



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

## Легочная гипертензия

МКБ 10: I27.0/ I27.8

Год утверждения (частота пересмотра): 2016 (пересмотр каждые 3 года)

ID: KP158

URL

Профессиональные ассоциации

- Российское медицинское общество по артериальной гипертонии



# **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

легочная гипертензия

легочная артериальная гипертензия

идиопатическая легочная гипертензия

хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

давление в легочной артерии

ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

оксид азота

антагонисты рецепторов эндотелина

стимулятор растворимой гуанилатциклазы

катетеризация правых отделов сердца

эхокардиография

## Список сокращений

[illegible]

# Термины и определения

**Легочная гипертензия**- это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

**Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)**- прекапиллярная форма легочной гипертензии, при которой хроническая обструкция крупных и средних ветвей легочных артерий, а также вторичные изменения микроциркуляторного русла легких, приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием тяжелой дисфункции правых отделов сердца и сердечной недостаточности

**Простагландины** - это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты.

**Комбинированная терапия** — это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств

# 1. Краткая информация

## 1.1. Определение

**Легочная гипертензия**- это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1,2].

Диагностическим критерием легочной гипертензии (ЛГ) является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.)  $>25$  ммрт.ст. в покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [2,3].

В норме ДЛАСр. в покое составляет, в среднем,  $14 \pm 3$  мм рт.ст и не превышает 20 мм рт.ст. [3,4]. Клиническое значение ДЛАСр. в диапазоне 21-24 мм рт. ст. остается неясным, однако всегда требуется тщательный динамический контроль в группах риска- при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), у родственников больных с наследуемой легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и т.д. [4].

Из-за отсутствия достоверных данных, указывающих на динамику ДЛАСр. и ЛСС при выполнении физической нагрузки у здоровых добровольцев, термин "стресс-индуцированная ЛГ" не применяется [3]. Для оценки прироста ДЛА на высоте физической нагрузки необходимо проведение специальных исследований с целью стандартизации протоколов нагрузочного теста и установления диапазона нормальных значений.

**Легочная артериальная гипертензия**- это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения ДЛАСр., таких как заболевания легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и т.д., в том числе редких болезней [2,3].

Гемодинамическими критериями ЛАГ являются:

- ДЛАСр.  $>25$  мм рт.ст.;
- давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт.ст.;
- легочное сосудистое сопротивление (ЛСС)  $> 3$  ЕД. Вуда [3,4].

## 1.2. Этиология и патогенез

В патогенезе ЛГ выделяется четыре патофизиологических феномена:

1. вазоконстрикция;
2. редукция легочного сосудистого русла;
3. снижение эластичности легочных сосудов;
4. облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток) [1,2].

Дисфункция эндотелия с нарушением баланса между вазоактивными медиаторами играет ключевую роль в развитии вышеуказанных процессов [5]. Освобождение хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секреция вазоактивных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния, за счет продукции простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена, в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг, когда повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к прогрессирующему ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации [1,2]. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток - фибробласты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки [5,6]. В плазме крови у больных с ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина [2,6].

*Группа 1 (легочная артериальная гипертензия):* в патогенезе играют роль генетические, молекулярные и гормональные нарушения [6,7]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патофизиологического фактора. Независимо от вида инициирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз *in situ* [1,2]. Процессы вазоконстрикции связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. При исследовании вазоактивных субстанций показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами - эндотелина-1, дефицит вазодилататоров простациклина и оксида азота(NO), что обозначает терапевтические мишени для воздействия простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина и др. [1-3]. Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и



тенасцин. У больных ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных легочных артериях и артериолах, а также легочных артериях эластического типа[1,2].

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

Недавно установлена мутация гена, кодирующего эукариотический иницирующий 2-й фактор трансляции  $\alpha$ -киназы 4 (EIF2AK4), которая определяет изменение экспрессии генов в ответ на депривацию аминокислот. Би-аллельная мутация выявляется у всех больных с семейными формами легочной вено-окклюзионной болезни (ЛВОБ) и легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГА) и 25% пациентов с гистологически подтвержденными спорадическими формами [3].

Основными патофизиологическими факторами развития ЛАГ при врожденных пороках сердца (ВПС) является увеличение кровотока и давления в легочных артериях (повреждение эндотелия, эндотелиальная дисфункция, запуск каскада биохимических реакций и ремоделирование легочных сосудов), высокое напряжение кислорода в легочных артериях (повреждение эндотелия), полицитемия с повышением вязкости крови (легочные микроэмболии), а также повышение давления в легочных венах (посткапиллярная ЛГ) [8]. Механизмы развития ЛАГ при пре- и посттрикуспидальных дефектах различаются. При нерестриктивных посттрикуспидальных дефектах (дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), открытый артериальный проток (ОАП) и дефект аорто-легочной перегородки) высокая ЛАГ существует с рождения и вызвана массивным артериовенозным сбросом крови. Патологическое воздействие на

легочные сосуды оказывают как легочная гиперволемиа, так прямая передача давления из левых камер сердца [9]. Некоторые пациенты с некорригированными нерестриктивными посттрикуспидальными дефектами доживают до взрослого возраста. При этом, как правило, у них имеются тяжелые необратимые изменения легочных сосудов, с развитием синдрома Эйзенменгера. При рестриктивных посттрикуспидальных дефектах легочно-сосудистая болезнь у взрослых может носить обратимый характер, а устранение сброса крови сопровождается нормализацией или снижением ДЛА.

Механизм развития ЛАГ при сложных ВПС, включающих посттрикуспидальный сброс крови в качестве компонента порока (общий артериальный ствол, полная форма атриовентрикулярного канала и др.), в целом соответствует таковому при простых посттрикуспидальных дефектах. При цианотичных ВПС с ЛАГ (транспозиция магистральных сосудов, функционально единственный желудочек сердца и др.) легочно-сосудистая болезнь может усугубляться за счет микроэмболий, а при транспозиции магистральных сосудов – за счет повреждающего воздействия на легочные артерии насыщенной кислородом крови [10].

При претрикуспидальных дефектах (дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), частичная форма атриовентрикулярного канала и частичный аномальный дренаж легочных вен) патологическое воздействие на легочные сосуды оказывает исключительно гиперволемиа, в то время как фактор прямой передачи высокого давления из левых камер сердца отсутствует. ЛАГ часто развивается позднее, нередко на третьем-четвертом десятилетии жизни, однако прогрессирование ЛАГ происходит соответственно усугублению легочно-сосудистой болезни. Устранение артериовенозного сброса крови при сохранении повышенного ЛСС может не привести к значимому снижению ДЛА [9].

*Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца):* механизмы, ответственные за повышение ДЛАСр. при ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца или клапанного аппарата левых отделов сердца многочисленны и включают, прежде всего, пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная ЛГ (таблица1). Повышение ЛСС обусловлено увеличением вазомоторного тонуса легочной артерии и/или фиксированным структурным ремоделированием легочных артерий [11].

Патофизиологические механизмы развития ЛГ включают сосудосуживающие рефлексy вследствие активации рецепторов растяжения, локализованных в левом предсердии и легочных венах, дисфункцию эндотелия легочных артерий, которая может способствовать вазоконстрикции и пролиферации сосудистых клеток. До настоящего времени пока не установлено, какие факторы

ответственны за развитие тяжелой ЛГ у ряда больных с развитием обструктивных изменений легочного сосудистого русла в отличие от обратимых - у других пациентов.

*Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией):* основной причиной ЛГ при респираторных заболеваниях является артериальная гипоксемия. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. В последние годы активно обсуждается роли дисфункции эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [56]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением [12, 57]. К другим структурным, факторам, ведущим к развитию ЛГ при респираторных заболеваниях, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, что характерно для эмфиземы и фиброза.

*Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ):* основой патобиологических процессов при ХТЭЛГ является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий [13]. ТЭЛА или тромбозы *insitu* могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [2,3]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, антифосфолипидные антитела - у 20% больных [13]. У 39% пациентов ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения в дистальных легочных артериях могут быть связаны с такими факторами, как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации. Обструкция легочных сосудов при ХТЭЛГ может быть не только эмболами, но и опухолями, инородными телами и др. [3].

*Группа 5 (ЛГ неизвестного или смешанного генеза):* часто патофизиологические особенности остаются неустановленными или выявляются множественные механизмы [3].

Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия- антикоагулянтными, антимиогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле. Развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах приводит к повышению ЛСС, перегрузке и декомпенсации правого желудочка (ПЖ) [1,2]. Функция последнего определяет функциональную способность и прогноз больных ЛГ. Неясно, почему у некоторых больных ЛГ ПЖ способен длительно сохранять компенсацию, в то время как у других быстро развивается его декомпенсация, которая проявляется как истончение стенки, дилатация полости, уменьшение фракции выброса. ПЖ новорожденного лучше адаптируется к повышенному ЛСС, что может объяснить лучшую выживаемость при ЛАГ вследствие ВПС [1,9].

### **1.3. Эпидемиология**

Точные эпидемиологические данные о распространенности ЛГ в нашей стране в настоящее время отсутствуют. В Великобритании она составляет 97 случаев на миллион в популяции при соотношении женщин и мужчин - 1,8:1 [3]. Стандартизированный по возрасту показатель смертности в США варьируется от 4,5 до 12,3 на 100 тысяч населения [3]. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2) является наиболее распространенной формой. Так, при проведении скрининга с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 4579 больных признаки ЛГ (систолическое ДЛА > 40 мм рт.ст.) выявлялись у 10,5% больных [14]. Из них 78,7% пациентов имели ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, 9,7% - на фоне патологии легких, только 4,2% и 0,6% - ЛАГ и ХТЭЛГ соответственно, в 6,8% случаев установить диагноз не представлялось возможным.

*Группа 1.* ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний [1-3]. По эпидемиологическим данным, в общей популяции распространенность и заболеваемость ЛАГ составляет 15-60 случаев на миллион населения и 2,4-10 случаев на миллион населения в год соответственно [3]. По данным регистров, около половины пациентов ЛАГ имеют ИЛГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарств и токсинов. Среди ассоциированных форм ЛАГ наиболее частой причиной являются СЗСТ, в основном системная склеродермия (ССД).

ИЛГ - это спорадическое заболевание при отсутствии истории семейной ЛАГ или известного пускового фактора заболевания с распространенностью 5,9 случаев на миллион населения [3]. Согласно

данным первого регистра NIN (США) 1981-1985гг., у 187 больных ИЛГ средний возраст составил 36 лет, соотношение женщин и мужчин-1,7:1 [1,2]. В настоящее время чаще ИЛГ диагностируется у пациентов пожилого возраста, средний возраст на момент диагностики составляет 50-65 лет, преобладание женщин довольно вариабельно. Такие изменения могут быть связаны с улучшением выживаемости [3]. По российским данным, за последнее 10-летие наблюдение отмечается возрастание соотношения женщины/мужчины до 6,5:1 [11]. Возраст на момент установления диагноза составляет у больных ИЛГ 31,2 года. Период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет около 2 лет.

*Группа 2.* Распространенность ЛГ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает по мере нарастания функционального класса (ФК). Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и до 70% пациентов, имеющих изолированную диастолическую дисфункцию ЛЖ[3,12]. Распространенность ЛГ при наличии клапанных пороков левых отделов сердца зависит от выраженности дефектов и клинической симптоматики. ЛГ развивается практически во всех случаях поражений митрального клапана и до 65% случаев при стенозе устья аорты[3].

*Группа 3.* Мягкая ЛГ часто встречается при тяжелом интерстициальном заболевании легких и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в то время как тяжелая ЛГ встречается редко, обычно при сочетанном поражении - сочетании эмфиземы/фиброза легких[3,13]. В клинических исследованиях, при использовании КПОС, ЛГ была выявлена у 35% больных ХОБЛ тяжелого течения [13]. В большинстве случаев ЛГ у больных ХОБЛ характеризуется как легкая и умеренная. Однако, при ХОБЛ может встречаться и тяжелая ЛГ (2-7%) [59]. ЛГ является довольно частым осложнением у больных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). По данным ряда исследований, ЛГ встречается у 32-85% больных ИЛФ [60]. Пациенты с комбинацией легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ) особенно восприимчивы к развитию ЛГ, распространенность ЛГ при КЛФЭ составляет от 30% до 50% [13].

*Группа 4.* В испанском регистре распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составили 3,2 случая на миллион и 0,9 случаев на миллион в год соответственно [3]. Частота развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА варьируется от 0,5% до 3,8%[14]. По данным международного регистра, ХТЭЛГ у 75% больных в анамнезе отмечалась история перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [3].

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

## 1.4. Кодирование по МКБ

I27.0 Первичная легочная гипертензия

I27.8 Другие уточненные формы легочно-сердечной недостаточности

## 1.5. Классификация

Клиническая классификация ЛГ необходима для стандартизации диагностических подходов и лечебных мероприятий. На протяжении полувека она претерпела значительные изменения, начиная с 1973г., когда в соответствии с консенсусом экспертов выделялось две категории: первичная ЛГ или ЛГ неустановленной этиологии и вторичная ЛГ при выявлении причин или факторов риска [16]. В 1998г. на II Всемирном симпозиуме по проблеме ЛГ в г. Эвиане (Франция) были впервые выделены категории или группы ЛГ на основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины гемодинамических характеристик и подходов к лечению [1,2]. До настоящего времени выделяется пять групп ЛГ (таблица 1).

**Таблица 1- Клиническая классификация легочной гипертензии**

1. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая ( ИЛГ) 1.2. Наследуемая (мутации BMPR2, другие) 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1.4. Ассоциированная с: системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты), шистосомозом 1". Легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз (спорадическая, наследуемая (мутация EIF2AK4), индуцированная приемом лекарств/токсинов, ассоциированная (СЗСТ, ВИЧ-инфекцией)
2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца: 2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Клапанные пороки 2.4. Врожденная/ приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка 2.5. Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен
3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии: 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Синдром альвеолярной гиповентиляции 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Аномалии развития легких
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: 4.1. Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии 4.2. Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)
5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза: 5.1. Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия) 5.2. Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты) 5.3. Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы) 5.4. Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)

Согласно гемодинамической классификации выделяют прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ (таблица 2).

**Таблица 2- Гемодинамическая классификация легочной гипертензии**

Определение	Характеристики	Клинические группы
Легочная гипертензия	ДЛАср. $\geq 25$ мм рт.ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	ДЛАср. $\geq 25$ мм рт.ст. ДЗЛА $\leq 15$ мм рт.ст.	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ	ДЛАср. $\geq 25$ мм рт.ст. ДЗЛА $> 15$ мм рт.ст.	2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца 5. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	Диастолический градиент $< 7$ мм рт.ст. ЛСС $\leq 3$ ЕД. Вуда	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	Диастолический градиент $\geq 7$ мм рт.ст. + ЛСС $> 3$ ЕД. по Вуда	

Критериями прекапиллярной ЛГ являются: Примечание.  
Диастолический градиент = Диастолическое ДЛА - ДЗЛА

среднее давление в легочной артерии (ДЛАср.)  $\geq 25$  ммрт.ст. по данным КПОС;

давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА)  $\leq 15$  мм рт. ст.

Все вышеуказанные параметры должны измеряться в покое.

Такой гемодинамический вариант можно выявить при ЛАГ, ЛГ вследствие патологии легких, ХТЭЛГ, смешанных формах ЛГ.

**Посткапиллярная форма ЛГ** определяется при ДЛАср.  $\geq 25$  ммрт.ст. и ДЗЛА  $> 15$  мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2).

Диастолический градиент в настоящее время считается наиболее информативным показателем, определяющим характер легочной сосудистой болезни[3,17]. В норме он находится в пределах 1-3 мм рт.ст., у пациентов с заболеваниями сердца - до 5 мм рт.ст. Величина диастолического градиента как разница между диастолическим ДЛА(ДДЛА) и ДЗЛА позволяет выделить подтипы посткапиллярной ЛГ.

## 2. Диагностика

### Стратегия 2.1. Жалобы и анамнез

- Рекомендуется собирать полный медицинский и семейный анамнез у всех больных с подозрением на наличие ЛГ[1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику[1-3]. Спектр клинических симптомов- одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния- обусловлен, главным образом, двумя основными причинами- это нарушенный транспорт кислорода и снижение сердечного выброса (СВ). На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Одышка при физических нагрузках является наиболее частым симптомом дебюта заболевания[11,18]. Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (отеки, увеличение печени, асцит) появляются у части пациентов в стадии прогрессирования заболевания. У отдельных больных, симптомы могут быть связаны с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным распределением кровотока в легких. Дилатация легочной артерии может приводить к осиплости голоса, вследствие сдавления возвратного гортанного нерва, хриплому дыханию из-за компрессии дыхательных путей и ангинозным болям вследствие компрессии левой коронарной артерии. Кровохаркание у пациентов ЛАГ может быть связано с разрывом бронхиальных артерий слизистой бронхов. К симптомам, связанным с сопутствующими заболеваниями, можно отнести ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [1,12]. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания: отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и



эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (ФК, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ).

- Рекомендуется исключить в анамнезе наличие клинической симптоматики у родственников больного, учитывая установленный наследственный аспект ЛАГ и ХТЭЛГ [3,7].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

## **2.2. Физикальное обследование**

- Рекомендуется провести наружный осмотр пациента, оценить рост и массу тела, уровень физического развития у всех больных ЛГ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** При физикальном осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто выявляется акроцианоз, при длительном течении болезни-изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменение формы грудной клетки у больных с эмфиземой легких («бочкообразная» грудная клетка). При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ.

Наличие дополнительных клинических признаков, может помочь предположить причину ЛГ. Телеангиэктазии, синдром Рейно и отек пальцев кистей характерны для системной склеродермии, крепитация при аускультации характерна для интестинального заболевания легких, сосудистые звездочки по типу паутинки и пальмарная эритема предполагают заболевание печени.

- Рекомендуется провести аускультацию сердца у всех больных ЛГ[1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла [1,2,18].

- Рекомендуется провести аускультацию легких у всех больных ЛГ[1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** *Аускультативная картина в легких у больных ЛАГ не изменена.*

### **2.3. Лабораторная диагностика**

- Рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови, иммунологические тесты, оценивать функцию щитовидной железы у всех пациентов ЛАГ для диагностики ассоциированных состояний [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех больных ЛГ при первичной диагностике и каждые 3-6 месяцев [9,10].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспартатаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, мочевиная кислота) у всех больных ЛГ при первичной диагностике и далее каждые 3-6 месяцев [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется ежемесячное проведение биохимического анализа крови с исследованием аспартатаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина у всех больных ЛГ, получающих антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется оценивать коагулограмму, D-димер, уровни антифibrина III и протеина C для исключения тромбофилии всех больных ЛГ при первичной диагностике [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется ежемесячно оценивать уровень международного нормализованного отношения (МНО) у всех больных ЛГ, получающих варфарин [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется оценка гормональной функции щитовидной железы (Т3, Т4, тиреотропный гормон) у всех больных ЛГ при первичной диагностике[1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение иммунологических тестов (антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется оценка титра антинуклеарных антител у больных с подозрением на ЛАГ старше 40 лет для исключения ассоциации с СЗСТ при первичной диагностике[1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретический пропептида мозгового (NT-proBNP) в сыворотке (плазме) крови у больных ЛГ при первичной диагностике и далее каждые 3-6 месяцев [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение серологического теста на ВИЧ-инфекцию у всех больных ЛГ[1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

## **2.4. Инструментальная диагностика**

При обнаружении патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, рекомендовано провести следующие инструментальные методы обследования.

- Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) у всех больных ЛГ [1,3,19].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (*p-pulmonale*), отклонение электрической оси сердца вправо. Гипертрофия ПЖ выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо- у 79% больных с ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ составляет лишь 55%, а специфичность- 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛАГ. У больных с тяжелой ЛАГ может обнаруживаться неизменная ЭКГ [1,2].

- Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки у всех больных ЛГ[1-3,20].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и ВПС, судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

- Рекомендуется проведение трансторакальной ЭхоКГ, как неинвазивного диагностического исследования 1-й линии, у всех больных с подозрением на наличие ЛГ [1, 3, 21,22].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. У пациентов с наличием значимой ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия (ПП) и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается “парадоксально” в сторону ПЖ.

- Рекомендуется оценивать вероятность наличия ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных ЛГ на основании

определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска[3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Для определения вероятности ЛГ у больных с симптомами заболевания на этапе скрининга предложено использовать показатель скорости потока на трикуспидальном клапане (таблица 3).

**Таблица 3.** Вероятность ЛГ на основании данных эхокардиографии

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

Более правильная оценка вероятности ЛГ будет установлена при анализе дополнительных признаков повышения ДЛА при исследовании правых отделов сердца, легочной артерии и нижней полой вены (НПВ) (таблица 4,5)

**Таблица 4.** Эхокардиографические признаки легочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации

А: правый желудочек	В: легочная артерия	С: нижняя полая вена и правое предсердие
ПЖ/ЛЖ базальный диаметр $> 1,0$	АТ ВТПЖ $< 105$ м/с или среднесистолический пик	НПВ $> 2,1$ см ( $< 50\%$ ) ( $< 20\%$ на спокойном дыхании)
Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; ИЭ ЛЖ $> 1,1$ в систолу и/или диастолу)	V раннего пика диастолической регургитации $> 2.2$ м/с	площадь ПП в систолу $> 18$ см <sup>2</sup>
-	Диаметр ЛА $> 25$ мм	-

**Примечание:** Вероятность ЛГ при оценке различных камер и сосудов сердца (А/В/С):

А: ПЖ – правого желудочка; В: ЛА – легочной артерии; С: НПВ и ПП – нижней полой вены и правого предсердия. ИЭ – индекс эксцентричности; АТ ВТПЖ – систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка.

- При высокой вероятности наличия ЛГ рекомендуется дообследование, включая КПОС [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- При средней вероятности наличия ЛГ рекомендуется дообследование, включая КПОС [3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств B).

**Таблица 5.** Стратегия диагностики в зависимости от вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов с клиническими симптомами при наличии или отсутствии факторов риска ЛАГ или ХТЭЛГ

Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ	При отсутствии ФР ЛАГ/ХТЭЛГ	Уровень убедительности рекомендаций-Уровень достоверности доказательств	При наличии ФР ЛАГ/ХТЭЛГ	Уровень убедительности рекомендаций-Уровень достоверности доказательств
Низкая	Рассмотреть альтернативный диагноз	IIa-C	Рассмотреть ЭхоКГ-контроль	IIa-C
Средняя	Рассмотреть альтернативный диагноз и ЭхоКГ-контроль	IIa-C	Дообследование, включая КПОС	IIa-B
	Возможно рассмотреть дообследование	IIb-C		IIa-B
Высокая	Дообследование, включая КПОС	I-C	Дообследование, включая КПОС	I-C

Рекомендуется оценить СДЛА методом доплерЭхоКГ у всех больных ХТЭЛГ на основании скорости трикуспидальной регургитации [1,20].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Допплерография позволяет измерить скорость кровотока в сердце, что в свою очередь дает возможность неинвазивно определить ДЛА [22]. По степени трикуспидальной регургитации можно расчетным путем определить величину систолического ДЛА (СДЛА) с помощью модифицированного уравнения Бернулли:  $DP = 4V^2$ , где DP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V- скорость трикуспидальной регургитации в м/с., при отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка и стеноза ЛА. Для подсчета СДЛА методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан к градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии (ДПП). По современным рекомендациям, СДЛА определяют с учетом давления в НПВ и ее коллабирования на вдохе. Исследование НПВ позволяет объективизировать явления застоя крови в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического давления в правом предсердии, то есть центрального венозного давления. Исследование проводят из субкостального доступа, датчик устанавливают под мечевидным отростком и ориентируют в позиции

длинной оси НПВ. Диаметр НПВ уменьшается на глубоком вдохе, когда отрицательное давление в грудной клетке ведет к увеличению наполнения ПЖ из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра во время вдоха коррелируют с ДПП. У здорового человека при нормальном ДПП, равном обычно 5 мм рт. ст., диаметр НПВ меньше 2,1 см, и она спадается после глубокого вдоха более чем на 50%. При наличии правожелудочковой недостаточности, повышении конечно-диастолического давления в ПЖ и ДПП, наблюдается затруднение притока крови к сердцу. Поэтому коллабирование НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застоя крови в венах большого круга кровообращения и свидетельствует о повышении ДПП. Дилатация НПВ более 2,1 см при нормальном респираторном коллапсе более 50% предполагает среднее увеличение ДПП (6-10 мм рт. ст.). Если респираторный коллапс менее 50%, ДПП составляет от 10 до 15 мм рт. ст. Дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагает значительное увеличение давления в ПП более 15 мм рт. ст.

- Рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ у больных с подозрением на наличие открытого овального окна или небольшого ДМПП [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Выявление ВПС является одной из важных задач в дифференциально диагностическом алгоритме при проведении ЭхоКГ. Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ являются септальные дефекты, ОАП, аномальный дренаж легочных вен и другие, в том числе, сложные ВПС. У части больных, особенно при развитии высокой ЛГ, это представляет определенные трудности и требует проведения чреспищеводной ЭхоКГ или других инструментальных методов (МРТ, МСКТ с контрастированием) для уточнения диагноза. К сожалению, трансторакальная ЭхоКГ в покое не позволяет исключить ЛГ при легкой и бессимптомной форме, но дает возможность определить низкую, среднюю или высокую априорную вероятность ЛГ. Кроме того, ряд эхокардиографических показателей наряду с другими, внесены в перечень критериев прогноза и риска заболевания (площадь ПП, выпот в перикард и др). Таким образом, ЭхоКГ является важным инструментом в диагностике и ведении больных с ЛГ, позволяющим проводить скрининг у симптоматичных пациентов и в группах с факторами риска, дифференциальную диагностику различных заболеваний, приводящих к развитию ЛГ, оценивать тяжесть и прогноз больных, а также эффективность проводимого лечения.

- Рекомендуется проведение КПОС у больных с подозрением на наличие ЛАГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Во время КПОС оцениваются следующие параметры: давление в правом предсердии, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, СВ (методом термодиллюции или методом Фика при наличии системно-легочных шунтов), АД, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной ( $СаО_2$ ) и венозной крови ( $СvO_2$ ) (а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах).

- Рекомендуется проведение ОФП во время КПОС у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств или токсинов для определения потенциальной эффективности лечения антагонистами кальция (АК) [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Для проведения ОФП рекомендуется использовать короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения (таблица 6) [1-3, 23].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется применять в качестве вазодилататора при проведении ОФП ингаляционный оксид азота [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Таблица 6.** Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности у больных ЛГ

Препарат	Путь введения	T 1/2	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность
Простагландин E1	внутривенный	3мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40мин.
Оксид азота	ингаляционный	15-30 сек.	10ppm	20-40 ppm	5мин.
Илопрост	ингаляционный	20-25мин.	20мкг	-	5-10мин.

Примечание. ppm- частиц на миллион в газовой смеси

- Рекомендуется применять для ОФП ингаляционный илопрост или внутривенный простагландин E1 (ПГЕ1).

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C) [1,23].



- Рекомендуется применять следующие критерии для оценки ОФП: положительная ОФП определяется при снижении ДЛАср. более чем на 10 ммрт.ст., достижении абсолютной величины ДЛАср. менее 40 ммрт.ст. при увеличении или отсутствии динамики СВ[2,3]. **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Не более 10-25% больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств/токсинов имеют положительную ОФП, что указывает на потенциальную эффективность лечения АК [2,3]. Из-за возможных серьезных осложнений не следует назначать АК эмпирически без проведения ОФП.

- Рекомендуется проведение КПОС у больных с ВПС для решения вопроса об операбельности [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** см. приложение Г.

- Рекомендуется проведение КПОС у больных ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение ангиопульмонографии во время КПОС у больных ХТЭЛГ [3, 24].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение КПОС у больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или легких, если решается вопрос о трансплантации[3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется оценивать конечно-диастолическое давление в ЛЖ при невозможности надежного измерения ДЗЛА[23].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания у всех больных ЛГ для выявления обструктивных или рестриктивных изменений и уточнения тяжести поражения легких [1-3,25].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Для больных ЛГ характерно уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное  $PaO_2$  и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции  $PaCO_2$ . При наличии необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу ХОБЛ как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких (DLCO) могут указывать на наличие интерстициального заболевания легких.

- Рекомендуется проведение полисомнографии для исключения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких для исключения ХТЭЛГ [3,24,26].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** У больных ЛГ можно обнаружить абсолютно неизмененную картину или небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушений вентиляции [26]. Этот метод является наиболее информативным в диагностике хронической тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике ЛАГ и ХТЭЛГ чувствительность вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность - 94-100% [2,3]. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции [1].

- Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения у всех больных ЛГ [3,27].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему [2,27]. При левожелудочковой сердечной недостаточности может обнаруживаться феномен матового стекла и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение

*интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней указывает на ЛКГА. КТ-картина хронической тромбоэмболии включает полную окклюзию легочной артерии или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы [24].*

- Рекомендуется проведение КТ с ангиопульмонографией при обследовании больных с ХТЭЛГ [3,27].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных ЛГ [28].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** МРТ используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения и обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. [1-3]. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, ВПС, ХТЭЛГ.

- Рекомендуется проведение УЗИ внутренних органов у всех больных ЛГ для исключения цирроза печени и/или портальной гипертензии [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

## **2.5. Оценка функционального статуса**

- Рекомендуется проведение Т6МХ у всех больных ЛГ при первичной диагностике и каждые 3-6 месяцев [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B).

**Комментарии:** Дистанция в Т6МХ (Д6МХ) обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Д6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ.

- Рекомендуется оценивать ФК в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у всех больных ЛГ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B).

**Комментарии:** Функциональная классификация ВОЗ является модифицированным вариантом классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (NYHA), предложенной для пациентов с ХСН для характеристики тяжести ЛГ [1-3].

Класс I- больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс II- больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс III- больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс IV- больные с ЛГ неспособны выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

- Рекомендуется проведение кардиопульмонального нагрузочного теста для оценки вентиляции и газообмена во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог) [29,30].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B).

**Комментарии:** У больных ЛГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода. Кардиопульмональный нагрузочный тест использовался в многоцентровых исследованиях. В настоящее

время пиковое потребление кислорода и величина анаэробного порога рассматриваются в качестве предикторов неблагоприятного прогноза [3]

## **2.6. Дополнительные методы обследования**

- Рекомендуется проведение векторкардиографии у всех больных ЛГ [1, 18, 58].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** ВКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ с большей диагностической точностью, чем ЭКГ (чувствительность 70%, специфичность 83%); позволяет ориентировочно оценивать тяжесть перегрузки правого желудочка, а также может использоваться как дополнительный предиктор прогноза.

- Рекомендуется генетическое консультирование пациентам с отягощенным наследственным анамнезом, а также ИЛГ [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Пациенты и члены их семей, относящиеся к группе риска, должны быть проинформированы о возможности выявления генетических мутаций [3,4].

- Рекомендуется оценка газового состава крови у пациентов с подозрением на наличие гипоксической ЛГ [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C).

- Не рекомендуется проведение открытой или торакоскопической биопсии легких [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C).

**Комментарии:** Проведение биопсии сопряжено с существенно повышенным риском осложнений, в том числе и фатальных [2,3].

- Рекомендуется консультация ревматолога больных ЛГ при выявлении значительно повышенного титра антител (более 1:80) или подозрении на наличие СЗСТ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C). 1%%

## 2.7. Оптимизация диагностического процесса

Оценка вероятности ЛГ обычно проводится на амбулаторном этапе диагностики. Исключение наиболее частых причин ЛГ может потребовать госпитализацию пациента в многопрофильный стационар. Для верификации диагноза необходимо направить пациента в специализированный стационар для проведения КПОС (таблица 7).

**Таблица 7.** Этапы диагностической помощи для больных ЛАГ

Этапы	Объем обследования
Первичная медико-санитарная помощь	Скрининг: Сбор жалоб, анамнеза, осмотр, ЭКГ, спирография, рентгенографи грудной клетки, общий анализ крови, ЭхоКГ
Первичная специализированная помощь	Определение вероятности ЛГ: ЭхоКГ Исключение наиболее частых причин ЛГ: КТ легких, спирография с ДСЛ и бодиплетизмографией, Дуплексное сканирование вен, сцинтиграфия легких УЗИ внутренних органов, гастроскопия, оценка функции щитовидной железы, биохимический анализ крови, тесты на ВИЧ гепатиты, антиядерные антитела
Специализированная медицинская помощь	Верификация диагноза ЛАГ: КПОС и легочной артерии. При необходимости - проведение тестов на вазореактивность (ОФП), ангиопульмонография, коронарные ангиография Оценка риска ЛАГ: Т6МХ, ЭхоКГ, кардиопульмональный нагрузочный тест, биомаркер (мозговой натриуретический пептид)

## 2.8. Особенности диагностики ЛГ в отдельных клинических ситуациях

*Группа 1 (ЛАГ):* при диагностике ассоциированных форм ЛАГ следует применять следующие рекомендации:

- ЭхоКГ в покое в качестве метода скрининга рекомендуется всем больным ССД при отсутствии симптомов ЛАГ с последующим ежегодным проведением ЭхоКГ, определения DLCO и биомаркеров.
- **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [3].
- При подозрении на наличие ЛАГ больным СЗСТ рекомендуется проводить КПОС.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [3].

- Пациентов с ЛАГ вследствие портальной гипертензии рекомендуется направлять в специализированные отделения по ведению этих заболеваний [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с ВИЧ с жалобами на необъяснимую одышку для исключения сердечно-сосудистых осложнений, в частности, ЛАГ. [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B)

- ЭхоКГ не рекомендуется пациентам с ВИЧ при отсутствии симптомов ЛАГ [3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

- Для диагностики ЛВОБ/ЛКГА рекомендуется оценивать клинические данные, проводить бронхоскопию и КТ легких [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [3].

- У больных с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА выявление би-аллельной мутации EIF2AK4 указывает на наследуемую форму заболевания и не требует гистологической верификации [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B)

- Пациенты с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА должны наблюдаться исключительно в специализированных отделениях для больных ЛГ из-за высокого риска отека легких при подборе ЛАГ-специфической терапии [3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

*Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца):*

- У больных ЛГ с патологией левых отделов сердца рекомендуется исключать сопутствующую патологию в качестве возможной причины ЛГ (ХОБЛ, СОАС, ХТЭЛГ) [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца рекомендуется проведение инвазивной диагностики при необходимости определения оптимального водно-солевого статуса [3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в специализированные отделения для больных ЛГ [2,3].
- **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

*Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией):*

Согласно рекомендациям, V Всемирного симпозиума по ЛГ, предлагается отказаться от использования термина "диспропорциональная" ЛГ, и использовать следующие определения:

1. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ без ЛГ (ДЛАср. <25 ммрт.ст.);
2. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с ЛГ (ДЛАср.  $\geq 25$  ммрт.ст.; ЛГ-ХОБЛ, ЛГ-ИЛФ, иЛГ-КЛФЭ);
3. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с тяжелой ЛГ (ДЛАср.  $\geq 35$  ммрт.ст. или ДЛАср.  $\geq 25$  ммрт.ст. и с низким СИ (<2.0 л/мин/м<sup>2</sup>); тяжелая ЛГ-ХОБЛ, тяжелая ЛГ-ИЛФ, и тяжелая ЛГ-КЛФЭ).

- ЭхоКГ рекомендуется для неинвазивного скрининга при подозрении на наличие ЛГ у больных с патологией легких [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Больных с ЛГ вследствие патологии легких при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в специализированные отделения для больных ЛГ [2,3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Больных с тяжелой ЛГ вследствие патологии легких и/или выраженной дисфункцией ПЖ следует направлять в специализированные отделения с целью тщательного обследования и выбора индивидуальной тактики ведения. Критерии для дифференциации пациентов между группами ЛГ 1 и 3 представлены в таблице 8 (<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleID=1790606#tbl1>).

**Таблице 8.** Дифференциальный диагноз между ЛАГ (группа 1) с сопутствующим легочным заболеванием или ЛГ, вследствие заболевания легких (группа 3)

Критерии в пользу ЛГ группы 1 (ЛАГ)	Параметр	Критерии в пользу ЛГ группы 3 (ЛГ + фоне респираторных заболеваний)
Норма или легкие нарушения	Вентиляционная функция	Умеренные или тяжелые нарушения



ОФВ <sub>1</sub> > 60% должных (ХОБЛ)		ОФВ <sub>1</sub> < 60% должных (ХОБЛ)
ФЖЕЛ > 70% должных (ИЛФ)		ФЖЕЛ < 70% должных (ИЛФ)
Отсутствие или небольшие изменения дыхательных путей и паренхимы	КТВР*	Выраженные изменения дыхательных путей и паренхимы
Признаки истощения циркуляторного резерва	-	Признаки истощения вентиляционного резерва
Сохраненный вентиляционный резерв		Сохраненный циркуляторный резерв
Снижение кислородного пульса		Нормальный кислородный пульс
Снижение наклона CO/VO <sub>2</sub>		Нормальный наклон CO/VO <sub>2</sub>
Снижение насыщения кислорода смешанной венозной крови		Насыщение кислорода смешанной венозной крови выше нижней границы
Нет изменений или снижение PaCO <sub>2</sub> во время физической нагрузки		Повышение PaCO <sub>2</sub> во время физической нагрузки

Выбор ДЛАСр.  $\geq 35$  мм рт.ст. как порогового уровня для тяжелой ЛГ основан на следующих находках/положениях, которые должны быть дополнительно изучены в будущих исследованиях:

1. Группа больных с “тяжелой ЛГ” включает в себя лишь небольшое число пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, у которых имеются выраженные/тяжелые сосудистые изменения (ремоделирование), сопровождающие изменения легочной паренхимы [4].

2. Такая степень тяжести ЛГ при респираторных заболеваниях способна привести к циркуляторным нарушениям, которые значительно ухудшают физическую выносливость больных, уже и так сниженную вследствие обструктивных и рестриктивных изменений функции внешнего дыхания. Примечательно, что несмотря на то, что значения ОФВ<sub>1</sub> были выше у больных ХОБЛ с ДЛАСр.  $\geq 40$  мм рт.ст., по сравнению с группой пациентов ХОБЛ без ЛГ, значения дистанции в Т6МХ у больных с тяжелой ЛГ были значительно ниже.

*Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ):*

- У пациентов, перенесших ТЭЛА, в случае появления одышки при физической нагрузке следует рассмотреть вероятность ХТЭЛГ [3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

- Скрининг ХТЭЛГ не рекомендуется у бессимптомных пациентов, перенесших ТЭЛА [3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

## 3. Лечение

### 3.1. Общие рекомендации

*ЛГ является серьезным хроническим заболеванием, имеющим неблагоприятный прогноз, целесообразно рекомендовать пациентам рациональную ежедневную активность. Для всех больных важны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания [1-3].*

- Рекомендована эпидуральная анестезия в качестве метода выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛГ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций Па** (Уровень достоверности доказательств С)

**Комментарии:** *Считается, что плановые оперативные вмешательства у пациентов с ЛАГ имеют высокий риск. Наиболее предпочтительным методом анестезиологического пособия, в настоящее время, представляется эпидуральная анестезия [54]. У пациентов, получающих пероральную ЛАГ-специфическую терапию, во время подготовки и проведения оперативных вмешательств, возможно рассматривать вопрос о ингаляционном и/или внутривенном введении препаратов.*

### 3.2. Медикаментозное Антикоагулянты и дезагреганты

- Рекомендовано назначение варфарина больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков [3].

**Уровень убедительности рекомендаций Пб** (Уровень достоверности доказательств С)

**Комментарии:** *Целевой уровень МНО при ЛАГ составляет 1,5-2,5. При других формах ЛГ решение о назначении антикоагулянтов должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность. В частности, у больных с портолегочной ЛГ имеется высокий риск развития кровотечения из расширенных вен пищевода [1-3].*

- Рекомендовано назначение варфарина больным ХТЭЛГ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств С)

**Комментарии:** При ХТЭЛГ целевые уровни МНО на фоне терапии варфарином\*\* составляют 2,5- 3,5 [3,24].

- Рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов в качестве альтернативы варфарину у пациентов ЛГ с повышенным риском кровотечений или в случае непереносимости последнего [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин и эноксапарин\*\*. В течение 1-го месяца терапии применяются дозы надропарина 15000 UAXaIC 2 раза в день или эноксапарина 1 мг/кг веса 2 раза в день, в последующем- меньшие профилактические дозы: надропарин 7500 UAXaIC 1-2 раза в день и эноксапарин 20-40мгх1-2раза [1,2,18].

- Назначение дезагрегантов рекомендуется больным ЛАГ, имеющих положительную пробу на вазореактивность, при непереносимости оральных антикоагулянтов [2].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Применение кислоты ацетилсалициловой 75-150мг не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля.

- При выраженных климактерических симптомах пациенткам ЛГ в постменопаузе рекомендована заместительная гормональная терапия при условии достижения адекватной гипокоагуляции с помощью антикоагулянтной терапии [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** По-прежнему нерешенными остаются вопросы по поводу заместительной гормональной терапии у пациенток с ЛАГ в период менопаузы. Данный вид терапии вероятно может обсуждаться в случае тяжелых симптомов менопаузы.

### **Диуретики**

- Рекомендовано назначение мочегонных препаратов во всех случаях развития декомпенсации ПЖ у больных ЛГ [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого снижения объема циркулирующей крови и снижения Оксигенотерапия

- Рекомендуется оксигенотерапия больным с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на протяжении не менее 15 часов в сутки для достижения парциального давления O<sub>2</sub> в артериальной крови более 8 кПА. [3,32].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Важно постоянно поддерживать сатурацию O<sub>2</sub> на уровне 90% и выше.

- В амбулаторных условиях оксигенотерапия рекомендуется для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке. [1,2].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

### **Сердечные гликозиды и инотропные препараты**

- Назначение дигоксина\*\* 0,25мг/сутки рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях у больных ЛГ. [37].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Сердечные гликозиды рекомендованы при прогрессировании ХСН у больных с ЛГ. [1,18,37].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

- Добутамин у больных с ЛГ рекомендован в терминальной стадии заболевания в качестве инотропной поддержки [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

### **Другие сердечно-сосудистые средства**

- Рекомендовано Антагонисты кальция
  - Антагонисты кальция рекомендованы в высоких дозах больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП [1-3,33].

## **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Возможно применение дигидропиридиновых АК и дилтиазема. Пациентам с частотой сердечных сокращений в покое менее 80 ударов/мин. рекомендован нифедипин в пролонгированных формах или другие дигидропиридиновые АК III поколения [2,34]. При относительной тахикардии (частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту) рекомендован дилтиазем в дозе 240-720мг.

- Амлодипин рекомендуется в качестве препарата выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2].

## **Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Суточные дозы АК, показавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина\*\*- 120-240мг, для амлодипина\*\*- до 10-15мг [2,18,33]. Рекомендовано постепенное титрование дозы препарата постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимых.

- Больным с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим АК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3-4 мес. после инициации терапии [3].

## **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Необходимо контролировать стабильность клинического эффекта АК. У больных ИЛГ с положительной ОФП спустя 3-4 месяца постоянной терапии АК рекомендуется оценка эффективности терапии с обязательным проведением КПОС через 3-4 месяца. При неадекватном ответе – не достижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения/ почти нормализации гемодинамических показателей - требуется коррекция терапии. В ряде случаев необходимо сочетание АК с другими ЛАГ- специфическими препаратами, поскольку отмена первых приводит к клиническому ухудшению.

- Продолжение Простагландины/простаноиды  
**Простагландины** - это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты. [2,11]. Простагландин E1 (ПГЕ1) - вазодилатирующий простагландин, обладающий антиагрегационным и антипролиферативным действием. Благодаря короткому периоду

полувыведения (3-5 минут) возможно быстрое титрование дозы до максимальной величины, и при необходимости быстро остановить действие препарата. 90% ПГЕ1 инактивируется в легких, поэтому при внутривенном введении его поступление в большой круг кровообращения крайне мало, вследствие чего не отмечается выраженной системной гипотонии.

- Рекомендовано применение внутривенного ПГЕ1 до 30 нг/кг/мин для проведения ОФП во время КПОС [2,18].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Ранее ПГЕ1 применялся в виде внутривенных катетерных инфузий в течение 2-3 недель на фоне длительной терапии антагонистами кальция [1,18]. В настоящее время в связи с появлением ингаляционного илопроста и пероральных препаратов ЛАГ- специфической терапии рационально применять его исключительно для тестирования вазореактивности в ОФП [1].

- Не рекомендовано применение внутривенного ПГЕ1 для постоянной терапии. [1].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

**Простациклин** (простагландин I<sub>2</sub>) - мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов- антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции [2,3,35]. У больных с ЛГ различной этиологии доказано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях, уменьшение экскреции метаболитов простациклина с мочой [2,11]. Из класса простаноидов, обладающих различными фармакокинетическими характеристиками и подобными фармакодинамическими эффектами, в нашей стране рекомендован единственный препарат - илопрост в ингаляционной форме.

**Илопрост**- химически стабильный аналог простациклина в аэрозольной форме для проведения ингаляций применяется у больных ЛГ в виде моно- и комбинированной ЛАГ-специфической терапии [1-31]. Эффективность ингаляционного илопроста оценивалась в рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ и неоперабельными формами ХТЭЛГ с III-IV ФК (NYHA) [31]. Ингаляции илопроста/ плацебо

проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию в течение дня (в среднем 30 мкг в сутки). Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, влиял на ЛСС, частоту клинических событий [35].

- Илопрост в ингаляционной форме рекомендован для Антагонисты рецепторов эндотелина

**Эндотелин-1 (ЭТ-1)** – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. Активация системы эндотелина у больных ЛАГ показана при оценке его плазменных и тканевых концентраций. Это является обоснованием для применения АРЭ, блокирующих рецепторы типа А (ЭТА) или одновременно оба типа рецепторов- ЭТА и ЭТВ [1,3,37]. Активация ЭТА- и ЭТВ- рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ- рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции NO и простагличина. Однако при ЛАГ имеется очевидный дефицит ЭТВ- рецепторов в эндотелии [38]. С АРЭ проведено три крупных рандомизированных клинических исследования (РКИ). В настоящее время показано, что, несмотря на различия в активности по отношению к различным рецепторам, эффективность двойных и селективных АРЭ у больных с ЛАГ сравнима.

**Амбризентан**- несульфонамидный АРЭ, производное пропановой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА. Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо- контролируемых В двух 12-недельных плацебо-контролируемых РКИ ARIES-1 (n=202) и ARIES-2 (n=192) изучалась эффективность и безопасность амбризентана, применяемого в различных дозовых режимах – 2,5мг или 5мг в ARIES-1; 5мг или 10 мг в ARIES-2 [39]. В оба РКИ включались пациенты в возрасте старше 18 лет с ЛАГ различной этиологии (ИЛГ, ЛАГ вследствие приема аноректиков, ЛАГ- СЗСТ или ЛАГ-ВИЧ), при любом ФК. Однако большинство больных имели ФК II (ARIES-1: 32%; ARIES-2: 45%) или III (ARIES-1: 58%; ARIES-2: 52%), с небольшой долей ФК I (ARIES-1: 2,5%; ARIES-2: 1,5%) и IV (ARIES-1: 7%; ARIES-2: 2%). Средний плацебо-корригированный прирост Д6МХ к 12-й неделе Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Ингибиторы цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5) предотвращают деградацию цГМФ, что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO/цГМФ и вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1-3].

**Силденафил**- мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) для перорального назначения. В

4-х РКИ у больных с ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/или гемодинамики [39].

- Силденафил рекомендован при ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок (таблица 9) [49-51].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств A) для пациентов ФК II-III.

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C) для пациентов ФК IV.

**Комментарии:** Рекомендованная доза составляет 20мг 3 раза в сутки. В РКИ SUPER-1 у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80мг 3 раза в сутки, к 12 неделе отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам [41,42]. Разницы в результатах Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

### **Риоцигуат**

ИФДЭ5 оказывают влияние на путь NO– растворимая гуанилатциклаза (pГЦ)- цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, в то время как стимуляторы растворимой гуанилатциклазы повышают продукцию цГМФ [3,43]. Риоцигуат имеет двойной механизм действия: сенситизирует pГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-pГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO. Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-pГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [3,43]. В 12-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 была показана эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных с ЛАГ (ИЛГ, семейная ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с: СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией с циррозом печени, приемом аноректиков или амфетамина). Препарат в дозе до 2,5мг 3 раза в сутки улучшал клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК (ВОЗ), увеличивал время до развития клинического ухудшения. К неделе 12 Д6МХ увеличилась на 30м от исходной в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5мг и снизилась в среднем на 6м в группе плацебо ( $p<0,001$ ). Улучшение Д6МХ к 12 неделе Комбинированная терапия



*Комбинированная терапия — ЛАГ- это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств [1-3,39]. Этот подход является привлекательным для контроля заболевания, поскольку в клиническую практику внедрены различные классы препаратов, воздействующих на три сигнальных пути патогенеза: простагландины/ простаноиды, АРЭ (ЭТ-1), ИФДЭ5 и стимуляторы гуанилатциклазы (NO). В экспертных центрах по ЛГ в отдельных клинических ситуациях*

*Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца):*

- Больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца необходимо осуществить оптимальное лечение патологического процесса как причины повышения ДЛА.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B) [3].

- Не рекомендуется применение ЛАГ-специфической терапии больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

*Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией):*

- Рекомендуется длительная оксигенотерапия больным с ЛГ вследствие патологии легких при хронической гипоксемии.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [3].

- Не рекомендуется применение ЛАГ-специфической терапии больным с ЛГ вследствие патологии легких [3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

*Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ): (см. Клинические рекомендации "Хроническая тромбоэмболическая ЛГ")*

## 4. Реабилитация

*ЛГ – хроническое заболевание, лечение которого проводится пожизненно, Реабилитация в РФ не разработана.*

- Рекомендовано поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики [1,3].

**Уровень убедительности рекомендаций** **IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендовано проведение специальных программ по реабилитации больных для улучшения показателей физического статуса [3,49].

**Уровень убедительности рекомендаций** **IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** *Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации. Эффективность реабилитационных программ показана в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором у тренировавшихся пациентов с ЛГ в сравнении с группой контроля достигалось достоверное улучшение физических и функциональных параметров, а также показателей качества жизни [15]. Подобные результаты продемонстрированы и дополнительных неконтролируемых исследованиях с использованием различных тренировочных моделей [49]. Эти рекомендации ограничиваются нехваткой знаний по оптимальному методу физической реабилитации, а также интенсивности и продолжительности тренировок. Кроме того, методы контроля, механизмы облегчения симптоматики ЛАГ, физических и функциональных возможностей пока остаются неясными, как и предполагаемый эффект на прогноз заболевания. Тренировочные программы с физической нагрузкой следует внедрять в центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых больных. Необходимо помнить, что пациенты, участвующие в подобных программах должны находиться на адекватной терапии, соответствующей существующим международным стандартам, а также достигать стабильного клинико-функционального статуса.*

## 5. Профилактика

- Рекомендовано избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Пациентам рекомендуется вести активный образ жизни в зависимости от выраженности симптомов заболевания. Однако, необходимо избегать чрезмерных физических нагрузок, так как это сопряжено с высоким риском ухудшения течения заболевания.

- Не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме.[1-3,15].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется проводить регулярные визиты наблюдения каждые 3-6 мес. в том числе у больных ЛАГ со стабильным течением болезни [11].
- **Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)
- Рекомендовано проведение дополнительной оксигенотерапии у больных с ФК III-IV при парциальном давлении O<sub>2</sub> в артериальной крови < 8кПа (<60 ммрт.ст.) [1-3].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Оксигенотерапия необходима при полетах на высоте более 1500-2000м.

- Рекомендуется вакцинация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции [1-3]

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- **Комментарии:** Пациенты с ЛАГ чувствительны к развитию бронхолегочных инфекций, в частности пневмонии, что в 7% случаев приводит к летальному исходу [1, 15]. В связи чем, даже при отсутствии контролируемых многоцентровых исследований,

необходимость вакцинации против вирусов гриппа и пневмококковой инфекции, не вызывает сомнений.

- Рекомендована помощь психолога/психиатра [1-3].

### Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** ЛГ оказывает существенное влияние на психологическое, социальное (включая финансовое) и эмоциональное состояние пациентов и их семей [15]. Специалисты, ведущие пациентов с ЛГ, должны иметь навыки и знания для оценки и решения таких задач, а также работать с привлечением коллег из смежных областей медицины (психиатров, клинических психологов) и социального обеспечения. Необходимо мотивировать их к объединению в пациентские организации, что благотворно влияет на их способность к коммуникации и повышает приверженность к терапии. В дополнение к психологической и социальной поддержке необходимо заранее планировать организацию ухода за больными и, при необходимости, направление пациентов к специалистам паллиативной медицины.

**Факторы риска (ФР)** развития ЛАГ могут играть предрасполагающую или стимулирующую роль в развитии болезни [3]. Выделяют определенные, вероятные или возможные ФР в зависимости от силы ассоциации с ЛАГ (таблица 11). Определенная ассоциация признается в случае эпидемии или подтверждении роли ФР на основании многоцентровых эпидемиологических исследований. Вероятным ФР считается на основании результатов одноцентрового исследования или серии клинических случаев, а также если после прекращения воздействия, наблюдался регресс ЛГ, например, как в случае дазатиниб-индуцированной ЛАГ [3]. Возможным считается ФР в случае подозрения на наличие причинно-следственной связи.

<b>Таблица 11.</b> Факторы риска легочной артериальной гипертензии		
Факторы риска		
определенные	вероятные	возможные
Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Токсическое рапсовое масло Бенфлуорекс Ингибиторы обратного захвата серотонина	Амфетамины Дазатиниб L-триптофан Мета-амфетамины	Кокаин Фенилпропаноламин Амфетамин-подобные препараты Интерферон α и β Некоторые химиотерапевтические препараты в частности алкилирующие агенты (митомycin, циклофосфамид)

Большое значение имеет наличие в анамнезе указаний на принадлежность пациента к группам риска развития ЛАГ, СЗСТ, указаний на возможное наличие ВПС, заболеваний печени, носительства ВИЧ, паразитарных заболеваний.

Динамическое наблюдение больных из групп риска, включая проведение Т6МХ, ЭхоКГ (таблица 12).

**Таблица 12.** Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ: рекомендуемые методы и временная шкала

Обследование	Исходно (до начала терапии)	Каждые 3-4-мес.	Через 3-4-мес. после начала или смены терапии	В случае клинического ухудшения
Оценка клинического статуса ФК (ВОЗ) ЭКГ	+	+	+	+
Проведение теста 6-МХ	+	+	+	+
Кардиопульмональный нагрузочный тест	+		+	+
Уровень BNP/NT-proBNP	+	+	+	+
ЭхоКГ	+		+	+
Катетеризация правых отделов сердца	+		+	+

## 6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания

Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ:

1. ФК (ВОЗ)
  2. Наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности
  3. Толерантность к физическим нагрузкам
  4. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
  5. Уровень пикового потребления кислорода
  6. ЭхоКГ- параметры (Наличие перикардialного выпота, Площадь правого предсердия)
  7. Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, СВ, SvO<sub>2</sub>, отрицательная ОФП)
  8. Анализы крови (Гиперурикемия, Уровень натриуретического пептида, Тропонин, Норадреналин, Эндотелин-1)
- Рекомендовано оценивать тяжесть ЛАГ у больных с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ [9,30].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств B)

- Рекомендуются целевая стратегия Особенности ведения пациенток детородного возраста с ЛГ
  - Беременность противопоказана больным ЛГ [1-3,50].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** *Беременность ассоциирована с высоким риском материнской смертности у пациенток с ЛАГ (30-50%) [3,50]. В 13 центрах в течение 3-летнего периода наблюдали 26 беременных пациенток с ЛАГ, из них 3 женщины (12%) умерли, а у одной (4%) развилась тяжелая правожелудочковая недостаточность, послужившая показанием к экстренной трансплантации комплекса сердце-легкие. Всего было зарегистрировано восемь аборт, два из которых спонтанных и шесть индуцированных. 16 беременностей (62%) завершились благополучно рождением здоровых младенцев. В исследовании, проведенном в пяти центрах США, за период 1999-2009 гг. было зафиксировано три летальных исхода на 18 беременностей (17%) [5,66]. Пациентки, отвечающие на специфическую терапию, с*

низким ЛСС и долгосрочным ответом на терапию антогонистами кальция относятся к группе низкого риска осложнений во время беременности и родов [52,62]. Первородящие пациентки, плохо отвечающие на специфическую терапию и имеющие высокое ЛСС, относятся к группе высокого риска развития осложнений во время беременности и родов [12,67]. Эти данные нуждаются в надежном подтверждении в результате масштабных клинических исследований. В настоящее время рекомендации относительно строгого воздержания от беременности пациенткам с ЛАГ, остаются неизменными.

- С учетом высокого риска прогрессирования ЛАГ на фоне беременности пациенткам детородного возраста рекомендуется консультация кардиолога и гинеколога в центре с опытом ведения беременных с этой патологией для подбора оптимальных методов контрацепции [1,2,61-64].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Не рекомендуются эстроген-содержащие контрацептивы больным ЛАГ в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C) [55].

**Комментарии:** Нет единого мнения относительно оптимального метода контрацепции. Пероральные контрацептивы, содержащие прогестерон (медроксипрогестерон ацетат, этоноргестрел), обладают эффективным действием и лишены многих побочных эффектов, присущих эстрогенсодержащим препаратам предыдущих поколений [55]. Однако они могут снижать эффективность антагониста эндотелиновых рецепторов препарата бозентан [31]. Кроме того, инъекции прогесторона по данным метаанализа также могут повышать риск ТЭ осложнений [64]. Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы могут обсуждаться у пациенток принимающих антикоагулянтные препараты [55,62,63]. Внутриматочные устройства с медленным высвобождением левоноргестрела, являются современным и высокоэффективным средством. Но их применение у пациенток с ЛАГ ограничено развитием вазовагальных реакций. Кроме того, использование внутриматочной терапевтической системы сопровождается повышенным риском инфекционных осложнений во время ее постановки [55]. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности [62,63,65]. Перманентные методы: женская или мужская стерилизация - самые эффективные способы контрацепции, ассоциированные с низким риском, но требующие

письменного согласия пациентов. Стерилизация женщины может быть выполнена планово, во время прерывания беременности или во время оперативного родоразрешения [62,63,65].

- Для достижения надежного контрацептивного эффекта рекомендуется сочетание двух методов контрацепции.

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C) [50].

- Рекомендуется в случае наступления беременности искусственное прерывание беременности [3,61,65].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Следует информировать пациенток о высоких рисках развития серьезных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 недель беременности [62,65]. Наиболее оптимальным сроком для прерывания беременности является  $10 \pm 3$  недели гестации [62,68].

- В случае отказа от искусственного прерывания беременности, рекомендуется тщательное наблюдение за пациенткой мультидисциплинарной командой специалистов, которая принимает коллегиальное решение о тактике ведения и методе родоразрешения [62,63,69].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** В состав мультидисциплинарной команды специалистов входят: врач-кардиолог, врач-акушер-гинеколог, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-педиатр, при необходимости привлекаются врачи других специальностей.

- Рекомендуется осмотр кардиолога проводить каждые 2-4 недели во время всего периода беременности [52,53].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- ЭхоКГ рекомендуется проводить во время беременности каждые 4-6 недель [50].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)



- В случае неоптимальной визуализации при трансторакальной ЭхоКГ рекомендуется выполнение чреспищеводной эхокардиографии для выявления ВПС (частичный аномальный дренаж легочных вен, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки) и уточнения степени его тяжести [50].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Плановая госпитализация в специализированное отделение рекомендуется во втором триместре беременности в связи с повышенным риском преждевременных родов и гемодинамических осложнений, а также для определения сроков и способа родоразрешения [68,69].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Внеплановая госпитализация рекомендуется при ухудшении общего состояния или при отрицательной динамике ЭхоКГ-параметров [67].

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- Мультиспиральная КТ с контрастированием рекомендуется только по жизненным показаниям, в том числе и при подозрении на ТЭЛА [50].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

- У пациенток с впервые диагностированной ЛГ во время беременности после исключения ВПС рекомендуется проведение катетеризации правых камер с ОФП [66].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется продолжить во время беременности специфическую терапию, включающую антагонисты кальция, прогестины, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, которую пациентка получала до беременности [2,50].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

- Не рекомендуются антагонисты рецепторов эндотелина беременным пациенткам ЛГ и больным, планирующим беременность [52,65,70]

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Если пациентка не принимала до беременности специфическую терапию, для улучшения прогноза пациентки необходимо рассмотреть возможность ее назначения во время беременности. Физиологические изменения и осложнения, которые возникают во время беременности, такие как рвота беременных, может повлиять на поглощение, выделение и биодоступность препаратов. Поэтому крайне важно внимательно следить за состоянием пациенток и вносить коррективы в применяемые дозы лекарственных препаратов по мере необходимости, на протяжении беременности и родов [50].

- Для лечения правожелудочковой сердечной недостаточности у женщин с ЛАГ во время беременности или во время родов, рекомендуется использование торасемида или фуросемида

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Однако при применении петлевых диуретиков следует помнить, что они могут уменьшить кровоток через плаценту [50].

- Не рекомендуется спиронолактон во время беременности [50,63,68].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется отменить АРЭ или осуществить замену на другие группы ЛАГ специфических препаратов [50, 65]

**Уровень убедительности рекомендаций I** (Уровень достоверности доказательств C)

- В случае назначения антикоагулянтной терапии из-за эмбриотоксического эффекта варфарина в 1 триместре, рекомендуется назначать низкомолекулярных гепаринов [50, 65].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Нет данных о том, что беременность увеличивает риск ТЭ у пациенток с ЛГ, в связи с чем необходимость назначения антикоагулянтов во время беременности решается индивидуально.

- Не рекомендуется общая анестезия при оперативном родоразрешении пациенткам с ЛГ [50, 52, 53, 54, 72].

**Уровень убедительности рекомендаций III** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Рекомендаций по срокам и способам родоразрешения в настоящее время не существует. Однако многими центрами рекомендуется, проводить родоразрешение досрочно, чтобы избежать спонтанных вагинальных родов, сроки которых невозможно контролировать и которые потенциально могут привести к родоразрешению как в ночное время, так и в выходные дни с "дежурными бригадами" не обладающими достаточным опытом родоразрешения пациенток с ЛГ. Поэтому предпочтение во многих центрах отдается планированию оперативного родоразрешения в сроке 32-38 недель [52, 62]. Известно, что роды через естественные родовые пути, как правило, ассоциируются с меньшей потерей крови, снижением инфекционных осложнений, меньшим риском тромбоэмболических осложнений и с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением. В связи с этим, в последнее время все чаще описываются успешные случаи родоразрешения через естественные родовые пути у пациенток с ЛГ. Исключение составляют пациентки с синдромом Эйзенменгера, у которых обсуждаются только сроки оперативного родоразрешения. Следует помнить, что пациентки с синдромом Эйзенменгера относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений, поэтому длительность профилактического назначения антибактериальной терапии после оперативного родоразрешения в каждом конкретном случае обсуждается индивидуально. Профилактика ТЭ после оперативного родоразрешения проводится 7 суток.

- Рекомендуется в послеродовом периоде применение ингаляционного оксида азота [71, 72].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется в послеродовом периоде ингаляционный илопрост [71, 72].

**Уровень убедительности рекомендаций IIb** (Уровень достоверности доказательств C)

- Рекомендуется подавлять лактацию у пациенток с ЛГ [73, 74].

**Уровень убедительности рекомендаций IIa** (Уровень достоверности доказательств C)

**Комментарии:** Мониторинг после родов у женщин с ЛАГ очень важен, так как большинство случаев летальности происходит именно в этот период, и он должен продолжаться от нескольких дней до нескольких недель после родов [65,72,75]. Самый высокий риск смертности в течение первых 4 недель после родов [67, 76], и основной причиной материнской летальности остается правожелудочковая недостаточность [67]. Предрасполагающими факторами развития правожелудочковой недостаточности могут быть гемотрансфузии, чрезмерное увеличение ЛСС и ТЭ событий [65]. В некоторых случаях может потребоваться использование системных вазопрессоров и инотропных препаратов [65]. Применяемый для профилактики геморрагических осложнений окситоцин должен использоваться осторожно, так как это может привести к гипотензии и рефлексной тахикардии [77], а, следовательно, и к увеличению давления в легочной артерии у пациенток с ЛАГ [78]. Кормление грудью не рекомендуется, так как пролактин отрицательно влияет на сократительную способность миокарда. Кроме того, вазодилататоры экскретируются с грудным молоком [73,74].

# Критерии оценки качества медицинской помощи

№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1	Проведена трансторакальная ЭхоКГ при установлении диагноза легочной артериальной гипертензии и ХТЭЛГ.	I	C
2	Проведена катетеризация правых отделов сердца с острыми фармакологическими пробами для установления диагноза легочной артериальной гипертензии.	I	C
3	Проведена рентгенография органов грудной клетки	I	C
4	Проведена сцинтиграфия легких для исключения ХТЭЛГ.	I	C
5	Выполнена оценка риска наступления фатального исхода у больных ЛАГ для выбора тактики лечения.	I	C
6	Проведено назначение антагонистов кальция. у больных идиопатической/ наследуемой ЛАГ, а также ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов при положительной ОФП во время катетеризация правых отделов сердца.	I	C
7	Проведено назначение ЛАГ- специфических препаратов при отрицательной ОФП у больных ЛАГ.	I	A/ B
8	Проведено назначение двойной ЛАГ- специфической терапии у больных ЛАГ с ФК IV (ВОЗ).	I/ IIb	B/ C

# Список литературы

1. Чазова И.Е. Мартынюк Т.В., Авдеев С.Н., Арутюнов Г.П., Волков А.В., Наконечников С.Н., Привалова Е.В. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Российские рекомендации. «Кардиоваскулярная терапия и профилактика» 2007; №6.
2. 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.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). EurRespir J. 2015; №46 (4):с.903-75.
4. MM Hoeper, HJ Bogaard, R. Condliffe, et al. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiology 2013; Vol. 62, Suppl D: с.D42–50.
5. Callahan W.E., Amoroso C.S. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. N Engl J Med 1992; №327: с.177-119.
6. Morrell N., Adnot S., Archer S. et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. J Am CollCardiol 2009; № 54 (Suppl. 1): с.S20–S31.
7. Machado R, Eickelberg O, Elliott CG, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. J Am CollCardiol 2009; №54:с.S32-S42.
8. Heath D, Edwards JE. The pathology of hypertensive pulmonary vascular disease. Circulation. 1958; №18: с.533-547.
9. D'Alto M ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D%27Alto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23204121](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=D%27Alto%20M%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23204121)), Mahadevan VS ([http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mahadevan%20VS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor\\_uid=23204121](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Mahadevan%20VS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23204121)). Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Respir Rev. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Eur+Respir+Rev+2012%3B+21%3A+126%2C+328%E2%80%93337>)2012; №21(126):с.328-37.

10. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Zaets SB. What Can Cause Pulmonary Vascular Disease in Functionally Single Ventricle? *Anatomy&Physiology* 2016; №6(1):c.1000e137.

11. Мартынюк Т.В. Идиопатическая легочная гипертензия: патофизиологические особенности и возможности патогенетически обоснованной терапии. Автореф. дисс. док мед. наук- М., 2013.

12. JLVachiéry, Y/ Adir, JABarberà, et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *J Am Coll Cardiology* 2013; Vol. 62, Suppl D: c.D100–108.

13. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; №172:c.189-194.

14. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; №113:c.2011-2020.

15. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Update 2009. European society of cardiology. *Eur Heart Journal* 2009; №30:c.2493-2537.

16. Hatano S, Strasser T. World Health Organization 1975. Primary pulmonary hypertension. Geneva: WHO; 1975.

17. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur Respir J* 2013; №41:c.217–223.

18. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е. Первичная легочная гипертензия. М: Нолидж 1991г.; с. 13-20.

19. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTcprolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; №167:c.669–676.

20. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics* 2012; №32:c.1085–1087.

21. Fisher MR, Forfia PR, Chamera E, et al. Accuracy of Doppler echocardiography in the hemodynamic assessment of pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; №179:c.615-621.

22. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2004; №43:c.461-466.

23. Данилов Н.М., Мартынюк Т.В.,Белятко Е.А, др. Острые фармакологические пробы при легочной гипертензии: оценка эффективности ингаляционного илопроста. Consilium Medicum (кардиология) 2013; №15(10): с. 86-90.
24. Мартынюк Т.В., С.Н.Наконечников, И.Е.Чазова. На пути оптимизации подходов к лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. ConsiliumMedicum. 2016; № 5: с.53-58. ([http://www.con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/230629/](http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/230629/))
25. ([http://www.con-med.ru/magazines/consilium\\_medicum/230629/](http://www.con-med.ru/magazines/consilium_medicum/230629/)) Sun XG, Hansen JE, OudizRJ,Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2003;№41:с.1028–1035.
26. 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:с.680-684.
27. Shen Y,Wan C, Tian P, et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. Medicine (Baltimore) 2014;№93:с.e256.
28. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. Semin Ultrasound CT MR 2012;№33:с.567–579.
29. Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. Am J Cardiol 2006;№97:с.123-126.
30. Ross RM. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. Am J Respir Crit Care Med 2003;№167:с.1451.
31. Легочная гипертензия. Под редакцией И.Е. Чазовой и Т.В. Мартынюк. Москва. Практика. 2015.
32. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1985; №131:с.493-498.
33. 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:с.76-81.
34. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 2005;№111:с.3105-3111.



35. Galie N, Manes A, Branzi A. Prostanoids for pulmonary arterial hypertension. *Am J RespirMed* 2003;№2:c.123-137.
36. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A. et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension *Am J RespirCrit Care Med* 2006; №174:c.1257-1263.
37. Антагонисты рецепторов эндотелина. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Глава в руководстве «Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний» под редакцией Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. Москва, 2014:c.281-290.
38. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А.,др. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелинабозентана у больных идиопатической легочной гипертензией: первый российский опыт и взгляд в будущее. *Системныегипертензии* 2011, № 4, с.51-57.
39. TaichmanD.B., OrnelasJ., ChungL. etal. Pharmacologic therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults CHEST Guideline and Expert Panel Report. *CHEST* 2014; №146 (2): с.449 - 475.
40. Авдеев С.Н. Новый антагонист рецепторов эндотелинамацитентан: перспективы терапии легочной артериальной гипертензии. *Тер архив* 2016 № 7:c.89-98.
41. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е.. Роль силденафила в лечении больных легочной артериальной гипертензией. *Системные гипертензии* 2012; №2:c.23-29.
42. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5. Глава в руководстве «Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний» под редакцией Е.И.Чазова, Ю.А.Карпова. Москва, 2014: с.273-281.
- 43.Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;№369:c.330-40.
44. Hoeper MM, Corris PA, King JR, et al. The RESPITE Study: Riociguat In Patients With PAH And An Inadequate Response To Phosphodiesterase 5 Inhibitors. *Am J Crit Care Med* 2016; №193: A6315.
45. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martí'nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go'mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment. *J Am CollCardiol* 1998;№32:c.297-304.
46. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, et al. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2007;№131:c.977-983.

47. Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al. International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update - a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2006;Nº25:c.745-755.
48. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty third official adult lung and heart lung transplantation report - 2006. *J Heart Lung Transplant* 2006;Nº25:c.880-892.
49. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006;Nº114:c.1482-1489.
50. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *EurHeartJ* 2003;Nº24:c.761-781.
51. Galie N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses. *Eur Heart J* 2010; Nº31: c.2080-2086.
52. Jais X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnansy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *EurRespir J* 2012;Nº40:c.881-885.
53. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest*2013;Nº143:c.1330-1336.
54. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *EurRespir J* 2013;Nº41:c.1302-1307.
55. 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;Nº32:c.75-81.
56. Dinh-Xuan AT, Higenbottam T, Clelland C, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1991; Nº324: c.1539- 1547.
57. Zieche R, Petkov V, Williams J. et al. Lipopolysaccharide and interleukin 1 augment the effects of hypoxia and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Natl AcadSci USA* 1996;Nº 93: c.12478- 83

58. Scherptong RW, Henkens IR, Kapel GF et al. Diagnosis and mortality prediction in pulmonary hypertension: the value of the electrocardiogram-derived ventricular gradient. *J Electrocardiol.* 2012;Nº45(3):c.312-8.
59. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; Nº127: c.1531-4.
60. Nathan S, Shlobin O, Ahmad S, et al. Pulmonary hypertension and pulmonary function testing in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; Nº131: c.657-663.
61. Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011; 32(24): c.3147-397.
62. Olsson KM, Channick R. Pregnancy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev.* 2016; 25: c.431-437.
63. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ* 2015; 5: c.435-465.
64. 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.
65. Olsson KM, Jais X. Birth control and pregnancy management in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med* 2013; 34:c.681-688.
66. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;Nº143: c.1330-1336.
67. Bédard 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: c.256-265
68. 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: c.6-14.
69. Sulica R, Preston I, Elwing JM, Panos RJ. Pregnancy and pulmonary arterial hypertension. In: Sulica R, Preston I, eds. *Pulmonary hypertension-from bench research to clinical challenges*. Rijeka, InTech, 2011.

70. Treinen KA, Loudon C, Dennis MJ, et al. Developmental toxicity and toxicokinetics of two endothelin receptor antagonists in rats and rabbits. *Teratology* 1999; 59: c.51–59.
71. 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. Принята в печать
72. 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.
73. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, et al. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. *J Res Med Sci* 2013; 18: c.73–76.
74. Madden BP. Pulmonary hypertension and pregnancy. *Int J Obstet Anesth* 2009; 18: 156–164.
75. Uebing A, Steer PJ, Yentis SM, et al. Pregnancy and congenital heart disease. *BMJ* 2006; 332:c. 401–406.
76. Weiss BM, Maggiorini M, Jenni R, et al. Pregnant patient with primary pulmonary hypertension: inhaled pulmonary vasodilators and epidural anesthesia for cesarean delivery. *Anesthesiology* 2000; 92: c.1191–1194.
77. Yamaguchi ET, Cardoso MM, Torres ML. Oxytocin in cesarean sections: what is the best way to use it? *Rev Bras Anesthesiol* 2007; 57: c.324–350.
78. Albackr HB, Aldakhil LO, Ahamd A. Primary pulmonary hypertension during pregnancy: a case report. *J Saudi Heart Assoc* 2013; 25: c.219–223.

# Приложение А1. Состав рабочей группы

Чазова Ирина Евгеньевна, и.о. Генерального директора ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, директор НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, руководитель отдела гипертензии, член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Мартынюк Тамила Витальевна, руководитель отдела легочной гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н.

Саидова Марина Абдулатиповна, руководитель отдела УЗ-диагностики НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, д.м.н., профессор

Наконечников Сергей Николаевич, первый заместитель генерального директора ФГБУ РКНПК МЗ РФ, д.м.н, профессор

Данилов Николай Михайлович, старший научный сотрудник отдела гипертензии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «РК НПК» МЗ РФ, к.м.н.

Авдеев Сергей Николаевич, заместитель директора по научной работе ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА, д.м.н., профессор

Царева Наталья Анатольевна, заведующая отделением дыхательной недостаточности ФГБУ НИИ Пульмонологии ФМБА России, к.м.н

Волков Александр Витальевич, руководитель лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики ФГБНУ «НИИР им. В. А. Насоновой», к.м.н,

Моисеева Ольга Михайловна, заведующая НИО некоронарогенных заболеваний сердца «СЗФМИЦ им.В.А Алмазова» Минздрава России, д. м. н.

Иртюга Ольга Борисовна, ведущий научный сотрудник НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «СЗФМИЦ им.В.А Алмазова» Минздрава России, к. м. н.

Горбачевский Сергей Валерьевич, директор экспертного Центра хирургического и эндоваскулярного лечения легочной гипертензии НЦССХ им.А. Н.Бакулева, д.м.н., профессор

Шмалыц Антон Алексеевич, ведущий научный сотрудник отделения хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей легочной гипертензией НЦССХ им. А.Н.Бакулева, д.м.н.

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

# Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Представленные Рекомендации разработаны на основе Российских рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии 2010 года четвертого пересмотра и зарубежных рекомендаций по лечению легочной гипертензии Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов 2010 года, которые в свою очередь были созданы на основе анализа имеющегося более, чем 20-летнего опыта различных по целям, протоколам и объемам крупных исследований, проведенных по различным аспектам диагностики и лечения легочной гипертензии.

## Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. врачи-кардиологи,
2. врачи-пульмонологи,
3. врачи-ревматологи,
4. врач-хирурги,
5. врач-терапевты,
6. врачи общей практики

В данных клинических рекомендациях все сведения ранжированы по уровню достоверности (доказательности) в зависимости от количества и качества исследований по данной проблеме.

## Таблица П1-Уровни убедительности рекомендаций

I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными.
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не совсем установлены.
III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.

## Таблица П2 Уровни достоверности доказательств

A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами.
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

## Порядок обновления клинических рекомендаций

Клинические рекомендации обновляются каждые 3 года.

Клинические рекомендации утверждены на IV Всероссийском конгрессе по легочной гипертензии 16 декабря 2016 г.



## Приложение А3. Связанные документы

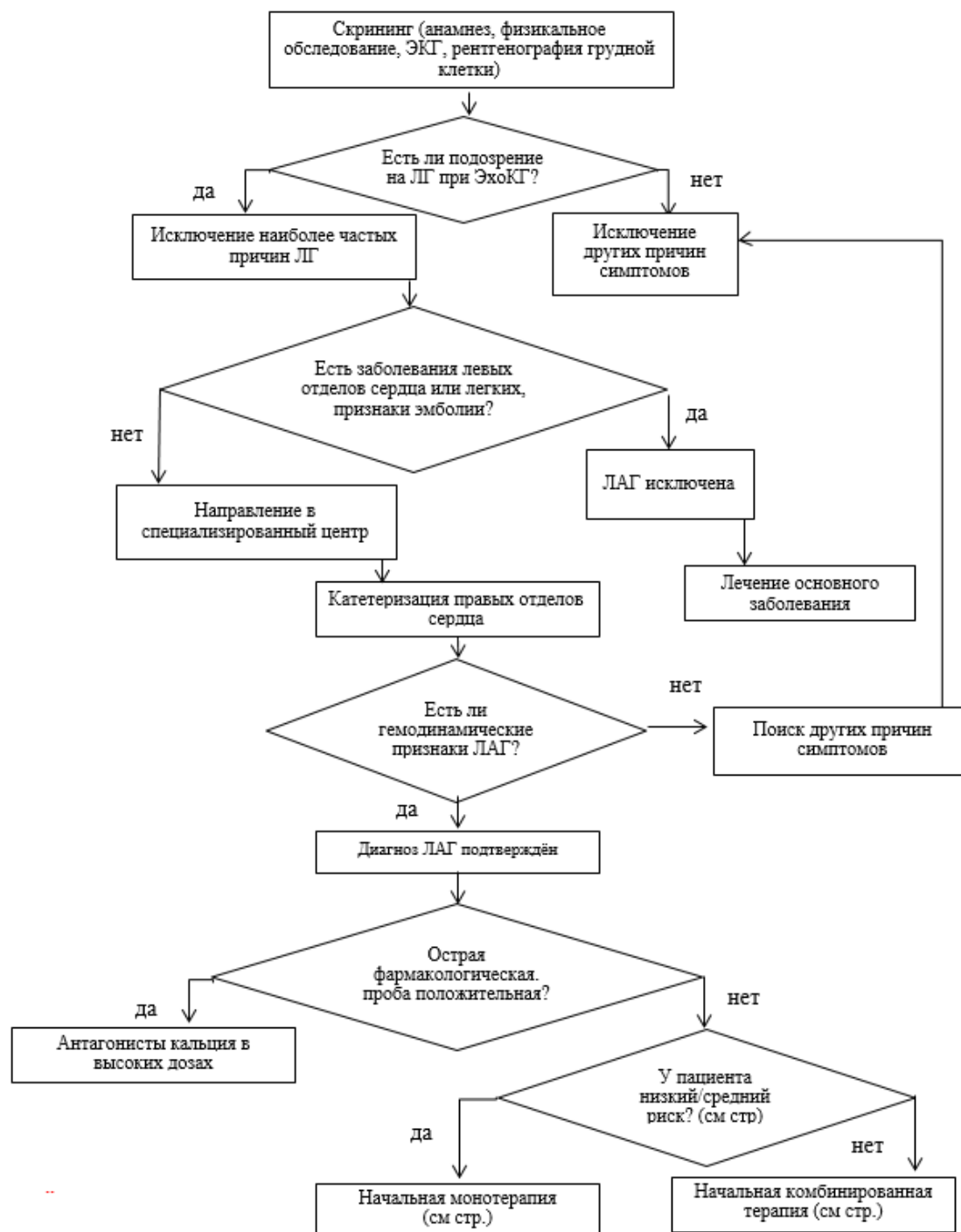
Данные клинические рекомендации разработаны с учётом следующих нормативно-правовых документов:

1. Приказ Минздрава России от 7 июля 2015 г. N 422ан "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи"
2. Постановлением Правительства Российской Федерации «О порядке и условиях признания лица инвалидом» от 20 февраля 2006гю №95 (в ред. Постановлений Правительства РФ от 07.04.2008 № 247, от 30.12.2009 № 1121, от 06.02.2012 № 89, от 16.04.2012 № 318, от 04.09.2012 № 882). Изменения, которые вносятся в Правила признания лица инвалидом, утвержденные Постановлением Правительства Российской Федерации от 7 апреля 2008г. № 24
3. Приказ Министерства Здравоохранения и Социального развития Российской Федерации от 17 декабря 2015 г. № 1024н «О классификации и критериях, используемых при осуществлении медико-социальной экспертизы граждан федеральными государственными учреждениями медико-социальной экспертизы».

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи  
(<http://cr.rosminzdrav.ru/#!/schema/708>)

# Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента

**Рисунок 1.** Выдержка из блок-схемы алгоритма действий врача «Легочная артериальная гипертензия»



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

- Выбор стартовой стратегии лечения определяется на основании стратификации больных в зависимости от риска летальности (таблица 13). Больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов или токсинов, при положительной ОФП назначаются АК в высоких дозах. Стартовая лекарственная монотерапия рекомендуется для лечения впервые выявленных больных при низком или умеренном (промежуточном риске) летальности <5% или 5-10% в год соответственно (таблица 9).
- При назначении АК в высоких дозах больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема лекарства или токсинов обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3-4 месяца. При неадекватном ответе больным следует назначить ЛАГ-специфические препараты в соответствии со стратегией для больных с отрицательной ОФП.
- При отрицательной пробе больным с низким и промежуточным риском фатального исхода необходимо назначение специфической монотерапии (таблица 9).
- У больных ЛАГ с низким и промежуточным риском фатального исхода при выборе в пользу стартовой монотерапии следует учитывать отсутствие прямых сравнительных исследований по оценке эффективности различных видов ЛАГ- специфической терапии. Выбор конкретного препарата зависит от ряда факторов, включая доступность препарата, путь введения, профиль побочных эффектов, лекарственные взаимодействия, предпочтения больного, сопутствующую патологию, опыт врача, стоимость лечения.
- У больных ЛАГ с высоким риском фатального исхода стартовая комбинированная терапия должны включать ингаляционный илопрост (таблица 10). Могут рассматриваться альтернативные режимы стартовой комбинированной терапии.
- В случае неадекватного клинического ответа на начальную комбинированную или ЛАГ- специфическую монотерапию рекомендуется последовательная двойная или тройная терапия. Комбинация риоцигуата и ИФДЭ5 противопоказана. В случае неадекватного эффекта при последовательной двойной комбинированной терапии должна обсуждаться последовательная тройная комбинированная терапия.
- Следует рассмотреть возможность проведения трансплантации легких при неадекватном клиническом эффекте начальной моно- или комбинированной терапии у больных с ЛАГ. Направление больных на трансплантацию легких должно осуществляться вскоре после установления недостаточного эффекта максимальной комбинированной медикаментозной терапии. Атриосептостомия рассматривается как паллиативная процедура для больных с ухудшением, несмотря на максимальную комбинированную терапию перед трансплантацией легких.

# Приложение В. Информация для пациентов

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

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

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

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

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

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

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

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

Жизнь с ЛГ –это непрерывный пересмотр образа жизни. Вам, возможно, потребуется пренебречь некоторыми ежедневными делами, которые казались важными, прежде чем Вам была диагностирована ЛАГ, чтобы появилось время для некоторых Ваших новых обязанностей. Большинство пациентов, живущих с ЛГ, находят, что им становится не по силам тот активный образ жизни, к которому они привыкли. Решение задачи, прежде требующей час, может занять несколько дней

или даже больше. Это –характерная черта жизни с ЛГ, и она не должна быть причиной чувствовать себя неполноценным. Определите приоритеты в вопросах, требующих быстрого решения, а также в делах, которые могут подождать. Это поможет Вам сконцентрироваться на важных делах и опустить несущественные проблемы. Помните, что цели должны быть реалистичными для выполнения, а время для их решения должно быть достаточным.

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

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

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

Для нормализации водного баланса вам могут помочь следующие советы:

Измерьте количество жидкости, которую Вы пьете каждый день, по крайней мере, в течение первых нескольких недель. Два литра жидкости равняются в среднем 8 чашкам. Не забудьте считать воду, которой Вы запиваете таблетки. Супы, мороженое, желе также должны быть посчитаны как жидкости. Увеличение веса - один из первых знаков, что Вы задерживаете жидкость. Взвешивайте себя ежедневно. Если Вы отмечаете увеличение веса при прежнем режиме питания, необходимо уведомить об этом своего врача.

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

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

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

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

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

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

# Приложение Г.

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

## ОПРОСНИК ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА НАЛИЧИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

	Да	Нет
1. Клинические симптомы		
одышка на высоте физической нагрузки или в покое		
повышенная утомляемость		
сердцебиение		
головокружение		
обмороки		
боли в груди		
кашель или кровохарканье		
отеки голеней и стоп		
2. Данные физикального осмотра Акцент (расщепление) 2 тона над легочной артерией / шумы / ритм галопа		
Цианоз – центральный / периферический		
Признаки ПЖ декомпенсации Расширение / пульсация шейных вен		
Асцит / гепатомегалия / иктеричность склер		
Периферические отеки		
Признаки, указывающие на возможную причину ЛГ Выраженный гепатюгулярный рефлюкс ( поражения левых отделов сердца)		
Телеангиэктазии / склеродактилия / кожные проявления (системные заболевания соединительной ткани)		
Хрипы в легких ( интерстициальные болезни легких , ХОБЛ, поражения левых отделов сердца)		
Признаки тромбозов вен нижних конечностей или перенесенная ТЭЛА		

3. Анамнестические сведения Наличие ЛГ у родственников		
Случаи внезапной смерти по неустановленной причине		
Прием лекарственных препаратов (аноректики, гормональные контрацептивы, амфетамины, кокаин, химиотерапия)		
Появление симптомов в период беременности, после родов или аборта		
Появление симптомов после ОРВИ или пневмонии		
Появление симптомов после стресса или чрезмерной физической нагрузки		
4. Наличие заболеваний, ассоциированных с ЛГ		
ВИЧ-инфекция		
Портальная гипертензия		
Системные заболевания соединительной ткани		
Врожденные системно-легочные шунты		
Саркоидоз		
Заболевания щитовидной железы Заболевания крови: состояние после脾эктомии серповидно-клеточная анемия b-талассемия хронические миелопролиферативные заболевания		
Редкие генетические заболевания или болезни обмена: болезнь Гоше болезнь Фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера - Вебера)		
4. Наличие признаков ЛГ по данным ЭКГ		
5. Наличие признаков ЛГ по данным рентгенографии органов грудной клетки		
6. При подозрении на наличие ЛГ проведение эхокардиографии: <b>ВОЗМОЖНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ»</b> Скорость трикуспидальной регургитации <2,8м/сек + СДЛА <36 ммрт.ст. + Наличие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ <b>ВЫСОКОВОЯТНЫЙ ДИАГНОЗ «ЛГ»</b> Скорость трикуспидальной регургитации 2,9 – 3,4 м/с + СДЛА 37 - 50 ммрт.ст. + Наличие или отсутствие дополнительных ЭхоКГ признаков ЛГ		

### Пороговый бал для направления в специализированный стационар

< 5 баллов	легочная гипертензия отсутствует
сумма баллов 5-10	диагноз «легочная гипертензия» возможный желательно направление в специализированный центр
сумме баллов > 11	диагноз «легочная гипертензия» высоковероятный: срочное направление в специализированный центр



## Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками

### 1. Синдром Эйзенменгера

Включает все большие интра- и экстракардиальные дефекты- системно-легочные шунты, которые приводят к значительному повышению ЛСС и двунаправленному или обратному (легочно-системному) сбросу крови.

Присутствуют цианоз, вторичный эритроцитоз и поражение нескольких органов.

### 2. ЛАГ, ассоциированная с преобладающими системно-легочными шунтами

- **Корректируемые** (с помощью хирургического или чрескожного вмешательства)
- **Некорректируемые**

Включает средние и большие дефекты,  $\uparrow$ ЛСС – от незначительного до умеренного, преобладает системно-легочное шунтирование. Цианоз в покое не характерен.

### 3. ЛАГ с малыми дефектами (для взрослых больных)

Значительное  $\uparrow$  ЛСС при наличии небольших дефектов (ДМЖП <1 см и ДМПП <2 см).

Клиническая картина идентична ИЛГ. Коррекция ВПС противопоказана.

### 4. ЛАГ после хирургической коррекции порока

В этих случаях после хирургической коррекции ВПС ЛАГ сохраняется после операции (персистирующая ЛАГ) или развивается через несколько месяцев или лет после операции (резидуальная ЛАГ) при отсутствии значимых послеоперационных остаточных поражений или врожденных дефектов.

## Анатомо-патологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, ассоциированных с легочной артериальной гипертензией

<b>ТИП:</b> <b>Простые пре-трикуспидальные шунты</b> -Дефект межпредсердной перегородки -Ostium secundum - Sinus venosus - Ostium primum -Полный или частичный аномальный дренаж легочных вен <b>Простые пост-трикуспидальные шунты</b> -Дефект межжелудочковой перегородки - Открытый артериальный проток	<b>Комбинированные шунты</b> Описать комбинацию и определить преобладающий дефект <b>Сложные ВПС</b> - Полная форма открытого атриовентрикулярного канала -Truncus arteriosus - Единственный желудочек -Транспозиция магистральных артерий с дефектом межжелудочковой перегородки (без легочного стеноза) и/или открытым артериальным протоком - Другие
<b>РАЗМЕР:</b> <b>Гемодинамический</b> (Qp/Qs) -Рестриктивный (градиент давления через дефект) -Нерестриктивный	<b>Анатомический</b> От небольшого до среднего (ДМПП $\leq$ 2.0 см, ДМЖП $\leq$ 1.0 см) -Большой (ДМПП>2.0 см, ДМЖП>1.0 см)
<b>НАПРАВЛЕНИЕ ШУНТА:</b> -Преимущественно системно-легочный шунт	-Преимущественно легочно-системный шунт -Двунаправленный
<b>Ассоциированные кардиальные и экстракардиальные аномалии</b>	
<b>Статус коррекции:</b> - Не оперированный	-Частично корригированный (проведена паллиативная операция) -Корригированный (проведена радикальная операция)

## Оценка операбельности пациентов с ВПС

Рекомендации			Уровни убедительности рекомендаций и достоверности доказательств
Индекс <sub>2</sub> Вуда/м <sup>2</sup> ЛСС, ЕД.	ЛСС, ЕД. Вуда	Корректируемый ВПС?	
<4	<2,3	да	IIa -C
>8	>4,6	нет	IIa -C
4-8	2,3-4,6	Индивидуальная оценка	IIa -C

