

Диагностика и лечение легочных гипертензий: взгляд с позиций 2017 г.

А.Ш. САРЫБАЕВ, А.С. СЫДЫКОВ, М.А. САРТМЫРЗАЕВА, А.Т. МАМАЖАКЫПОВ, А.М. МАРИПОВ,
А.С. ДЖУМАГУЛОВА

Национальный центр кардиологии и терапии им. акад. М. Миррахимова, Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа заболеваний, для которых характерно повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Независимо от причины ЛГ приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти. За последние годы достигнут значительный прогресс в диагностике и лечении больных с ЛГ, послуживший основой нового клинического руководства по диагностике и лечению ЛГ. В данной статье предлагается краткий обзор основных достижений в диагностических и терапевтических подходах у больных с ЛГ.

Ключевые слова: легочная гипертензия, диагностика, лечение, клиническое руководство.

Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: from the point of view of 2017

A.Sh. SARYBAEV, A.S. SYDYKOV, M.A. SARTMYRZAIEVA, A.T. MAMAZHAKYPOV, A.M. MARIPOV,
A.S. DZHUMAGULOVA

M. Mirрахimov National Centre of Cardiology and Internal Medicine, Bishkek, Kyrgyz Republic

Pulmonary hypertension (PH) is a group of diseases characterized by increased pulmonary vascular resistance (PVR). Regardless of its cause, PH leads to right ventricular failure and premature death. Recent advances in the diagnosis and treatment of PH have prompted the elaboration of new guidelines for the diagnosis and treatment of PH. This paper provides a brief overview of major achievements in diagnostic and treatment approaches in patients PH.

Keywords: pulmonary hypertension, diagnosis, treatment, clinical guidelines.

ВОБ/ЛКГА — веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
ДГД — диастолический градиент давлений
ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии
ДЛА — давление в легочной артерии
ЛАГ — легочная артериальная гипертензия
ЛАД — легочное артериальное давление

ЛГ — легочная гипертензия
ЛЖ — левый желудочек
ЛСС — легочное сосудистое сопротивление
ПЖ — правый желудочек
ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая ЛГ
ЭхоКГ — эхокардиография

Легочная гипертензия (ЛГ) — группа заболеваний, для которых характерно повышение легочного артериального давления (ЛАД) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС). Независимо от причины ЛГ приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной смерти. За последние годы получены новые научные данные, способствовавшие значительному прогрессу в диагностических и терапевтических подходах у больных с ЛГ. Поэтому совместная рабочая группа Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) недавно разработала новое клиническое руководство по диагностике и лечению ЛГ [1, 2]. В новую

версию руководства внесены важные изменения, касающиеся гемодинамических определений и классификации ЛГ. Кроме того, существенно обновлены подходы к диагностике при подозрении на ЛГ, алгоритмы диагностики и лечения больных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и другими формами ЛГ, введена стратификация риска смерти у больных с ЛАГ и разработаны критерии специализированного центра по ЛГ. Значительный интерес представляют также материалы второй Кёльнской консенсусной конференции, прошедшей в июне 2016 г. и организованной Немецким обществом кардиологии (DGK), Немецким обществом пульмонологии (DGP) и Немецким обществом детской кардиологии (DGPK). Цель данной конференции — адаптация нового клинического руководства ESC и ERS по диагностике и лечению ЛГ к условиям Германии [3].

Определения. Как и прежде, ЛГ — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определяемое как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт.ст., измеренное в состоянии покоя при катетеризации правых отделов сердца [4]. Несмотря на то что использование тестов с физиче-

Сведения об авторах:

Сыдыков Акылбек Сагынбаевич — н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна

Сартмырзаева Мээрим Абжалбековна — м.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна

Мамажакыпов Арген Толонбердиевич — м.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна

Джумагулова Айнагуль Сексеналиевна — д.м.н., проф., дир. Национального центра кардиологии и терапии

Марипов Абдирашит Маматисакович — к.м.н., в.н.с. отд-ния горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна

Контактная информация:

Сарыбаев Акпай Шогамбович — зав. отд-нием горной медицины, легочных гипертензий и медицины сна; 720040 Бишкек, ул. Т. Молдо 3, Кыргызская Республика; e-mail: ak_sar777@mail.ru

ской нагрузкой для раннего выявления ЛГ все еще представляет значительный научный интерес, применение термина «ЛГ физической нагрузки» не рекомендуется, так как в настоящее время отсутствуют надежные данные об уровнях среднего ДЛА или ЛСС во время физической нагрузки, имеющие прогностическую ценность.

Для определения ЛАГ снова используются не только значения среднего ДЛА, но и ЛСС. ЛАГ включает прекапиллярную ЛГ, характеризующуюся давлением заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст. и ЛСС > 3 ед. Вуда в отсутствие других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ вследствие заболеваний легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) и другие редкие заболевания V группы [1, 2].

Для характеристики различных подгрупп посткапиллярной ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца (изолированная посткапиллярная ЛГ и сочетанная пост- и прекапиллярная ЛГ), рекомендуется использовать сочетание ЛСС и диастолического градиента давлений (ДГД). При этом изолированная посткапиллярная ЛГ характеризуется ДГД < 7 мм рт.ст. и/или ЛСС < 3 ед. Вуда. В обновленном руководстве вместо термина «диспропорциональная ЛГ» используется термин «сочетанная пост- и прекапиллярная ЛГ». Для этих состояний характерно наличие помимо посткапиллярной ЛГ (ДЗЛА > 15 мм рт.ст.) высокого ЛСС (> 3 ед. Вуда) и/или ДГД > 7 мм рт.ст.

Классификация. Как и в прежней клинической классификации, принятой в 2013 г. на 5-м Всемирном симпозиуме по ЛГ в Ницце, в обновленной классификации различные заболевания и состояния объединены в 5 групп на основе схожести клинических проявлений, патологических изменений, гемодинамических характеристик и подходов к лечению [5]. С целью построения полной и всеобъемлющей классификации, применимой как к взрослым, так и детям, в классификацию ЛГ, принятую в Ницце, включены новые специфические для детей группы и этиологические причины, такие как врожденные или приобретенные заболевания с обструкцией приносящего/выносящего тракта левых отделов сердца и сегментарная ЛГ [6].

Прекапиллярная ЛГ, ассоциированная с хронической гемолитической анемией, существенно отличающаяся от других форм ЛАГ отсутствием плексиформных изменений, низким ЛСС, высоким сердечным выбросом и отсутствием эффекта от специфических препаратов для терапии ЛАГ, перемещена из I группы (ЛАГ) в V группу (ЛГ, в основе которых лежат неясные и/или многофакторные механизмы). Подгруппа наследственной ЛАГ клинической I группы (ЛАГ) включает ЛАГ вследствие мутаций рецептора 2-го типа костного морфогенетического белка (BMPR2) и других более редких генных мутаций.

Группа I' (веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз — ВОБ/ЛКГА) включает следующие клинические формы: идиопатическую, наследственную, вызванную приемом лекарственных препаратов, токсинов и излучением, и ассоциированную с другими заболеваниями (заболевания соединительной ткани и ВИЧ-инфекция).

Персистирующая ЛГ новорожденных включает разнородную группу состояний, большинство из которых обусловлено аспирацией мекония и может отличаться от классической ЛАГ. Кроме того, персистирующая ЛГ новорожденных считается заболеванием с более переходящим течением в большинстве случаев, так как у выживших новорожденных в последующем ЛГ не развивается. Поэтому персистирующая ЛГ новорожденных выделена в отдельную группу I''.

Группа II (ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца), как и прежде, включает ЛГ на фоне заболеваний, сопровождающихся систолической и/или диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и клапанными поражениями сердца. В эту группу входит также ЛГ, развивающаяся на фоне заболеваний сердца у детей, таких как врожденные или приобретенные обструкции приносящего/выносящего тракта левых отделов сердца, врожденные кардиомиопатии и врожденный или приобретенный стеноз легочных вен.

Группа III (ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии), как и прежде, включает ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), интерстициальных заболеваний

легких, других легочных заболеваний со смешанными рестриктивными и обструктивными вентиляционными нарушениями, нарушений дыхания во время сна, заболеваний, сопровождающихся альвеолярной гиповентиляцией, при длительном проживании на высокогорье, а также вследствие нарушений развития легких.

Группа IV переименована в «Хроническую тромбоэмболическую легочную гипертензию (ХТЭЛГ) и другие заболевания, сопровождающиеся обструкцией легочных артерий» и включает ХТЭЛГ, легочную ангиосаркому, другие внутрисосудистые опухоли, артерииты, врожденные стенозы легочных артерий и паразитарное поражение легочных артерий.

Сегментарная ЛГ наблюдается в отдельных участках легких, перфузируемых аорто-легочными коллатеральными при врожденных заболеваниях сердца, таких как атрезия легочного или трехстворчатого клапанов. Это очень необычное гемодинамическое состояние включено в V группу (ЛГ, в основе которых лежат неясные и/или многофакторные механизмы).

Эпидемиология. Данные литературы об эпидемиологии ЛГ остаются недостаточно полными. В Европе распространенность и заболеваемость ЛАГ колеблется от 15–60 и 5–10 случаев на 1 млн населения в год соответственно [7]. В то время как средний возраст больных с идиопатической ЛАГ в 80-е годы составлял 36 лет, по данным нынешних регистров, ЛАГ часто диагностируется у пациентов более старшего возраста, средний возраст которых составляет 50–65 лет [1, 2]. Кроме того, преобладание женщин в значительной степени варьирует между данными различных регистров и может не наблюдаться у пациентов старшего возраста. Почти 60% больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и около 70% больных с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса могут иметь ЛГ [1, 2]. При клапанных поражениях левых отделов сердца распространенность ЛГ увеличивается по мере усиления тяжести порока и симптомов. ЛГ может выявляться практически у всех больных с тяжелым симптоматичным митральным пороком и у около 65% больных с симптоматичным аортальным стенозом. Как правило, при тяжелых интерстициальных заболеваниях и ХОБЛ наблюдается мягкая ЛГ [8]. Тяжелая ЛГ может встречаться при сочетании эмфиземы и фиброза легких [9]. Распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составляют 3,2 и 0,9 случая на 1 млн населения в год соответственно [10].

Генетика. Гетерозиготные мутации гена *BMPR2* выявляются у около 75% больных с семейной и у 25% больных со спорадической формой ЛАГ [11]. У больных с ЛАГ, страдающих наследственной геморрагической телеангиэктазией или имеющих родственников с данным заболеванием, обнаружены мутации генов, кодирующих рецептор 1-го типа активинподобной киназы (*ACVRL1*) и эндоглин (*ENG*), а также генов *BMPRI1* и ассоциированного с рецептором внутриклеточного протеина семейства белков SMAD (*SMAD9*) [11]. Следует отметить, что все эти белки являются членами семейства трансформирующего β -фактора роста (TGF- β). Недавние исследования выявили также другие редкие гетерозиготные мутации в генах, кодирующих такие белки, как кавеоллин-1 (*CAVI*) и протеин из суперсемейства белков калиевых каналов с двумя петлями в домене (*KCNK3*) [11, 12]. У всех больных с семейной формой ВОБ/ЛКГА и у 25% больных с гистологически подтвержденной спорадической формой ВОБ/ЛКГА выявляются мутации обоих аллелей гена киназы-4 эукариотического фактора инициации трансляции-2 α (*EIF2AK4*) [13]. Различия в степени тяжести ЛГ у больных ХОБЛ с гипоксемией может зависеть от полиморфизма определенных генов [14].

Диагностика. Диагностика ЛГ основывается на клинических данных, позволяющих предположить наличие ЛГ, и анализе результатов целого ряда исследований, подтверждающих наличие ЛГ в соответствии с гемодинамическими критериями ЛГ и позволяющих установить этиологическую причину ЛГ, функциональную и гемодинамическую тяжесть заболевания. Диагностический процесс начинается с появления подозрения на ЛГ и обнаружения эхокардиографических признаков ЛГ. В последующем диагностический поиск направлен на выявление более распространенных клинических групп ЛГ (заболевания левых отделов сердца и заболевания легких). Затем необходимо исключить

заболевания IV группы (ХТЭЛГ) и, наконец, устанавливается диагноз ЛАГ с указанием конкретного типа заболевания из I группы и значительно реже — V группы.

Клиническая оценка состояния остается ключевой частью обследования больных с ЛГ, так как позволяет получить важную информацию о тяжести и течении заболевания. При каждом посещении больными врача во время сбора анамнеза необходимо обращать внимание на изменения в переносимости физической нагрузки, наличие эпизодов болей в грудной клетке, аритмий, кровохарканья или обмороков, выяснять приверженность назначенной терапии. Физическое обследование позволяет выявить признаки правожелудочковой сердечной недостаточности.

Трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ) играет важную роль в диагностике и должна проводиться во всех случаях подозрения на ЛГ с целью определения вероятности наличия у больного ЛГ. Для этого используется измерение максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации в покое и дополнительных эхокардиографических параметров ЛГ, позволяющих предположить наличие ЛГ. Эти параметры включают оценку размеров и перегрузки давлением правого желудочка — ПЖ (отношение базальных диаметров ПЖ и ЛЖ >1 , утолщение межжелудочковой перегородки (систолический и/или диастолический индекс эксцентричности ЛЖ $>1,1$), диаметра легочной артерии (>25 мм), давления в правом предсердии (диаметр нижней полой вены >21 мм и коллабирование нижней полой вены $<50\%$ при глубоком вдохе или $<20\%$ при спокойном вдохе, увеличение конечной систолической площади правого предсердия >18 см²) и систолического потока в выходящем отделе ПЖ (время ускорения доплеровского потока в выносящем тракте ПЖ <105 м/с и/или появление среднесистолической зазубренности на доплеровском спектре потока, максимальная скорость струи раннедиастолической легочной регургитации $>2,2$ м/с). В зависимости от максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации в покое и наличия дополнительных эхокардиографических параметров ЛГ вероятность наличия ЛГ может быть низкой, промежуточной или высокой. При максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с и в отсутствие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ у больного имеется низкая вероятность наличия ЛГ, которая считается промежуточной при максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с и наличии дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ или при максимальной скорости струи трикуспидальной регургитации 2,9–3,4 м/с, и в отсутствие дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ. При наличии у этих больных дополнительных эхокардиографических признаков ЛГ, а также у больных с максимальной скоростью струи трикуспидальной регургитации $>3,4$ м/с вероятность наличия ЛГ считается высокой.

Результаты ЭхоКГ с учетом клинических и инструментальных данных имеют большое значение для принятия решения о необходимости катетеризации правых отделов сердца у конкретного больного. Катетеризация правых отделов сердца проводится с целью подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, определения тяжести гемодинамических нарушений и оценки реакции легочного сосудистого русла на острое введение вазодилаторов (взореактивный тест) у больных с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарственных препаратов. В связи с тем что ДЗЛА отражает давление в левом предсердии, нулевой уровень датчика давления рекомендуется устанавливать на уровне левого предсердия, а не на уровне правого предсердия, как раньше [15]. Интерпретация результатов инвазивных гемодинамических измерений должна проводиться в контексте клинической картины и данных инструментальных методов визуализации, особенно ЭхоКГ.

Поскольку спирометрия не всегда выявляет паренхиматозные заболевания легких, например у больных с сочетанным легочным фиброзом и эмфиземой легких, помимо стандартного обследования функции легких большое значение имеет измерение диффузионной способности легких для окиси углерода. У больных с заболеваниями легких тяжесть ЛГ обычно слабо коррелирует с тяжестью основного заболевания. Наиболее частыми признаками ЛГ у этих больных являются непропорционально

низкая диффузионная способность легких для окиси углерода и низкое парциальное напряжение CO₂ в крови.

Диагноз ХТЭЛГ основывается на данных, полученных после по крайней мере 3 мес эффективной антикоагулянтной терапии с целью дифференциации ХТЭЛГ от «подострой» тромбоэмболии легочной артерии. В то время как компьютерная томографическая ангиография легких является методом выбора для диагностики острой тромбоэмболии легочной артерии, планарное вентиляционно-перфузионное сканирование легких остается методом визуализации выбора при ХТЭЛГ.

В связи с высокой вероятностью носительства у пациентов со спорадической или семейной ЛАГ или ВОБ/ЛКГА мутаций генов, вызывающих развитие ЛГ, следует информировать их о возможности медико-генетического консультирования и генетической диагностики [1, 2]. Специализированные центры должны предлагать услуги медико-генетического консультирования и скрининга мутаций гена *BMPR2* пациентам с идиопатической ЛАГ, считающейся спорадической или вызванной приемом анорексигенов, и пациентам, имеющим близких родственников, страдающих ЛАГ. В отсутствие мутаций гена *BMPR2* у пациентов с семейной формой ЛАГ или у пациентов с идиопатической ЛАГ моложе 40 лет либо при развитии ЛАГ у больных, страдающих наследственной геморрагической телеангиэктазией, или имеющих родственников с данным заболеванием, можно провести скрининговое обследование для выявления мутаций генов *ACVRL1* и *ENG*. Если мутации в генах *BMPR2*, *ACVRL1* и *ENG* не обнаруживаются, может быть рассмотрен вопрос о проведении скринингового обследования для выявления редких мутаций (гены *KCNK3*, *CAVI* и др.). Пациенты со спорадической или семейной формой ВОБ/ЛКГА должны пройти тест на наличие мутаций гена *EIF2AK4*. Выявление мутации обоих аллелей гена *EIF2AK4* является достаточным для подтверждения диагноза ВОБ/ЛКГА. Проведение потенциально опасной биопсии легких для гистологического подтверждения диагноза в этом случае не требуется.

Оценка тяжести заболевания. Степень тяжести ЛАГ рекомендуется определять на основе данных клинического осмотра, нагрузочных тестов, биохимических маркеров, ЭхоКГ и гемодинамического исследования [1, 2]. У больных с ЛАГ, находящихся в стабильном состоянии, оценку степени тяжести заболевания рекомендуется проводить каждые 3–6 мес.

На основании тщательной оценки клинического состояния и данных лабораторно-инструментальных исследований больные могут быть классифицированы как имеющие низкий ($<5\%$), промежуточный (5–10%) или высокий риск ($>10\%$) смерти в течение года (см. таблицу) [1, 2]. Следует отметить, что значения параметров, приведенных в таблице, могут относиться к различным категориям риска у одного и того же больного. В рекомендациях Кельнской согласительной конференции при оценке индивидуальной степени риска смерти значительный приоритет отдается данным инвазивных гемодинамических измерений [3].

Лечение. Процесс лечения больных ЛАГ следует рассматривать не как простое назначение лекарственных препаратов, а комплексный процесс, который включает первоначальную оценку тяжести заболевания и последующий ответ на лечение. Современную стратегию лечения больных ЛАГ можно разделить на 3 основные части [1, 2]:

- первая часть включает общие меры, поддерживающую терапию, направление в специализированный центр и проведение острого вазореактивного теста для определения возможности длительного лечения антагонистами кальция;

- вторая часть включает первоначальную терапию высокими дозами антагонистов кальция у больных с положительным вазореактивным тестом и препаратами, одобренными для лечения больных ЛАГ, у больных с отрицательным вазореактивным тестом в соответствии с прогностическим риском больных и градацией уровней доказательности отдельных препаратов и их комбинаций;

- к третьей части относятся дальнейшие стратегии лечения в случае неадекватного клинического ответа, которые включают комбинации одобренных лекарственных препаратов, лечение в отделении интенсивной терапии, баллонную предсердную септостомию и трансплантацию легких.

Оценка индивидуальной степени риска смерти в течение года у больных ЛАГ

Детерминанты прогноза* (оценочная годовичная смертность)	Низкий риск (<5%)	Промежуточный риск (5–10%)	Высокий риск (>10%)
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Обмороки	Нет	Редкие обмороки**	Частые обмороки***
Функциональный класс по ВОЗ	I, II	III	IV
Тест с 6-минутной ходьбой, м	>440	165–440	<165
Сердечно-легочный нагрузочный тест	Максимальное потребление кислорода >15 мл/мин/кг (>65% от должного) Вентиляторный эквивалент по CO ₂ (МОД/CO ₂ выд) < 36	Максимальное потребление кислорода 11–15 мл/мин/кг (35–65% от должного) Вентиляторный эквивалент по CO ₂ (МОД/CO ₂ выд) 36–44,9	Максимальное потребление кислорода <11 мл/мин/кг (<35% от должного) Вентиляторный эквивалент по CO ₂ (МОД/CO ₂ выд) ≥ 45
Плазменные уровни N-концевого предшественника МНП	МНП <50 нг/л N-концевой предшественник МНП <300 нг/л	МНП 50–300 нг/л N-концевой предшественник МНП 300–1400 нг/л	МНП >300 нг/л N-концевой предшественник МНП >1400 нг/л
Методы визуализации (эхокардиография, магнитно-резонансная томография сердца)	Площадь правого предсердия <18 см ² Перикардиальный выпот отсутствует	Площадь правого предсердия 18–26 см ² Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	Площадь правого предсердия >26 см ² Перикардиальный выпот
Гемодинамические параметры	Давление в правом предсердии <8 мм рт.ст. Сердечный индекс ≥2,5 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови >65%	Давление в правом предсердии 8–14 мм рт.ст. Сердечный индекс 2,0–2,4 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови 60–65%	Давление в правом предсердии >14 мм рт.ст. Сердечный индекс <2,0 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови <60%

Примечание. ЛАГ — легочная артериальная гипертензия, МНП — мозговой натрийуретический пептид, МОД — минутный объем дыхания. * — большинство предложенных параметров и пороговых значения основаны на мнениях экспертов. Они могут представлять прогностическую информацию и могут быть использованы при принятии терапевтических решений, однако должны применяться с осторожностью в индивидуальных случаях. Следует также отметить, что большинство этих параметров валидированы в основном у больных идиопатической ЛАГ и приведенные пороговые значения необязательно могут быть применимы при других формах ЛАГ. Более того, при оценке риска следует учитывать использование одобренных лекарственных препаратов и их влияние на значения параметров; ** — редкие обмороки при тяжелой или редкие ортостатические обмороки у больных в стабильном состоянии; *** — частые обмороки при небольшой и обычной физической нагрузке.

Общие меры при лечении больных ЛАГ включают предохранение от беременности, вакцинацию против вируса гриппа и пневмококковой инфекции, психосоциальную поддержку, физическую реабилитацию, ингаляцию кислорода во время полета на самолете и др. Поддерживающая терапия при лечении больных ЛАГ включает использование диуретиков при наличии признаков правожелудочковой сердечной недостаточности и задержки жидкости, применение длительной непрерывной кислородотерапии при стабильном снижении напряжения кислорода в артериальной крови менее 60 мм рт.ст., использование пероральных антикоагулянтов у больных с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом анорексигенов, коррекцию анемии и/или нарушений обмена железа.

После подтверждения диагноза в специализированном центре у больных, ранее не получавших лечение специфическими для ЛАГ препаратами, на начальном этапе используются общие меры и при необходимости назначается поддерживающая терапия. Острый вазореактивный тест должен проводиться лишь у больных с идиопатической ЛАГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с воздействием препаратов и токсинов. Больных с положительным вазореактивным тестом следует лечить высокими дозами антагонистов кальция (постепенно увеличивающиеся дозы). Эффективность лечения оценивается через 3–4 мес после его начала. В отсутствие адекватного клинического ответа на лечение антагонистами кальция больных следует лечить одобренными специфическими для ЛАГ препаратами.

Перед началом лечения больных, ранее не получавших лечение специфическими для ЛАГ препаратами, необходимо прове-

сти стратификацию степени риска неблагоприятных исходов. Больным с высоким риском назначается первоначальная комбинированная терапия, включающая аналоги простаглицлина для внутривенного введения [1, 2]. При этом предпочтительнее использовать эпопростенол для внутривенного введения, так как показано, что даже монотерапия эпопростенолом снижает 3-месячную смертность у больных с ЛАГ высокого риска. Больным с низким или промежуточным риском лечение можно начинать с монотерапии или комбинации пероральных препаратов, относящихся к разным классам [1, 2]. Выбор препарата может зависеть от множества факторов, включающих правовую статус лекарственного препарата, утвержденные показания к применению, способ введения препарата, профиль побочных эффектов, потенциальное взаимодействие с принимаемыми больными препаратами, предпочтения больных, сопутствующие заболевания, опыт лечащего врача и стоимость препарата.

Однако, по мнению немецких специалистов, данные рекомендации применимы к относительно молодому контингенту больных, не имеющих сопутствующих заболеваний, так как они основаны на данных исследования AMBITION. В то же время согласно данным регистра COMPERA медиана возраста больных с впервые диагностированной ЛАГ в европейских странах составляла 71 год [16]. Поэтому авторы предлагают выделять «типичную» и «атипичную» формы ЛАГ в зависимости от возраста, наличия сопутствующих заболеваний и индивидуального профиля риска [17]. У молодых больных ЛАГ без сопутствующих сердечно-легочных заболеваний («типичная» ЛАГ) с низким или промежуточным риском рекомендуется назначение первоначальной

чальной или ранней комбинированной терапии специфически для ЛАГ препаратами. При наличии у больных с «типичной» ЛАГ высокого риска лечение следует начинать с комбинации 3 препаратов.

У пожилых больных ЛАГ с сопутствующими сердечно-легочными заболеваниями («атипичная» ЛАГ) вне зависимости от степени риска рекомендуется назначение первоначальной монотерапии специфическими для ЛАГ препаратами.

В отсутствие адекватного клинического ответа на первоначальную комбинированную терапию или первоначальную монотерапию таргетными ЛАГ препаратами рекомендуется добавление препаратов других классов [1, 2]. При этом можно рассмотреть возможность замены ингибиторов фосфодиэстеразы-5 стимуляторами растворимой гуанилатциклазы и добавления аналога простаглицлина или агониста простаглицлиновых рецепторов [18]. Сочетанное применение риоцигуата и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 противопоказано.

Основной целью лечения больных ЛАГ является достижение низкого риска смерти [1, 2]. В качестве адекватного ответа на лечение у больных ЛАГ рекомендуется рассматривать достижение/сохранение низкого риска смерти. Достижение/сохранение промежуточного риска смерти следует считать неадекватным ответом на лечение у больных ЛАГ. При недостаточном клиническом эффекте от первоначальной монотерапии или первоначальной комбинированной терапии больных следует рассматривать как потенциальных кандидатов на трансплантацию легких. Больных следует незамедлительно направлять в трансплантационный центр при подтверждении неадекватного клинического ответа на максимальную комбинированную терапию.

У больных с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца или с заболеваниями легких, рекомендуется оптимизация лечения основного заболевания [19]. Использование специфическими для ЛАГ терапии у больных с ЛГ этой категории в настоящее время не рекомендуется [1, 2, 17].

Легочная эндартерэктомия остается терапией первого выбора в лечении операбельной ХТЭЛГ. Больным с неоперабельной ХТЭЛГ, с сохраняющейся ЛГ или рецидивом ЛГ после легочной эндартерэктомии следует назначить медикаментозную специфическую терапию риоцигуатом [20]. Баллонная ангиопластика ветвей легочной артерии должна проводиться больным с неоперабельной ХТЭЛГ в отсутствие эффекта от медикаментозной терапии исключительно в специализированных центрах, имеющих опыт ведения больных с ХТЭЛГ и проводящих большое количество интервенционных вмешательств [21].

Создание специализированных экспертных центров по ЛГ с многопрофильной командой, состоящей из кардиологов, пульмонологов, высококвалифицированных медсестер, рентгенологов, служб психосоциальной поддержки и urgentной службы, является весьма желательным с медицинской и экономической точки зрения [1, 2]. Целями специализированного центра являются оказание помощи больным, направляемым в центр другими врачами и лечебными учреждениями, проведение оценки состояния больных и обследование с целью выявления/исключения всех вероятных причин ЛГ, лечение больных с помощью специфических препаратов, проведение научных исследований и осуществление образовательной деятельности [1, 2].

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M, Aboyans V, Vaz Carneiro A, Achenbach S, Agewall S, Allanore Y, Asteggiano R, Paolo Badano L, Albert Barbera J, Bouvaist H, Bueno H, Byrne RA, Carerj S, Castro G, Erol C, Falk V, Funck-Brentano C, Gorenflo M, Granton J, Iung B, Kiely DG, Kirchhof P, Kjellstrom B, Landmesser U, Lekakis J, Lionis C, Lip GY, Orfanos SE, Park MH, Piepoli MF, Ponikowski P, Revel MP, Rigau D, Rosenkranz S, Voller H, Luis Zamorano J. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2016;37:67-119. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv317>
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46:903-975. <https://doi.org/10.1183/13993003.01032-2015>
- Rosenkranz S, Ghofrani HA, Grünig E, Klose H, Olschewski H, Opitz C, Hoeper M. Pulmonale Hypertonie: Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141:1778-1782. <https://doi.org/10.1055/s-0042-117785>
- Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D42-50. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.032>
- Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.029>
- Ivy DD, Abman SH, Barst RJ, Berger RM, Bonnet D, Fleming TR, Haworth SG, Raj JU, Rosenzweig EB, Schulze Neick I, Steinhorn RH, Beghetti M. Pediatric pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D117-126. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.028>
- Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJ, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:104-109. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092306>
- Seeger W, Adir Y, Barbera JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T, Galie N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, Simonneau G, Wells AU, Vachiery JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D109-116. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.036>
- Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune I, Valeyre D, Cordier JF.

- Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct under-recognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-593. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00021005>
10. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J*. 2012;40:596-603. <https://doi.org/10.1183/09031936.00101211>
 11. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:D13-21. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.10.035>
 12. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D, Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:351-361. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211097>
 13. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmuller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet*. 2014;46:65-69. <https://doi.org/10.1038/ng.2844>
 14. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Darteville P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation*. 2003;108:1839-1844. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000091409.53101.e8>
 15. Kovacs G, Avian A, Pienn M, Naeije R, Olschewski H. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:252-257. <https://doi.org/10.1164/rccm.201402-0269PP>
 16. Hoeper MM, Huscher D, Ghofrani HA, Delcroix M, Distler O, Schweiger C, Grunig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Grohe C, Lange TJ, Behr J, Klose H, Wilkens H, Filusch A, Germann M, Ewert R, Seyfarth HJ, Olsson KM, Opitz CF, Gaine SP, Vizza CD, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Pittrow D. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol*. 2013;168:871-880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
 17. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, Bonderman D, Bruch L, Diller GP, Felgendreher R, Gerges C, Hohenforst-Schmidt W, Holt S, Jung C, Kindermann I, Kramer T, Kübler WM, Mitrovic V, Riedel A, Rieth A, Schmeisser A, Wachter R, Weil J, Opitz C. Pulmonale Hypertonie bei Linksherzerkrankungen: Empfehlungen der Kölner Konsensus-Konferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141:S48-S56. <https://doi.org/10.1055/s-0042-114522>
 18. Hoeper MM, Apitz C, Grünig E, Halank M, Ewert R, Kaemmerer H, Kabitz HJ, Kähler C, Klose H, Leuchte H, Ulrich S, Olsson KM, Distler O, Rosenkranz S, Ghofrani HA. Gezielte Therapie der pulmonal arteriellen Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensuskonferenz 2016. *Dtsch med Wochenschr*. 2016;141:S33-S41. <https://doi.org/10.1055/s-0042-114526>
 19. Barnett CF, De Marco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Heart Fail Clin*. 2012;8:447-459. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2012.04.009>
 20. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, Hoeper MM, Jansa P, Kim NH, Mayer E, Simonneau G, Wilkins MR, Fritsch A, Neuser D, Weimann G, Wang C. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369:319-329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1209657>
 21. Wilkens H, Konstantinides S, Lang I, Bunck AC, Gerges M, Gerhardt F, Grgic A, Grohé C, Guth S, Held M, Hinrichs J, Hoeper MM, Klepetko W, Kramm T, Krüger U, Lankeit M, Meyer BC, Olsson KM, Schäfers HJ, Schmidt M, Seyfarth HJ, Ulrich S, Wiedenroth CB, Mayer E. Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie: Empfehlungen der Kölner Konsensus Konferenz 2016. *Dtschmed Wochenschr*. 2016;141:S62-S69. <https://doi.org/10.1055/s-0042-114529>

Поступила 07.02.17