническая классификация ЛГ включает пять групп состояний, объединенных подобными патофизиологическими, клиническими, гемодинамическими характеристиками и стратегией лечения (табл.2).

Таблица 2 - Клиническая классификация ЛГ

<b>1. Легочная артериальная гипертензия</b>
1.1 Идиопатическая 1.2 Семейная 1.2.1 <i>BMPR2</i> мутации 1.2.2 Другие мутации 1.3 Индуцированная лекарственными препаратами или токсинами 1.4 Ассоциированная с: 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 Врожденными пороками сердца 1.4.5 Шистозоматозом
<b>1' Легочная вено-окклюзионная болезнь с/без легочного капиллярного гемангиоматоза</b>
1'.1 Идиопатическая 1'.2 Врожденная 1'.2.1 <i>EIF2AK4</i> мутации 1'.2.2 Другие мутации 1'.3 Индуцированная лекарственными препаратами, токсинами или радиацией 1'.4 Ассоциированная с: 1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2 ВИЧ инфекцией
<b>1'' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных</b>
<b>2. ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца</b>

<p>2.1 Систолическая дисфункция левого желудочка</p> <p>2.2 Диастолическая дисфункция левого желудочка</p> <p>2.3 Клапанная болезнь</p> <p>2.4 Врожденная/приобретенная обструкция путей притока/оттока левого желудочка и врожденные кардиомиопатии</p> <p>2.5 Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен</p>
<p><b>3 Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией</b></p>
<p>3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)</p> <p>3.2 Интерстициальные заболевания легких</p> <p>3.3 Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями</p> <p>3.4 Нарушения дыхания во сне</p> <p>3.5 Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией</p> <p>3.6 Длительное пребывание в высокогорье</p> <p>3.7 Связанные с развитием болезни легких</p>
<p><b>4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия или другая легочная артериальная обструкция</b></p>
<p>4.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия</p> <p>4.2 Другая легочная артериальная обструкция</p> <p>4.2.1 Ангиосаркома</p> <p>4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли</p> <p>4.2.3 Артерииты</p> <p>4.2.4 Врожденный легочный артериальный стеноз</p> <p>4.2.5 Паразитоз (однокамерный эхинококкоз)</p>
<p><b>5 Легочная гипертензия с неизвестным генезом или многофакторными механизмами</b></p>
<p>5.1 Болезни крови: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия</p> <p>5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз,</p> <p>5.3 Метаболические заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы</p> <p>5.4 Другие: легочная опухолевая обструктивная микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с/без гемодиализа), сегментарная легочная гипертензия</p>

Примечание: BMP2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2, рецепторы к костному морфогенетическому белку; EIF2AK4 = eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 - семейство киназ, которые фосфорилируют альфа-субъединицу эукариотической инициации трансляции фактор-2

## Эпидемиология и факторы риска ЛГ

Данные о распространенности ЛГ не убедительны. В Великобритании на миллион населения выявляют 97 случаев ЛГ, женщин - в 1.8 раза больше, чем мужчин. В США стандартизованная по возрасту смертность пациентов с ЛГ колеблется от 4,5 до 12,3 на 100 000 населения. Сравнительные эпидемиологические исследования различных групп с ЛГ показали, что заболевание не является широко распространенным, наиболее часто встречается 2-я группа - не тяжелая ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца.

РАН (1-я группа) встречается редко, результаты исследований в Европе свидетельствуют о 15-60 случаях на 1000 000 населения, заболеваемость в течение года - 5-10 случаев на 1 000 000 населения. В регистрах в 50% случаев у пациентов диагностирована идиопатическая, наследственная или медикаментозная РАН. Среди заболеваний соединительной ткани с ассоциированной РАН основной причиной является системный склероз. Идиопатическая РАН относится к спорадическим заболеваниям, появляющимся без семейного анамнеза ЛГ или известного триггера. Заболевание чаще диагностируют в пожилом возрасте, средний возраст пациентов 50-65 лет, по сравнению с регистром 1981 г., в котором указывали средний возраст установления диагноза 36 лет. Преобладание женщин в пожилом возрасте по результатам исследований сомнительно.

Как и в Рекомендациях 2009 г. отмечены определенные, вероятные и возможные факторы риска развития ЛГ (табл.3).

Таблица 3 - Факторы риска развития ЛГ

<b>Определенные факторы</b>	<b>Вероятные факторы</b>	<b>Возможные факторы</b>
Аминорекс, фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, токсическое рапсовое мас- ло, бенфлюорекс, селективные ингибиторы обратного захвата серото- нина*	Амфетамины, дазатиниб, L-триптофан, метамфетамины	Кокаин, фенилпропаноламин, амфетамин как лекарство, интерферон альфа и бета, химиотерапия алкилирую- щими препаратами** (ми- томицин С, циклофосфа- мид)

Примечание: \*- Повышенный риск персистирующей ЛГ у новорожденных от матерей, применявших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; \*\* - алкилирующие агенты как возможная причина легочной вено-окклюзионной болезни

Распространенность ЛГ у пациентов 2-й группы возрастает с появлением и прогрессированием признаков сердечной недостаточности. Повышение давления в легочной артерии определяют у 60% пациентов с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка и 70% пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка.

При заболеваниях легких и/или гипоксемии (3-я группа) часто встречается мягкая, редко - тяжелая ЛГ, преимущественно при сочетании эмфиземы и распространенного фиброза.

Распространенность ЛГ при хронической тромбоэмболии составляет 3,2 случая на 1 000 000 населения. У выживших после острой легочной эмболии ЛГ диагностируют в 0,5-3,8% случаев.

### **Диагностика ЛГ**

Диагноз ЛГ основывается на клинических данных, включающих анамнез, развитие симптомов и физикальное исследование. Важную роль в подтверждении диагноза ЛГ отводят результатам инструментальных методов исследования, интерпретированных опытными специалистами. Диагностический алгоритм основывается на результатах, подтверждающих или исключающих заболевания, сопровождающиеся развитием ЛГ (группы 2-5).

### *Клинические признаки*

Клинические симптомы ЛГ неспецифичны и обусловлены, в основном, прогрессирующей дисфункцией правого желудочка. Начальные симптомы: одышка, усталость, слабость, стенокардитические боли в области сердца, синкопе, связаны с нагрузкой, в дальнейшем - появляются и в покое. Увеличение живота, отеки лодыжек свидетельствуют о развитии правожелудочковой сердечной недостаточности.

У некоторых пациентов появляются симптомы (кровохарканье, осиплость голоса, дистанционные хрипы, стенокардия), связанные с механическими осложнениями, возникающими в результате аномального перераспределения кровотока в легочном сосудистом русле.

Физикальные признаки включают пульсацию слева от грудины по парастернальной линии в четвертом межреберье, увеличение правого желудочка, при аускультации сердца - усиление второго тона во втором межреберье слева, пансистолический шум в случае трикуспидальной недостаточности, шум Грехема-Стилла. Повышение венозного давления проявляется пульсацией шейных вен, отмечаются признаки правожелудочковой недостаточности - гепатомегалия, периферические отеки, асцит. Клиническое исследование позволит выявить заболевание, вызвавшее ЛГ: ХОБЛ - «бочкообразная» грудная клетка, изменение дистальных фаланг пальцев – «барабанные палочки» и «часовые стекла»; при интерстициальных заболеваниях легких – «целлофановые» хрипы при аускультации легких; при наследственной геморрагической телеангиоэктазии и системном склерозе - телеангиоэктазии на коже и слизистых, дигитальные язвы и/или склеродактилия; при заболеваниях печени - пальмарная эритема, атрофия яичек, телеангиоэктазии и т.д.

#### *Инструментальные методы исследования*

Результаты электрокардиографии подтверждают диагноз, но не исключают его, в случае отсутствия на ЭКГ патологических изменений. При тяжелой ЛГ появляются отклонение электрической оси сердца вправо, «пульмональный» R, признаки гипертрофии правого желудочка (чувствительность 55%, специфичность 70%), блокада правой ножки пучка Гиса, удлинение интервала QT. Нередко отмечают аритмии сердца: суправентрикулярную экстрасистолию, трепетание или фибрилляцию предсердий, усугубляющих гемодинамические нарушения и способствующих прогрессированию сердечной недостаточности.

При рентгенологическом исследовании грудной клетки в 90% случаев идиопатической легочной артериальной гипертензии выявляют характерные изменения: расширение основных ветвей легочной артерии, контрастирующих с обеднением периферического легочного рисунка, увеличение правых отделов сердца (поздние стадии). Рентгенографическое исследование помогает в дифференциальной диагностике ЛГ, поскольку выявляются признаки заболеваний легких (3-я группа), характерные изменения для артериальной и венозной гипертензии. Степень ЛГ не коррелирует со степенью рентгенологических изменений.

При исследовании функционального внешнего дыхания и газового состава артериальной крови определяют вклад заболеваний дыхательных путей и паренхимы легких в развитие ЛГ. У пациентов с легочной артериальной гипертензией отмечают легкое или умеренное снижение легочных объемов, зависящее от тяжести заболевания, нормальные или незначительно сниженные показатели диффузионной емкости легких для окиси углерода (DLCO). Низкие показатели DLCO (<45% от должного) свидетельствуют о плохом прогнозе. При ЛГ, обусловленной ХОБЛ, выявляют признаки необратимой обструкции, увеличение остаточного объема легких и снижение показателя DLCO.

При ХОБЛ, интерстициальных заболеваниях легких изменения газового состава артериальной крови включают снижение  $PaO_2$ , повышение  $PaCO_2$ . В то время как при сочетании эмфиземы легких и легочного фиброза возможно получение псевдонормальных показателей спирометрии, снижение показателей DLCO будет указывать на нарушение функционального состояния легких.

Значительная распространенность ЛГ (70-80%) при ночной гипоксемии и центральном обструктивном апное сна обуславливает с целью уточнения диагноза выполнять оксиметрию или полисомнографию.

Методом трансторакальной эхокардиографии оценивают состояние сердечной мышцы и камер сердца для выявления гипертрофии и дилатации



правых отделов сердца, диагностики патологии миокарда и клапанного аппарата, нарушений гемодинамики (табл.4). Оценку трикуспидальной регургитации и изменений диаметра нижней полой вены при дыхательных маневрах проводят при доплеровском исследовании для расчета среднего систолического давления в легочной артерии. Трансторакальной эхокардиографии недостаточно для суждения о мягкой или малосимптомной ЛГ, в связи с методическими неточностями исследования и индивидуальными особенностями пациента. В клиническом контексте результаты эхокардиографического исследования необходимы для принятия решения о выполнении катетеризации сердца.

Для более детального суждения о структурных изменениях сердца и нарушениях гемодинамики проводят чреспищеводную эхокардиографию, изредка с контрастированием.

Таблица 4 - Эхокардиографические признаки, позволяющие предполагать ЛГ (в дополнение к изменению скорости трикуспидальной регургитации)

<b>Желудочки сердца</b>	<b>Легочная артерия</b>	<b>Нижняя полая вена и правое предсердие</b>
Отношение базального диаметра правый желудочек/левый желудочек >1,0	Ускорение оттока из правого желудочка < 105 msec и/или среднесистолическая зазубрина	Диаметр нижней полой вены >21 мм с уменьшением инспираторного коллапса
Смещение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка >1,1 в систолу и/или диастолу	Скорость ранней диастолической легочной регургитации >2,2 м/сек	Площадь правого предсердия >18см <sup>2</sup>
	Диаметр легочной артерии >25 мм	

В случае предполагаемой тромбоэмболической ЛГ необходимо выполнить вентиляционно-перфузионное сканирование легких (чувствительность 90-100%, специфичность 94-100%). В случае РАН результаты вентиляционно-перфузионного сканирования могут быть нормальными либо с небольшими несегментарными периферическими дефектами перфузии, которые также встречаются при легочной вено-окклюзионной болезни. Появились новые технологии исследования - трехмерная магнитно-резонансная томография, при которой исследование перфузии также информативно как при вентиляционно-перфузионном сканировании легких.

Метод компьютерной томографии высокого разрешения с контрастированием сосудов легких, доступный пациентам во многих лечебных учреждениях, позволяет получить важную информацию о состоянии паренхимы и сосудистого русла легких, сердца и средостения. Предположение о ЛГ возникнет в случае выявления высокоспецифичных признаков - расширения диаметра легочной артерии  $\geq 29$  мм, отношения диаметра легочной артерии к восходящей аорте  $\geq 1,0$ , отношения сегментарных бронхиальных артерий  $>1:1$  в трех-четырех долях. Метод информативен в дифференциальной диагностике ЛГ, развившейся при поражении легочной паренхимы, обусловленной эмфиземой легких, при интерстициальных заболеваниях легких, для выбора тактики хирургического лечения при хронической тромбоэмболии, при васкулитах и и артериовенозных мальформациях.

Изображение сердца при магнитно-резонансной томографии является точным и хорошо воспроизводимым в неинвазивной оценке правого желудочка, его морфологии и функции, состояния кровотока, включая ударный объем, растяжимость легочных артерий, массу правого желудочка. У пациентов с предполагаемой ЛГ позднее накопление гадолиния, снижение растяжимости легочных артерий и ретроградного кровотока имеют высокую прогностическую ценность в диагностике.

Для выявления заболеваний, обуславливающих формирование ЛГ, рекомендуется выполнение ультразвукового исследования органов брюшной

полости. Результаты метода могут подтвердить наличие портальной гипертензии, ассоциированной с ЛГ.

Катетеризацию правого сердца выполняют в специализированных стационарах для подтверждения диагноза легочной артериальной гипертензии, врожденных сердечных шунтов, заболеваний левых отделов сердца, сопровождающихся ЛГ, хронической тромбоэмболической ЛГ, оценки тяжести гемодинамических нарушений, проведения тестов на вазореактивность, контроля за эффективностью проводимого лечения. Исследование выполняют после получения результатов рутинных методов, указывающих на предполагаемую ЛГ.

Пробы на вазореактивность во время катетеризации правого сердца для идентификации пациентов, способных откликнуться на высокие дозы блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуют выполнять при подозрении на идиопатическую, наследственную или ассоциированную с приемом медикаментов РАН. При других формах РАН и ЛГ результаты пробы часто сомнительные. Для выполнения пробы на вазореактивность используют оксид азота, или альтернативные средства - эпопростенол, аденозин, илопрост. Как положительный результат оценивают в случае снижения среднего легочного артериального давления  $\geq 10$  мм рт.ст., до достижения абсолютно значения среднего легочного артериального давления  $\leq 40$  мм рт.ст. с/без повышения сердечного выброса. Использование оральных или внутривенных БКК при выполнении теста на вазореактивность не рекомендуют.

Коронарную ангиографию рекомендуют выполнять при выявлении стенокардии, факторов риска развития ишемической болезни сердца, планировании трансплантации легких.

#### *Лабораторные исследования*

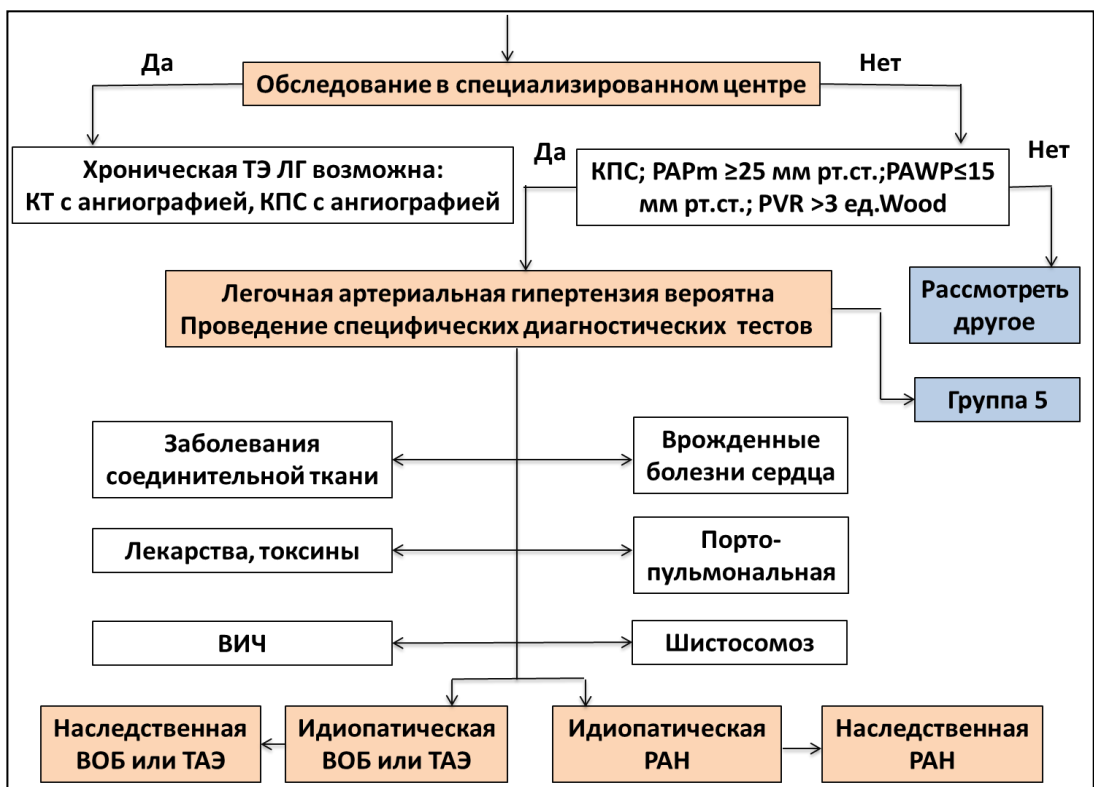
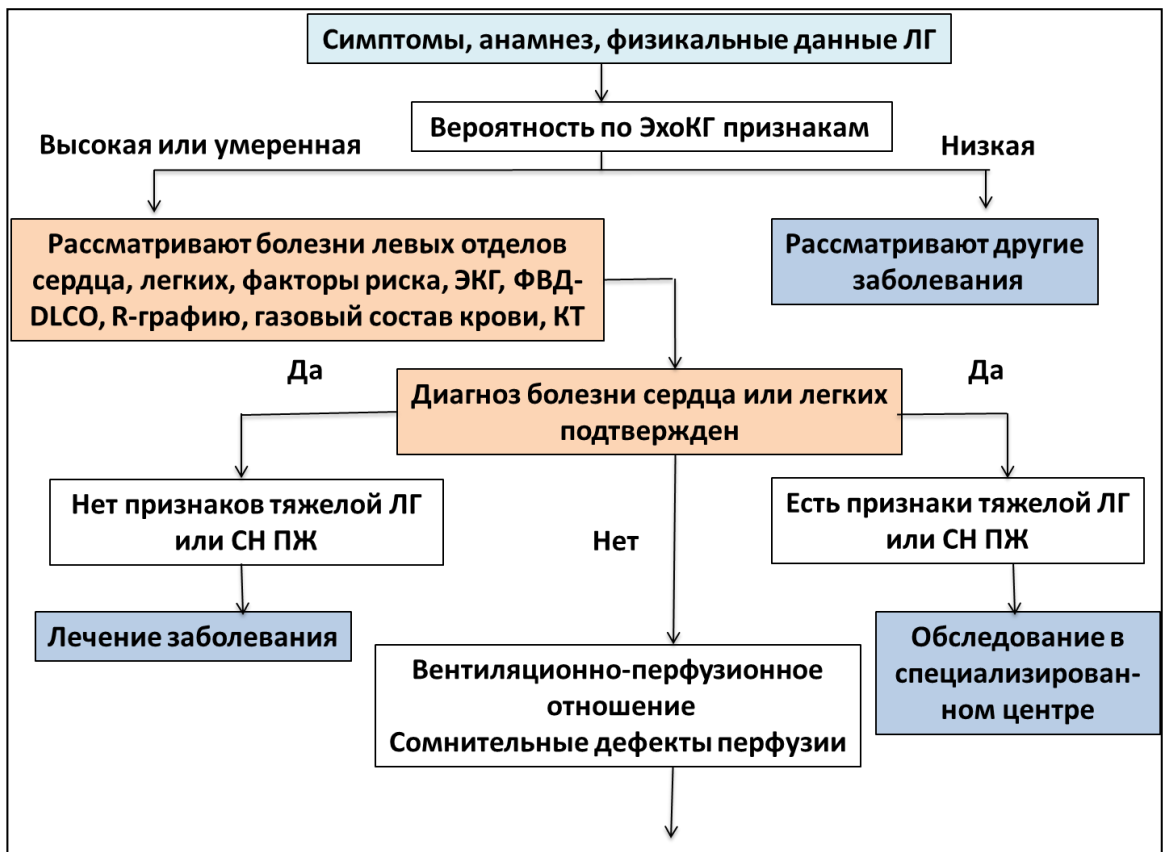
Исследование крови, мочи являются полезными для верификации заболеваний при некоторых формах ЛГ и оценки состояния внутренних органов. Функциональные пробы печени могут изменяться при высоком печеночном венозном давлении, заболеваниях печени, лечении антагонистами

рецепторов эндотелина. Серологические исследования выполняют для диагностики вирусных заболеваний (в том числе ВИЧ), исследование функции щитовидной железы, нарушения которой встречаются при РАН, проводят при ухудшении течения заболевания, иммунологические исследования необходимы для диагностики системного склероза, антифосфолипидного синдрома и т.п.

Исследование уровня N-терминального промозгового натрийуретического пептида (NT-проМНП) необходимо, поскольку его рассматривают как независимый фактор риска у пациентов с ЛГ,

Молекулярная генетическая диагностика проводится при подозрении на спорадическую или семейную форму легочной артериальной гипертензии (группа 1).

Диагностический алгоритм ЛГ (рис.) состоит из нескольких этапов исследования, включая методы, подтверждающие предположение о ЛГ (анамнез, физикальные данные, результаты эхокардиографического исследования), затем следуют методы, уточняющие тяжесть ЛГ и возможные заболевания, явившиеся причиной повышения давления в легочной артерии. В случае отсутствия признаков заболеваний 2-4 групп, проводят диагностический поиск заболеваний группы 1.



Примечание; СН ПЖ – сердечная недостаточность правого желудочка, ТЭ ЛГ – тромбоемболическая ЛГ, КПС – катетеризация правого сердца, ВОБ – вено-окклюзионная болезнь, ТАЭ – телеангиоэктазия

## Рисунок – Алгоритм диагностического поиска при РАН

Клиническая оценка остается ключевой в диагностике состояния пациента с ЛГ. Для объективной оценки функциональной способности пациентов с ЛГ используют тест с 6-минутной ходьбой (МХ) и оценкой одышки по Borg G. (1982г), а также кардиопульмональные нагрузочные тесты с оценкой газообмена. Функциональную классификацию ЛГ проводят по модифицированному варианту классификации (NYHA) сердечной недостаточности (WHO, 1998 г). Ухудшение функционального класса (ФК) является тревожным показателем прогрессирования заболевания, побуждающего к дальнейшему исследованию для уточнения причин клинического ухудшения.

Оценка риска при легочной артериальной гипертензией (высокий, умеренный, низкий) проводится по результатам комплексного исследования пациента (табл. 5).

Таблица 5 - Качественные и количественные клинические, инструментальные и лабораторные показатели для оценки риска при легочной артериальной гипертензии

<b>Прогностические признаки (в оценке смертности в течение 1 года)</b>	<b>Низкий риск &lt; 5%</b>	<b>Умеренный риск 5-10%</b>	<b>Высокий риск &gt; 10%</b>
Клинические симптомы правожелудочковой СН	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопе	Нет	Редкие эпизоды	Повторяющиеся эпизоды
ФК (WHO)	I, II	III	IV

Тест 6МХ	> 440 м	165-440 м	< 165 м
Кардиопульмональные нагрузочные тесты	Пик $VO_2 > 15$ мл/мин/кг; (> 65% долж.) $VE/V CO_2$ slope < 36	Пик $VO_2$ 11-15 мл/мин/кг; (35-65% долж.) $VE/V CO_2$ slope 36-44,9	Пик $VO_2 < 11$ мл/мин/кг; (< 35% долж.) $VE/V CO_2 \geq 45$
Уровень NT-proBNP в плазме	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
Результаты визуализации (ЭхоКГ, МРТ)	Площадь ПП < 18 см <sup>2</sup> Отсутствует выпот в перикарде	Площадь ПП 18-26 см <sup>2</sup> отсутствует или минимальный выпот в перикарде	Площадь ПП 18 > 26 см <sup>2</sup> Выпот в перикарде
Гемодинамика	RAP < 8 мм рт.ст. CI $\geq 2,5$ л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> > 65%	RAP 8-14 мм рт.ст. CI 2,0-2,4 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> 60-65%	RAP > 14 мм рт.ст. CI < 2,0 л/мин/м <sup>2</sup> SvO <sub>2</sub> < 60%

Примечание: 6МХ - тест 6 минутной ходьбы, BNP - предсердный натрийуретический пептид, NT-proBNP - N-терминальный промозговой натрийуретический пептид,  $VE/V CO_2$  - вентиляционный эквивалент по  $CO_2$ , RAP - давление в правом предсердии, CI - сердечный индекс, SvO<sub>2</sub> - сатурация венозной крови кислородом

Таким образом, при легочной артериальной гипертензии в зависимости от результатов рекомендованных исследований у пациента возможен низкий, умеренный, высокий риск клинического ухудшения или смерти. Несомненно и другие факторы, не включенные в таблицу, могут влиять на течение и исход заболевания. Вместе с тем при низком риске (смертность в течение года менее 5%) у пациентов определяют не прогрессирующее течение заболевания с низким ФК, тестом 6МХ > 440 м, без клинических значимых признаков дисфункции правого желудочка. При умеренном (промежуточном) риске (смертность в течение 1 года 5-10%) выявляют ФК III и умеренные нарушения толерантности к физической нагрузке, признаки дисфункции правого желудочка. При высоком риске (смертность > 10%) диагностируют прогрессирование болезни и признаки тяжелой дисфункции и недостаточности правого желудочка с ФК IV, нарушения функции других органов. .

## Лечение

Современная стратегия лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией состоит из трех этапов, включающих следующие мероприятия:

- общие (физическая активность, контролируемая реабилитация, планирование и контроль во время беременности, в постменопаузальном периоде, профилактика инфекций, психосоциальная поддержка), поддерживающая терапия (пероральные антикоагулянты, кислородотерапия, дигоксин, диуретики) (табл. 6);

- начальная терапия высокими дозами БКК у пациентов, положительно отреагировавших на тест вазореактивности, или препаратами, рекомендованными для лечения легочной артериальной гипертензии, при отрицательном тесте на вазореактивность;

- в случае неэффективности лечения, применение сочетания рекомендованных препаратов, трансплантация легких.

Таблица 6 - Рекомендации по поддерживающей терапии с классом и уровнем доказательности

Рекомендации	Класс	Уровень
Диуретики рекомендуются пациентам с РАН и признаками недостаточности ПЖ и отеками	I	C
Непрерывная долгосрочная кислородотерапия рекомендуется пациентам с РАН при давлении кислорода в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт.ст.)	I	C
Пероральные антикоагулянты рассматривают у пациентов с РАН (идиопатической и наследственной)	IIb	C
Необходима коррекция анемии или обмена железа у пациентов с РАН	IIb	C



Использование ингибиторов АПФ, БРА, бета-блокаторов и ивабрадина не рекомендуется за исключением случаев заболеваний, при которых необходимы указанные группы препаратов (АГ, ИБС, левожелудочковая СН)	Ш	С
---	---	---

Пероральные антикоагулянты назначают в связи с высоким риском развития сосудистых тромботических осложнений у пациентов с РАН. Доказательства эффективности применения получены в одном центре. Место новых пероральных антикоагулянтов при РАН не определенное.

Диуретики назначают при декомпенсированной сердечной недостаточности с задержкой жидкости в организме пациента с РАН. Рандомизированных клинических исследований по использованию диуретиков при РАН не проводилось, вместе с тем назначение препаратов указанной группы, а также антагонистов альдостерона, проводят согласно рекомендациям по лечению сердечной недостаточности.

Кислородотерапия необходима пациентам с артериальной гипоксемией в покое.

Дигоксин увеличивает сердечный выброс при болюсном введении у пациентов с идиопатической РАН, его эффективность при длительном назначении неизвестна. Несомненно, для снижения частоты сердечных сокращений, при суправентрикулярных тахиаритмиях дигоксин оказывается полезным.

В отношении ингибиторов АПФ, БРА, бета-блокаторов и ивабрадина нет убедительных данных о необходимости назначения и безопасности препаратов при РАН.

Дефицит железа встречается у 43% пациентов с идиопатической РАН, 46% пациентов с системным склерозом и РАН, 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера. Предварительные результаты указывают на то, что дефицит железа сопряжен со снижением толерантности к физической нагрузке, возможно, с более высокой смертностью, независящей от наличия и тяжести

анемии. Рекомендуется обследование для выявления причин дефицита железа и проведение заместительной терапии (предпочтительно внутривенной) у пациентов с РАН.

*Специфическая лекарственная терапия (табл. 7)*

Результаты исследований свидетельствуют о том, что у небольшой доли пациентов с идиопатической РАН с положительным тестом на вазореактивность во время катетеризации правого сердца наблюдают благоприятный эффект на БКК при длительном лечении. В опубликованных работах использовали преимущественно нифедипин, дилтиазем и, с меньшим клиническим эффектом, амлодипин. Выбор препарата ориентирован на исходную частоту сердечных сокращений пациента, в случае относительной брадикардии применяют нифедипин или амлодипин, при тахикардии - дилтиазем. Суточные дозы БКК при идиопатической РАН высокие: нифедипин 120-240 мг, дилтиазем 240-720 мг, амлодипин 20 мг. Лечение начинают с малых доз, постепенно титруя до переносимой максимальной рекомендуемой дозы препарата, контролируя эффективность терапии через 3-4 месяца.

Сосудорасширяющее действие не оказывает благоприятного долгосрочного эффекта терапии БКК при РАН, обусловленной заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ, порто-легочной гипертензии, вено-окклюзионной болезнью.

Блокаторы рецепторов эндотелина назначают, в связи с определенной активацией системы эндотелина у пациентов с РАН, несмотря на то, что пока неизвестно повышение активности эндотелина является причиной или следствием заболевания. Препараты (ambrisentan, bosentan, macitentan) оказывают сосудосуживающее и митогенное действие путем связывания с двумя изоформами рецепторов в гладкомышечных клетках легочных сосудов, рецепторов типа А и В эндотелина.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (ФДЭ-5) (sildenafil, tadalafil, vardenafil) и стимуляторы гуанилатциклазы (riociguat) проявляют вазодилатирующее и антипролиферативное действие, оказывают положительное вли-

яние на гемодинамику, повышают толерантность к физической нагрузке при долгосрочном лечении пациентов с РАН.

Применение аналогов простаглицлина и агонистов рецепторов простаглицлина (beroprost, epoprostenolol, iloprost, treprostenil, selexipag) основывается на современном представлении о механизмах развития РАН. Благоприятный эффект аналогов простаглицлина обусловлен ингибированием агрегации тромбоцитов, цитопротекторным и антипролиферативным действием. Препараты группы аналогов простаглицлина улучшают переносимость физической нагрузки (beroprost); улучшают течение, повышают толерантность к физической нагрузке, влияют на гемодинамику при идиопатической РАН и ЛГ, ассоциированной с системным склерозом, и снижают смертность при идиопатической РАН (epoprostenolol, treprostenil).

Таблица 7 - Рекомендации по монотерапии РАН (группа 1) специфическими препаратами относительно ФК WHO

Препараты / способы введения		Класс, уровень доказательности					
		ФК II		ФК III		ФК IV	
Блокаторы кальциевых каналов		I	C	I	C	-	-
Антагонисты рецепторов эндотелина	ambrisentan	I	A	I	A	IIb	C
	bosentan	I	A	I	A	IIb	C
	macitentan	I	B	I	B	IIb	C
Ингибиторы фосфодиэстеразы - 5	sildenafil	I	A	I	A	IIb	C
	tadalafil	I	B	I	B	IIb	C
	vardenafil	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Стимулятор гуанилатциклазы	riociguat	I	B	I	B	IIb	C

Аналоги простациклина	epoprostenolol	в/в	-	-	I	A	I	A
	iloprost	инг	-	-	I	B	IIb	C
		в/в	-	-	IIa	C	IIb	C
	treprostenil	п/к	-	-	I	B	IIb	C
		инг	-	-	I	B	IIb	C
		в/в	-	-	IIa	C	IIb	C
		per os	-	-	IIb	B	-	-
	beroprost			-	-	IIb	B	-
Агонист рецепторов простациклина	selexipag per os		I	B	I	B	-	-

В случае неэффективности монотерапии РАН используют одновременно комбинацию представителей двух или более классов специфических лекарственных средств, влияющих на разные патогенетические звенья развития заболевания. Комбинированную терапию в зависимости от состояния пациента и группы ЛГ применяют в начале лечения или последовательно, назначая препараты один за другим.

Помимо общих рекомендаций, поддерживающей и специфической терапии, лечение пациентов с РАН при неэффективности медикаментозных методов проводят хирургическими методами лечения (баллонная предсердная септостомия, вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация, трансплантация легких или комплекса сердце-легкие).

Лечение осложнений, возникающих при РАН, проводят согласно рекомендациям, разработанных для конкретных ситуаций.

Обобщая краткий обзор новых рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии, можно отметить по сравнению с предыдущим изданием (2009 г.) упрощение клинической классификации, введение новых параметров гемодинамики и легочного сосудистого сопротивления в определение посткапиллярной ЛГ и РАН, достижения в генетической диагностике состояний, иная систематизация факторов риска, совершенствование алгоритма диагностики, разработки по оценке тяжести и риска РАН, новые алгоритмы по лечению.

**Список использованных источников:**

Galiè N., Humbert M., Vachiery J-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>