



## ЕВРАЗИЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЁГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (2023)

### Состав рабочей группы:

Председатель – Чазова И.Е. (Москва, Россия), зам. председателя – \*Мартынюк Т.В. (Москва, Россия), Шмальц А.А. (Москва, Россия), Грамович В.В. (Москва, Россия), Данилов Н.М. (Москва, Россия), Веселова Т.Н. (Москва, Россия), Коробкова И.З. (Москва, Россия), Сарыбаев А.Ш. (Бишкек, Кыргызстан), Стукалова О.В. (Москва, Россия), Барбараш О.Л. (Кемерово, Россия), Азизов В.А. (Баку, Азербайджан), Галявич А.С. (Казань, Россия), Горбачевский С.В. (Москва, Россия), Медведева Е.А. (Минск, Республика Беларусь), Матчин Ю.Г. (Москва, Россия), Мукаров М.А. (Нур-Султан, Казахстан), Наконечников С.Н. (Москва, Россия), Филиппов Е.В. (Рязань, Россия), Черногринов И.Е. (Москва, Россия)

*Все члены рабочей группы внесли равноценный вклад в этот документ.*

\***Автор, ответственный за переписку с редакцией:** Мартынюк Тамила Витальевна, д.м.н., руководитель отдела лёгочной гипертензии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; профессор кафедры кардиологии ФДПО, РНИМУ им. Н.И. Пирогова; председатель секции лёгочной гипертензии Российского медицинского общества по артериальной гипертензии; ул. Академика Чазова, д. 15 а, г. Москва 121552, Российская Федерация, телефон/факс: +7-495-414-64-50, Email: trukhiniv@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Отказ от ответственности.** Рекомендации ЕАК отражают точку зрения ЕАК и были подготовлены после тщательного изучения научных и медицинских данных, имеющихся на момент их публикации. ЕАК не несет ответственности в случае какого-либо противоречия, несоответствия и/или неоднозначности между Рекомендациями ЕАК и любыми другими официальными рекомендациями или руководствами, выпущенными соответствующими органами общественного здравоохранения, в частности, в отношении правильного использования медицинских или терапевтических стратегий. Медицинским работникам рекомендуется в полной мере учитывать Рекомендации ЕАК при оценке своего клинического суждения, а также при определении и реализации профилактических, диагностических или терапевтических медицинских стратегий. Тем не менее, Рекомендации ЕАК никоим образом не отменяют индивидуальную ответственность медицинских работников за принятие надлежащих и точных решений

с учетом состояния здоровья каждого пациента и в консультации с этим пациентом и, при необходимости и/или необходимости, опекуна пациента. Рекомендации ЕАК не освобождают медицинских работников от полного и тщательного рассмотрения соответствующих официальных обновленных рекомендаций или руководств, выпущенных компетентными органами общественного здравоохранения, для рассмотрения каждого медицинского случая в свете современных научно обоснованных рекомендаций в соответствии с их этическими и профессиональными обязательствами. Кроме того, медицинский работник обязан проверять действующие правила и положения, касающиеся лекарств и медицинских изделий, на момент назначения по рецепту.

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

**Ключевые слова:** лёгочная гипертензия, лёгочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия, диагностика, хирургическое лечение, эндоваскулярное лечение, специфическая терапия, клинические рекомендации

**Для цитирования:** Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Грамович В.В., Данилов Н.М., Веселова Т.Н., Коробкова И.З., Сарыбаев А.Ш., Стукалова О.В., Азизов В.А., Барбараш О.Л., Галявич А.С., Горбачевский С.В., Медведева И.В., Матчин Ю.Г., Мукаров М.А., Наконечников С.Н., Филиппов Е.В., Черногринов И.Е. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2023). Евразийский Кардиологический Журнал. Февраль 2024;(1):6-85, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2024-1-6-85>



## EURASIAN GUIDELINES FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION (2023)

**Working group:** Chairman – Irina E. Chazova (Moscow, Russia), vice-chairman – Tamila V. Martynyuk (Moscow, Russia), vice-chairman – Anton A. Shmalts (Moscow, Russia), Vladimir V. Gramovich (Moscow, Russia), Nikolay M. Danilov (Moscow, Russia), Tatiana N. Veselova (Moscow, Russia), Irina Z. Korobkova (Moscow, Russia), Akpaj Sh. Sarybaev (Bishkek, Kyrgyz Republic), Ol'ga V. Stukalova (Moscow, Russia), Olga L. Barbarash (Kemerovo, Russia), Vasadat A. Azizov (Baku, Azerbaijan), Albert S. Galyavich (Kazan, Russia), Sergey V. Gorbachevsky (Moscow, Russia), Elena A. Medvedeva (Minsk, Republic of Belarus), Yuriy G. Matchin (Moscow, Russia), Murat A. Mukarov (Nur-Sultan, Kazakhstan), Sergey N. Nakonechnikov (Moscow, Russia), Evgeniy V. Filippov (Ryazan, Russia), Igor E. Chernogrivov (Moscow, Russia)

*All members of the working group contributed equally to the document.*

**\*Corresponding author:** Tamila V. Martynyuk, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Professor, Department of Cardiology, Faculty of Additional Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Medical University; Chairman of the section on pulmonary hypertension, Russian Medical Society for Arterial Hypertension; St. Academician Chazova, 15 a, Moscow 121552, Russian Federation, Phone/Fax: +7-495-414-6450, Email: [trukhiniv@mail.ru](mailto:trukhiniv@mail.ru), ORCID: 0000-0002-9022-8097

**Disclaimer.** The EAC Guidelines represent the views of the EAC, and were produced after careful consideration of the scientific and medical knowledge, and the evidence available at the time of their publication. The EAC is not responsible in the event of any contradiction, discrepancy, and/or ambiguity between the EAC Guidelines and any other official recommendations or guidelines issued by the relevant public health authorities, in particular in relation to good use of healthcare or therapeutic strategies. Health professionals are encouraged to take the EAC Guidelines fully into account when exercising their clinical judgment, as well as in the determination and the implementation of preventive, diagnostic, or therapeutic medical strategies; however, the EAC Guidelines do not override, in any way whatsoever, the individual responsibility of health professionals to make appropriate and accurate decisions in consideration

of each patient's health condition and in consultation with that patient and, where appropriate and/or necessary, the patient's caregiver. Nor do the EAC Guidelines exempt health professionals from taking into full and careful consideration the relevant official updated recommendations or guidelines issued by the competent public health authorities, in order to manage each patient's case in light of the scientifically accepted data pursuant to their respective ethical and professional obligations. It is also the health professional's responsibility to verify the applicable rules and regulations relating to drugs and medical devices at the time of prescription. Members of the Working Group confirmed the lack of financial support/ conflict of interest. In the event of a conflict of interest being reported, the member (s) of the Working Group was (were) excluded from the discussion of sections related to the area of conflict of interest.

**Keywords:** pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnosis, surgical treatment, endovascular treatment, specific therapy, guidelines

**For citation:** Irina E. Chazova, Tamila V. Martynyuk, Anton A. Shmalts, Vladimir V. Gramovich, Nikolay M. Danilov, Tatiana N. Veselova, Irina Z. Korobkova, Akpaj Sh. Sarybaev, Ol'ga V. Stukalova, Olga L. Barbarash, Vasadat A. Azizov, Albert S. Galyavich, Sergey V. Gorbachevsky, Elena A. Medvedeva, Yuriy G. Matchin, Murat A. Mukarov, Sergey N. Nakonechnikov, Evgeniy V. Filippov, Igor E. Chernogrivov. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2023). Eurasian heart journal. February 2024;(1):6-85 (in Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-6-85>

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений .....	9	7.2.1.6. Интенсивная терапия .....	39
Состав рабочей группы.....	10	7.2.2. Специфическая терапия .....	40
1. Введение.....	11	7.2.2.1. Блокаторы кальциевых каналов .....	40
2. Определения.....	11	7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина.....	41
3. Классификации .....	12	7.2.2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 .....	42
4. Этиология и патогенез.....	14	7.2.2.4. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы.....	43
5. Эпидемиология и прогноз .....	15	7.2.2.5. Простаноиды .....	44
6. Диагностика.....	16	7.2.2.6. Агонисты рецепторов простаглицина .....	44
6.1. Клинические признаки и симптомы .....	16	7.2.3. Цели и алгоритм специфической терапии у пациентов с ЛАГ .....	45
6.2. Физикальный осмотр .....	17	7.2.4. Стратегии специфической терапии пациентов с ЛАГ....	47
6.3. Инструментальные методы обследования.....	17	7.2.4.1. Стартовая монотерапия .....	47
6.3.1. Электрокардиография.....	17	7.2.4.2. Стартовая комбинированная терапия .....	47
6.3.2. Рентгенография органов грудной клетки .....	18	7.2.4.3. Последовательная комбинированная терапия .....	48
6.3.3. Исследование функции внешнего дыхания/ анализ газового состава артериальной крови .....	18	7.2.4.4. Стратегии переключения .....	49
6.3.4. Трансторакальная эхокардиография .....	19	7.2.5. Потенциальные лекарственные взаимодействия .....	51
6.3.5. Сцинтиграфия лёгких.....	22	7.2.6. Перечень ЛАГ-специфических препаратов в странах Евразийского содружества .....	51
6.3.6. Компьютерная томография .....	22	7.3. Хирургическое лечение .....	51
6.3.7. Магнитно-резонансная томография.....	23	7.3.1. Предсердная септостомия.....	51
6.3.8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости .....	23	7.3.2. Трансплантация лёгких или комплекса сердце-легкие.....	51
6.3.9. Лабораторные тесты.....	23	8. Особенности диагностики и лечения пациентов с различными формами ЛАГ и ЛГ .....	51
6.3.10. Оценка функционального статуса .....	25	8.1. Группа I – ЛАГ .....	51
6.3.11. Оценка гемодинамики .....	25	8.1.1. ЛАГ, ассоциированная с врождёнными пороками сердца .....	51
6.3.12. Биопсия лёгких .....	28	8.1.2. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани .....	55
6.4. Диагностический алгоритм .....	28	8.1.3. Портोलёгочная гипертензия .....	57
6.4.1. Группы риска .....	29	8.1.4. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией.....	57
6.5. Оценка риска у пациентов с ЛАГ .....	30	8.1.5. Лёгочная веноокклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз .....	60
6.6. Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ .....	32	8.2. Группа II – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца .....	60
6.7. Рекомендации по формулировке диагноза .....	33	8.1.3. Группа III – ЛГ вследствие патологии лёгких и/или гипоксемии.....	63
7. Лечение.....	33	8.1.3.1. Высокогорная лёгочная гипертензия .....	63
7.1. Общие рекомендации .....	33	8.1.4. Группа IV – ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий.....	65
7.1.1. Физическая активность .....	34	8.1.4.1. Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий.....	67
7.1.2. Путешествия.....	34	9. Требования к Экспертному центру .....	70
7.1.3. Беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе.....	35	10. Приложения.....	70
7.1.4. Профилактика инфекционных заболеваний .....	35	Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы.....	70
7.1.5. Хирургическая помощь .....	35	Приложение 1.1. Шкала оценки одышки по Боргу.....	71
7.1.6. Контроль уровня гемоглобина.....	36	Приложение 2. Информация для пациентов.....	71
7.1.7. Психологическая помощь .....	36	Список литературы .....	72
7.1.8. Приверженность терапии .....	36		
7.2. Лекарственная терапия.....	36		
7.2.1. Поддерживающая терапия .....	37		
7.2.1.1. Антикоагулянты и дезагреганты .....	37		
7.2.1.2. Диуретики.....	38		
7.2.1.3. Оксигенотерапия.....	38		
7.2.1.4. Сердечные гликозиды и инотропные препараты .....	38		
7.2.1.5. Лечение аритмий.....	38		

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BMPR2	(bone morphogenetic protein receptor 2) рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза	ЛСС	легочное сосудистое сопротивление
BNP/NT-proBNP	мозговой натрийуретический пептид/ N-концевой фрагмент BNP	ЛЭЭ	лёгочная тромбэндартерэктомия
DLCO	(diffuse lung carbon dioxide) диффузионная способность лёгких в отношении монооксида углерода	МНО	международное нормализованное отношение
ERS	(European Respiratory Society) Европейское респираторное общество	МРТ	магнитно-резонансная томография
ESC	(European Society of Cardiology) Европейское общество кардиологов	НЛАГ	наследственная ЛАГ
PaO <sub>2</sub> /PaCO <sub>2</sub>	парциальное давление кислорода/ углекислого газа	НПВ	нижняя полая вена
NO	оксид азота	НЯ	нежелательные явления
NYHA	(New York Heart Association) Нью-Йоркская ассоциация сердца	ОАК	оральные антикоагулянты
Ppm	(parts per million) – частиц NO на миллион в газовой смеси	ОАП	открытый артериальный проток
SaO <sub>2</sub> /SvO <sub>2</sub>	сатурация O <sub>2</sub> артериальной/ венозной крови	ОФП	острая фармакологическая проба
SpO <sub>2</sub>	сатурация периферической крови при пульсоксиметрии	ОФВ1	объём форсированного выдоха за 1 секунду
TAPSE	систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана	ПЖ/ПП	правый желудочек/ правое предсердие
VO <sub>2peak</sub>	пиковое потребление кислорода	ПОАК	прямые оральные антикоагулянты
VE/VCO <sub>2</sub>	вентиляционный эквивалент по углекислому газу	портоЛГ	портолёгочная гипертензия
Vtr	пиковая скорость потока трикуспидальной регургитации	ПЦ	простациклин
СПП	площадь правого предсердия	рГЦ	растворимая гуанилатциклаза
АД	артериальное давление	РКИ	рандомизированное контролируемое исследование
АРЭ	антагонисты рецепторов эндотелина	СВ/СИ	сердечный выброс/ сердечный индекс
БКК	блокаторы кальциевых каналов	СВЭМ	спировелоэргометрия
ВИЧ	вирус иммунодефицита человека	СДЛА/ рСДЛА	систолическое давление в лёгочной артерии/ расчётная величина СДЛА
ВЛГ	высокогорная ЛГ	СЗСТ	системное заболевание соединительной ткани
ВПС	врождённые пороки сердца	СОАС	синдром обструктивного апноэ сна
ДДЛА	диастолическое давление в лёгочной артерии	ССД	системная склеродермия
ДЗЛА	давление заклинивания в лёгочной артерии	СН	сердечная недостаточность
ДЛА/срДЛА	давление в лёгочной артерии/ среднее давление в лёгочной артерии	СНнФВ	сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса ЛЖ
ДМЖП	дефект межжелудочковой перегородки	СНсФВ	сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса ЛЖ
ДМПП	дефект межпредсердной перегородки	Т6МХ	тест 6-минутной ходьбы
ДПП	давление в правом предсердии	ТК/ТР	трикуспидальный клапан/ трикуспидальная регургитация
ЕД	единицы	ТЛА	транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий
ИЛГ	идиопатическая лёгочная гипертензия	ТЭЛА	тромбоэмболия лёгочной артерии
ИЗЛ	интерстициальное заболевание лёгких	УО	ударный объём
ИЛФ	идиопатический легочный фиброз	ФВ	фракция выброса
ИФДЭ-5	ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5	ФВД	функция внешнего дыхания
КДД	конечно-диастолическое давление	ФЖЕЛ	форсированная жизненная емкость лёгких
КПОС	катетеризация правых отделов сердца	ФК	функциональный класс
КТ	компьютерная томография	ФР	фактор риска
ЛАГ/ЛГ	лёгочная артериальная гипертензия/ лёгочная гипертензия	ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь лёгких
ЛВОБ	лёгочная веноокклюзионная болезнь	ХТЭБЛ	хроническая тромбоэмболическая болезнь лёгких
ЛКГА	легочный капиллярный гемангиоматоз	ХТЭЛГ	хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия
ЛА	лёгочная артерия	ЧСС	частота сердечных сокращений
ЛЖ/ЛП	левый желудочек/ левое предсердие	ЦВД	центральное венозное давление
		цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
		ЭКГ	электрокардиография
		ЭКМО	экстракорпоральная мембранная оксигенация
		ЭТ-1	эндотелин-1
		ЭхоКГ	эхокардиография

## СОСТАВ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ

**Чазова Ирина Евгеньевна (председатель)**, д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель генерального директора по научно-экспертной работе, руководитель отдела гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Irina E. Chazova (chairman), Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, Deputy General Director for Scientific and Expert Work, Head of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9822-4357>

**Мартынюк Тамила Витальевна (зам. председателя)**, д.м.н., руководитель отдела лёгочной гипертонии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Tamila V. Martynyuk (vice-chairman), Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-9022-8097>

**Шмальц Антон Алексеевич (зам. председателя)**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отделение хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей лёгочной гипертонией, ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; доцент кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Anton A. Shmalts (vice-chairman), Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Associate Professor, the Department of Cardiovascular Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8937-1796>

**Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» Министерства науки и высшего образования России; заведующая кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ, Кемерово, Российская Федерация (Olga L. Barbarash, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of RAS, director, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases; Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4642-3610>

**Грамович Владимир Владимирович**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел лёгочной гипертонии и заболеваний сердца, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Vladimir V. Gramovich, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, the Department of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-3292-0912>

**Данилов Николай Михайлович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник, отдел гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Nikolay M. Danilov, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher Of Hypertension Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-2534-84636>

**Веселова Татьяна Николаевна**, д.м.н., старший научный сотрудник, отдел томографии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Tatiana N. Veselova, Dr. of Sci. (Med.), Leading Researcher of

The Tomography Department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8319-3714>

**Коробкова Ирина Захаровна**, к.м.н., заведующая отделением рентгенологии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Irina Z. Korobkova, Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Radiology, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology; Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-0972-7030>

**Сарыбаев Акпай Шогаилович**, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник, Национальный центр кардиологии и терапии им. академика М.М. Миррахимова при Минздраве Киргизской Республики, Бишкек, Кыргызстан (Акпай Sh. Sarybaev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Leading Researcher, MM. Mirrakhimov National Center of Cardiology and Internal Therapy, Bishkek, Kyrgyz Republic), <https://orcid.org/0000-0003-2172-9776>

**Стукалова Ольга Владимировна**, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел томографии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Ol'ga V. Stukalova, Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher, the tomography department, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0001-8377-2388>

**Галывич Альберт Сарварович**, д.м.н., профессор, академик АН РТ, руководитель направления кардиологии, ГАУЗ «Межрегиональный клиничко-диагностический центр», главный кардиолог Приволжского Федерального Округа, Казань, Российская Федерация (Albert S. Galyavich, Dr. of Sci. (Med.), Academician of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, Head of Cardiology Department, Interregional Clinical Diagnostic Center, Chief Cardiologist of the Volga Federal District, Kazan, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4510-6197>

**Горбачевский Сергей Валерьевич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник, отделение хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей лёгочной гипертонией, ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России; профессор кафедры сердечно-сосудистой хирургии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Sergey V. Gorbachevsky, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher, the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery; Professor, the Department of Cardiovascular Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-4193-3320>

**Азизов Васадат Али-Оглы**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней, 1-й Азербайджанский Медицинский Университет, Баку, Азербайджан (Vasadat A. Azizov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Internal Diseases, 1st Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan), <https://orcid.org/0000-0001-5655-3913>

**Медведева Елена Александровна**, д.м.н., врач-кардиолог, заведующая отделом консультативной работы и профилактической кардиологии, Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Республика Беларусь (Elena A. Medvedeva, Dr. of Sci. (Med.), cardiologist, Head of Department of Advisory work and Preventive cardiology, Republican Scientific and Practical Center «Cardiology», Minsk, Republic of Belarus), <https://orcid.org/0000-0001-7572-8264>

**Матчин Юрий Георгиевич**, д.м.н., профессор, руководитель отдела, отдел рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях, Институт клинической

кардиологии им. А.Л. Мясникова, ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Yuriy G. Matchin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of X-ray endovascular diagnostic methods and treatment on an outpatient basis, A.L. Myasnikov Scientific research institute of clinical cardiology, E.I. Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-0200-852X>

**Мукаров Мурат Аманжолович**, к.м.н., директор, клинко-академический департамент кардиологии, Национальный научный кардиохирургический центр, Нур-Султан, Казахстан (Murat A. Mukarov, Cand. of Sci. (Med.), director, Clinical and Academic Department, National Research Cardiac Surgery Center, Nur-Sultan, Kazakhstan <https://orcid.org/0000-0003-2854-1952>

**Наконечников Сергей Николаевич**, д.м.н., профессор, кафедры кардиологии, ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация (Sergey N. Nakonechnikov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Faculty of Additional Postgraduate Education, N.I. Pirogov Russian National Medical University, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0003-1564-7619>

## 1. ВВЕДЕНИЕ

Лёгочная гипертензия – это группа заболеваний различной этиологии, приводящих к повышению лёгочного сосудистого сопротивления и давления в лёгочной артерии, перегрузке и дисфункции правого желудочка. Эта тяжелая сердечно-сосудистая патология обычно является синдромом, ассоциированным с сердечно-сосудистыми и респираторными заболеваниями, и крайне редко, как в случае идиопатической лёгочной гипертензии, представляет самостоятельную нозологию.

По инициативе Евразийской Ассоциации Кардиологов экспертной группой кардиологов, сердечно-сосудистых и рентгеноваскулярных хирургов были разработаны и в 2019 г. утверждены первые Евразийские рекомендации по диагностике и лечению ЛГ. В связи с пересмотром в 2022 г. рекомендаций Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского респираторного общества (ERS) по ведению ЛГ, а также регистрацией новых препаратов патогенетической терапии в ряде стран Евразийского содружества, представляется целесообразным обновить Евразийские рекомендации на основании анализа национальных и международных рекомендаций и руководств по проблеме ЛГ, данных современных регистров, многоцентровых рандомизированных контролируемых иссле-

**Филиппов Евгений Владимирович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой, кафедра поликлинической терапии и профилактической медицины, Рязанский государственный медицинский университет им. ак. И.П. Павлова; главный специалист-кардиолог департамента здравоохранения Рязанской области, Рязань, Российская Федерация (Evgeniy V. Filippov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of department, Department of Polyclinic Therapy and Preventive Medicine; Chief cardiologist of the Department of Health of the Ryazan region, Ryazan, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>

**Черногризов Игорь Евгеньевич**, д.м.н., заведующий, отделение хирургического лечения заболеваний сердца с прогрессирующей лёгочной гипертензией, ФГБУ «НМИЦ сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Российская Федерация (Igor E. Chernogrivov, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, the Department of Surgical Treatment of Cardiac Diseases with Progressive Pulmonary Hypertension, A.N. Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery, Moscow, Russian Federation), <https://orcid.org/0000-0002-6619-3875>

дований (РКИ), консенсусных документов, опубликованных за последние годы. Рекомендации призваны улучшить раннюю диагностику ЛГ, правильно классифицировать форму патологии, своевременно выбрать оптимальную стратегию лечения.

Диагностические и лечебные мероприятия различаются по классам и уровням доказательности рекомендаций в соответствии с руководствами ESC/ ERS (табл. 1.1.).

Рекомендации предлагаются для широкого спектра специалистов – врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов, хирургов, ревматологов, гематологов, инфекционистов, фтизиатров и др.

## 2. ОПРЕДЕЛЕНИЯ

**Лёгочная гипертензия (ЛГ)** – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в лёгочной артерии (срДЛА) >20 мм рт. ст. в покое по данным манометрии при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1,2].

**Прекапиллярная ЛГ** – гемодинамический вариант ЛГ при срДЛА >20 мм рт. ст., давлении заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт. ст., легочном сосудистом сопротивлении (ЛСС) >2 единиц (ЕД) Вуда [2].

**Таблица 1.1. Классы и уровни доказательности рекомендаций [2]**

**Table 1.1. Recommendation classes and levels of evidence [2]**

Класс 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 установлены.
III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.
Уровень доказательности рекомендаций	
A	Данные получены по результатам множества рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) или метаанализов.
B	Данные получены по результатам одного РКИ или крупных нерандомизированных исследований с неопределёнными результатами.
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры

**Лёгочная артериальная гипертензия (ЛАГ)** – это прекапиллярная форма ЛГ при отсутствии заболеваний лёгких, хронической тромбоэмболии в систему лёгочной артерии (ТЭЛА), других редких болезней (группа V) в качестве возможных причин повышения давления в лёгочной артерии (ДЛА) [3-5].

**Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия (ХТЭЛГ)** – хроническая форма ЛГ, при которой хроническая обструкция крупных/ средних ветвей лёгочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла лёгких приводят к прогрессирующему повышению ЛСС и ДЛА с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности [6-8].

**Таблица 3.1. Клиническая классификация [2]\***  
**Table 3.1. Clinical classification [2]\***

<p><b>I. Лёгочная артериальная гипертензия:</b></p> <p>1.1. Идиопатическая (ИЛГ)</p> <p>1.1.1. Отрицательный тест на вазореактивность</p> <p>1.1.2. Положительный тест на вазореактивность</p> <p>1.2. Наследственная (мутации BMPR2, другие)</p> <p>1.2.1. Отрицательный тест на вазореактивность</p> <p>1.2.2. Положительный тест на вазореактивность</p> <p>1.3. Индуцированная лекарственными препаратами и токсинами</p> <p>1.3.1. Отрицательный тест на вазореактивность</p> <p>1.3.2. Положительный тест на вазореактивность</p> <p>1.4. Ассоциированная с:</p> <p>1.4.1. врождёнными пороками сердца (простые системно-лёгочные шунты)</p> <p>1.4.2. системными заболеваниями соединительной ткани</p> <p>1.4.3. портальной гипертензией</p> <p>1.4.4. ВИЧ-инфекцией</p> <p>1.4.5. шистосомозом</p> <p>1.5. ЛАГ с признаками поражения лёгочных вен/ капилляров (лёгочная веноокклюзионная болезнь/ лёгочный капиллярный гемангиоматоз)</p> <p>1.6. Персистирующая ЛГ новорожденных</p>
<p><b>II. Лёгочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:</b></p> <p>2.1. Сердечная недостаточность:</p> <p>2.1.1. с сохраненной фракцией выброса левого желудочка</p> <p>2.1.2. со сниженной или умеренно сниженной фракцией выброса левого желудочка</p> <p>2.2. Клапанная патология</p> <p>2.3. Врожденная/ приобретенная сердечно-сосудистая патология, приводящая к посткапиллярной ЛГ</p>
<p><b>III. Лёгочная гипертензия вследствие заболеваний лёгких и/или гипоксемии:</b></p> <p>3.1. ХОБЛ</p> <p>3.2. Рестриктивные заболевания лёгких</p> <p>3.3. Другие заболевания лёгких с рестриктивно-обструктивными нарушениями</p> <p>3.4. Гиповентиляционный синдром</p> <p>3.5. Гипоксия без заболеваний лёгких (высокогорная ЛГ)</p> <p>3.6. Аномалии развития лёгких</p>
<p><b>IV. ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий:</b></p> <p>4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ</p> <p>4.2. Другие обструкции лёгочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врождённые аномалии, паразитарные заболевания)</p>
<p><b>V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза:</b></p> <p>5.1. Гематологические заболевания</p> <p>5.2. Системные нарушения</p> <p>5.3. Метаболические нарушения</p> <p>5.4. Хроническая почечная недостаточность с/без гемодиализа</p> <p>5.5. Тромботическая микроангиопатия лёгких вследствие эмболии опухолевыми клетками</p> <p>5.6. Фиброзирующий медиастинит</p> <p>5.7. Сложные врождённые пороки сердца</p>

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted.

**Посткапиллярная ЛГ** – гемодинамический вариант ЛГ при срдДЛА >20 мм рт. ст. и ДЗЛА >15 мм рт. ст. [2].

### 3. КЛАССИФИКАЦИИ

На основании общности патофизиологических, клинических и гемодинамических особенностей, определяющих подходы к лечению, выделяется пять групп ЛГ (табл. 3.1.). В клиническую классификацию внесены изменения с учетом положений 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ 2018 г. и рекомендаций ESC/ERS 2022 г. [1,9].

**Группа I** включает идиопатическую ЛГ (ИЛГ), наследственную ЛАГ (НЛАГ); ЛАГ при приёме лекарств и токсинов; ассоциированные формы – вследствие врождённых пороков сердца (ВПС) – простых системно-лёгочных шунтов, системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, шистосомоза [4,5].

Диагноз ИЛГ устанавливается при верифицированной ЛАГ после исключения наследственного анамнеза и всех ассоциированных форм патологии; НЛАГ – у пациентов с семейным анамнезом ЛАГ и/или при выявлении мутаций генов, кодирующих рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза – BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) (80% случаев), реже – мутаций активин-подобной киназы (ALK1) или эндоглина (ENG), Smad9, CAV1 (кавеолин-1), KCNK3 [5,10].

Новый перечень лекарственных препаратов и токсинов, которые являются факторами риска (ФР) ЛАГ, представлен в таблице 3.2. В настоящее время выделяются определенные (при наличии ассоциации с приёмом лекарственных препаратов/ токсинов с ЛАГ, подтверждённой в ряде независимых наблюдений, включая РКИ и доказанные эпидемии) и вероятные ФР (серии случаев).

Среди пациентов с ИЛГ, НЛАГ; ЛАГ, индуцированной лекарствами/ токсинами, выделяются подгруппы с отрицательным и положительным тестом на вазореактивность [2,11]. По данным российского регистра, положительная острая фармакологическая проба (ОФП) (снижение срдДЛА  $\geq 10$  мм рт. ст. с достижением абсолютной величины  $\leq 40$  мм рт. ст. при отсутствии снижения сердечного выброса) выявляется у 8,6% па-

**Таблица 3.2. Лекарственные препараты и токсины – факторы риска ЛАГ [2]**  
**Table 3.2. Drugs and toxins - PAH risk factors [2]**

Определенные	Вероятные
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аминорекс</li> <li>• Фенфлюрамин</li> <li>• Дексфенфлюрамин</li> <li>• Токсическое рапсовое масло</li> <li>• Бенфлюорекс</li> <li>• Дазатиниб</li> <li>• Метамфетамины</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Кокаин</li> <li>• Фенилпропаноламин</li> <li>• Амфетаминоподобные препараты</li> <li>• Интерферон <math>\alpha</math> и <math>\beta</math></li> <li>• Алкилирующие препараты (циклофосфамид, митомоцин С)</li> <li>• Экстракт травы зверобоя продырявленного</li> <li>• Бозутиниб</li> <li>• Антивирусные препараты против вируса гепатита С прямого действия (софосбувир)</li> <li>• Лефлуномид</li> <li>• Индирубин (китайская трава Цин-Дай)</li> <li>• Диазоксид</li> <li>• Лефлуномид</li> <li>• L-триптофан</li> <li>• Понатиниб</li> <li>• Селективные ингибиторы протеасом (карфилзомиб)</li> <li>• Хлорорганические соединения (трихлорэтилен)</li> </ul>

циентов ИЛГ и НЛАГ [10,11]. Нередко в первые месяцы и даже спустя годы лечения блокаторами кальциевых каналов (БКК) у больных наблюдается клиническое ухудшение, что требует эскалации специфической терапии (раздел 3.2.2.).

Наиболее частой причиной ассоциированной ЛАГ, по данным российского регистра, являются ВПС – простые системно-легочные шунты (36,6%) – дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП), открытый артериальный проток (ОАП) (раздел 4.1.) [13]. Классификации ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и критерии операбельности представлены в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых [14]. В клинической классификации ЛАГ-ВПС, как и ранее, выделяют четыре группы: 1) синдром Эйзенменгера, 2) ЛАГ, ассоциированная с преимущественно системно-легочными шунтами, 3) ЛАГ при малых, случайных дефектах, 4) ЛАГ после хирургической коррекции ВПС [14].

ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ (ЛАГ-СЗСТ), развивается при системной склеродермии (ССД), системной красной волчанке, смешанном заболевании соединительной ткани, более редко – при ревматоидном артрите, дерматомиозите или синдроме Шегрена [3,4].

Повышение давления в системе воротной вены приводит к развитию портальной гипертензии (портоЛГ) у 2-6% больных независимо от тяжести патологии печени [4,5]. ЛАГ развивается у 0,5% пациентов с ВИЧ [15]. При гепатолиенальной форме шистосомоза ЛАГ выявляется примерно в 5% случаев [10].

Поражение лёгочных венул/ капилляров ассоциируется с неблагоприятным прогнозом, риском развития отека лёгких при назначении ЛАГ-специфической терапии [16]. Лёгочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ) и лёгочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА) – редкие формы патологии, которые имеют сходные с ИЛГ гистологические, клинические и гемодинамические особенности, могут возникать при СЗСТ, ВИЧ, применении аноректиков [3,4,16]. У пациентов отмечается выраженная гипоксемия, в качестве ФР указывается воздействие органических растворителей, в частности, трихлорэтилена, при оценке диффузионной способности лёгких имеется значительное снижение диффузионной способности лёгких в отношении монооксида углерода (DLCO) <50% от должного; при компьютерной томографии (КТ) лёгких картина представлена утолщением межлобулярных септ, феномена «матового стекла», увеличения лимфатических узлов средостения [1,2].

**Группа II.** Патология левого желудочка (ЛЖ) или клапанного аппарата левых отделов сердца приводят к повышению давления в левом предсердии (ЛП) и, как следствие, обратной передачи давления с пассивным повышением ДЛА. При этом ЛСС обычно повышено незначительно. Причинами ЛГ группы II являются систолическая или диастолическая дисфункция ЛЖ, поражение клапанов левых отделов сердца, врождённая/приобретённая обструкция приносящего/ выносящего тракта ЛЖ [2,17,18]. Комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ развивается у 19–35% больных (табл. 3.1.) [5].

**Группа III.** При ЛГ вследствие патологии лёгких обычно отмечается умеренное повышение срДЛА (<35 мм рт. ст.) [5]. У ряда больных развивается тяжёлая ЛГ (ЛСС >5 ЕД Вуда), не соответствующая степени гипоксемии [2]. При этом отмечается умеренно выраженная или тяжёлая обструкция дыхательных путей с развитием гипоксемии, гипокпапии, снижением DLCO [5,10,19].

Длительное пребывание или постоянное проживание на высокогорье приводит к повышению срДЛА >20 мм рт. ст. Од-

нако у некоторых лиц значительное повышение ДЛА может приводить к развитию гипертрофии ПЖ, правожелудочковой сердечной недостаточности (СН) и преждевременной смерти [20]. При отсутствии других причин повышения ДЛА диагностируется высокогорная ЛГ (ВЛГ) [9].

В настоящее время не доказана причинно-следственная связь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС) и развитием ЛГ, что привело к исключению этой патологии из клинической классификации; в структуре группы III указывается гиповентиляция и гипоксия без патологии лёгких [2].

**Группа IV.** В группе IV, как и ранее, выделяются ХТЭЛГ и другие заболевания, связанные с обструкцией лёгочной артерии (ЛА) [5,6,10]. В зависимости от формы патологии требуются дифференцированные подходы к выбору лечебной тактики в условиях экспертного центра [9].

**Группа V.** К развитию прекапиллярной ЛГ могут приводить серповидно-клеточная анемия, талассемия, врождённый сфероцитоз, стоматоцитоз, микроангиопатическая гемолитическая анемия [3]. В отличие от ЛАГ при хронической гемолитической анемии отмечается умеренное повышение срДЛА (30–60 мм рт. ст.), повышенный сердечный выброс (СВ) (8–9 л/мин), при этом величина ЛСС значительно ниже, чем при ЛАГ [5]. Сложные ВПС остаются в группе V, поскольку вызывают гемодинамические нарушения в малом круге кровообращения по типу пре- и/или посткапиллярной ЛГ (ВПС с унивентрикулярной гемодинамикой, сегментарная ЛГ) [1,5,22]. В структуре группы появилась ЛГ при тромботической микроангиопатии лёгких вследствие эмболии опухолевыми клетками [2].

В 2018 г. экспертами 6-го Всемирного конгресса по ЛГ предложен новый диагностический критерий ЛГ – срДЛА >20 мм рт. ст. (ранее  $\geq 25$  мм рт. ст.) [2]. Согласно рекомендациям, ESC/ERS 2022 г. критерии прекапиллярной ЛГ включают срДЛА >20 мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст., ЛСС >2 ЕД Вуда [23].

Важно отметить, что доказательная база в отношении эффективности/ безопасности ЛАГ-специфических препаратов основана на результатах РКИ, включавших пациентов с ЛАГ (группа I) со срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст., ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. и ЛСС >3 ЕД Вуда [2].

Верхней границей нормальных значений ДЗЛА считается 12 мм рт. ст., однако в рекомендациях по ЛГ и консенсусе Европейского общества кардиологов по СН для диагностики формы с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) предлагается более высокий порог (ДЗЛА  $\geq 15$  мм рт. ст.) [2,5,24,25]. В РКИ по изучению ЛАГ-специфической терапии пороговым считалось ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст. Во всех случаях при установлении пре- и посткапиллярной ЛГ следует учитывать фенотип пациента, ФР и данные эхокардиографии (ЭхоКГ), в частности объём ЛП [2].

Пороговые значения ЛСС снижены с 3 ЕД Вуда до 2 ЕД Вуда с учётом верхнего предела нормальных значений [2,24] (табл. 3.3.). Известно, что ЛСС зависит от площади поверхности тела и возраста: у лиц пожилого возраста, как правило, отмечаются более высокие значения даже при отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы [26]. Величину ЛСС необходимо учитывать для исключения таких причин повышения ДЛА, как ускорение лёгочного кровотока или повышение внутригрудного давления [2].

Посткапиллярная ЛГ устанавливается при повышении срДЛА >20 мм рт. ст. и ДЗЛА >15 мм рт. ст. Величина ЛСС используется для выявления пациентов со значительным прекапиллярным компонентом — комбинированная пост-/ прекапиллярная ЛГ (>2 ЕД Вуда).

Диастолический градиент, как разница между диастолическим ДЛА (ДДЛА) и ДЗЛА, в дополнение к ЛСС, ранее применялся для определения прекапиллярного компонента при посткапиллярной ЛГ [2,9,26]. В рекомендациях ESC/ERS 2022 г. в качестве единственного диагностического критерия рассматривается ЛСС [2]. Изолированная посткапиллярная ЛГ устанавливается при ЛСС  $\leq 2$  ЕД Вуда. При ВПС, заболеваниях печени, патологии лёгких или гипертиреозе повышение срдЛА  $>20$  мм рт. ст. сочетается с низким ЛСС ( $\leq 2$  ЕД Вуда) при ДЗЛА  $\leq 15$  мм рт. ст., что определяется ускоренным легочным кровотоком. Несмотря на наличие ЛГ, последняя не соответствует критериям пре- или посткапиллярной ЛГ. Такое гемодинамическое состояние описывается термином «неклассифицируемая ЛГ» [2].

Прекапиллярная ЛГ отмечается при ЛАГ (группа I), при патологии лёгких и/или гипоксемии (группа III), при обструкции ЛА (группа IV) и, в ряде случаев, при ЛГ группы V. Посткапиллярная ЛГ наблюдается при патологии левых отделов сердца (группа II), при ЛГ группы V или изолированном поражении лёгочных вен или капилляров (ЛВОБ/ЛКГА).

Оценка функционального класса при ЛГ основана на классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) – адаптированной классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) для больных с СН (табл. 3.4.) [5,9,22].

**4. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ**

**Группа I.** В патогенезе ЛАГ важную роль играет эндотелиальная дисфункция, при которой гиперпродукция вазоконстрикторных (эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А2, серотонин) и снижение синтеза вазодилатирующих медиаторов (оксид азота (NO), простациклин (ПЦ)) способствуют вазоспазму, формированию протромботических и воспалительных реакций в сосу-

дистой стенке [28]. Ремоделирование лёгочных сосудов является результатом пролиферации эндотелия, гладкомышечных клеток, фибробластов вследствие патологической активации факторов транскрипции в условиях нарушения процессов митохондриального дыхания с усилением энергетической зависимости от аэробного гликолиза [5,22]. В адвентиции отмечается повышенная продукция внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин [28].

У большинства больных ЛАГ с семейным анамнезом (НЛАГ) (до 75% случаев) и у ряда больных со спорадическими случаями (ИЛГ) (25% случаев) выявляются мутации гена, кодирующего рецептор типа II к белку костного морфогенеза BMPR2, который относится к семейству трансформирующего фактора роста и регулирует процессы клеточной пролиферации сосудистых клеток [2,29]. Характерно аутосомно-доминантное наследование с низкой пенетрацией (до 20%), что указывает на роль дополнительных триггеров. Описаны полиморфизмы генов, кодирующих NO-синтазу, карбимил-фосфат синтазу, синтез переносчиков серотонина и др. [10].

У пациентов с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Ослера-Вебера-Рандю) описаны мутации генов активин-подобной киназы-1 (ALK-1), эндоглина, белков семейства трансформирующего фактора роста (BMPR1B, Smad9). Мутация гена, кодирующего эукариотический иницирующий 2-й фактор трансляции  $\alpha$ -киназы 4 (EIF2AK4), определяет изменение экспрессии генов в ответ на депривацию аминокислот. Би-аллельная мутация EIF2AK4 выявляется у всех больных с семейными формами ЛВОБ/ЛКГА и 25% пациентов с гистологически подтверждёнными спорадическими формами [5].

**Группа II.** Механизмы ЛГ при патологии левых отделов сердца включают пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная ЛГ), повреждение эндотелия, сни-

**Таблица 3.3. Гемодинамическая классификация [2]**

**Table 3.3. Hemodynamic classification [2]**

Определение	Характеристики	Клинические группы
Лёгочная гипертензия	СрдЛА $>20$ мм рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	СрдЛА $>20$ мм рт. ст. ДЗЛА $\leq 15$ мм рт. ст. ЛСС $>2$ ЕД Вуда	I. Лёгочная артериальная гипертензия III. ЛГ вследствие заболеваний лёгких и/или гипоксемии IV. ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий/ ХТЭЛГ V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Посткапиллярная ЛГ	СрдЛА $>20$ мм рт. ст. ДЗЛА $>15$ мм рт. ст.	II. Лёгочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца V. ЛГ неизвестного или смешанного генеза
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ЛСС $\leq 2$ ЕД Вуда	
Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ	ЛСС $>2$ ЕД Вуда	

**Таблица 3.4. Функциональная классификация [9]**

**Table 3.4. Functional classification [9]**

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

жение чувствительности к вазодилатирующему действию натрийуретических пептидов [30]. Увеличение ЛП может служить ранним маркером дисфункции ЛЖ. На общность патогенетических механизмов комбинированной пост-/прекапиллярной ЛГ и ЛАГ указывает сходство гистологической картины. При ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца не выявлено генетических нарушений [5].

**Группа III.** При респираторных заболеваниях основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия, вызывающая лёгочную вазоконстрикцию за счёт прямых и опосредованных механизмов с последующим ремоделированием артерий и артериол, что подтверждается наличием взаимосвязей между срДЛА, парциальным давлением кислорода ( $PaO_2$ ) и DLCO [31,326]. Дисфункция эндотелия лёгочных сосудов может быть связана как с хронической гипоксемией, так и воспалением [14,23]. К другим структурным факторам относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы лёгких, что характерно для эмфиземы и фиброза.

Установлена связь между развитием ЛГ у пациентов с патологией лёгких и носительством LL-полиморфизма в гене 5-HTT транспортера серотонина [5]. Гиперпродукция ЭТ-1, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , трансформирующего фактора роста  $\beta$ , сосудистого фактора роста, повышение С-реактивного белка указывают на общность патогенетических механизмов развития ЛГ при патологии лёгких и ЛАГ. Следует также учитывать дополнительные ФР ЛГ – метаболический синдром, ассоциированный с инсулинорезистентностью, и окислительный стресс как причину эндотелиальной дисфункции.

**Группа IV.** В патогенезе ХТЭЛГ помимо хронической обструкции тромботическими массами ЛА эластического типа играет роль дистальная лёгочная васкулопатия. Развитие заболевания связывают с нарушением процессов фибринолиза, ангиогенеза, ранним развитием фиброзных изменений и вторичной васкулопатией, в том числе вследствие патологического воздействия сформированных аорто-лёгочных коллатералей [34]. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, антитела к кардиолипину – у 20% больных [6]. У 39% пациентов ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII.

**Группа V.** При гематологических заболеваниях чаще (3,3–6,3%) выявляется посткапиллярная ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, прекапиллярная ЛГ – в 2,9–3,7% случаев [1]. При хроническом гемолизе отмечается интенсивное потребление NO, снижается продукция вторичного мессенджера NO – циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках лёгочных сосудов [5]. Механизмы развития ЛГ могут включать хроническую ТЭЛА, состояние после спленэктомии, часто выявляется высокий СВ, патология левых отделов сердца и повышенная вязкость крови [4]. Гистиоцитоз X может приводить к поражению лёгочных сосудов, которое не зависит от степени поражения дыхательных путей и паренхимы лёгких [10]. ЛГ может также развиваться вследствие компрессии лёгочных сосудов, которая выявляется при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки.

Таким образом, при ЛГ повышение ЛСС и ДЛА, приводящие к перегрузке и декомпенсации ПЖ, обусловлены тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстрикторными факторами [3–5]. Функциональная способность и прогноз больных с ЛГ зависит от сократительной способности ПЖ [14,35].

## 5. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И ПРОГНОЗ

ЛГ выявляется примерно у 1% населения в мире [36]. Заболеваемость и распространенность существенно различает-

ся в зависимости от клинической группы ЛГ, однако ведущей причиной является патология левых отделов сердца и лёгких. Поэтому в возрастных группах старше 65 лет с высокой распространенностью заболеваний сердца и лёгких частота выявления ЛГ достигает 10% [36]. Развитие и прогрессирование ЛГ независимо от ее причины связано с усугублением симптоматики и повышенной смертностью [37].

Группа 1. ЛАГ – орфанное заболевание с заболеваемостью 6 случаев на миллион взрослого населения в год и распространенностью 48–55 случаев на миллион в популяции соответственно в экономически развитых странах [2]. В большинстве регистров ИЛГ является наиболее распространенной формой группы I (до 50%), далее следуют ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ, ВПС и портоЛГ [2,5]. По данным российского регистра, среди 740 впервые выявленных пациентов ЛАГ у 40,9% подтверждена ИЛГ, наиболее частыми причинами ассоциированных форм были простые системно-лёгочные шунты (36,6%) и СЗСТ (19,3%).

ИЛГ может возникнуть в любом возрасте независимо от пола и расы. В историческом регистре Национального института здоровья США (National Institutes of Health, NIH) средний возраст пациентов с ИЛГ при установлении диагноза составил  $35 \pm 15$  лет с соотношением женщин и мужчин 1,7:1 [38]. В настоящее время считается, что в молодом возрасте встречается преимущественно НЛАГ, поражая в два раза чаще женщин, чем мужчин [2,23]. Среди пациентов с ИЛГ увеличилась доля пожилых пациентов с артериальной гипертензией (27–42%), ожирением (30–38%), сахарным диабетом 2 типа (14%) и ишемической болезнью сердца (10–12%) [39]. Средний возраст пациентов во французском и американском (REVEAL) регистрах составил  $52 \pm 15$  лет и  $53 \pm 15$  лет соответственно [40]. В регистре COMPERA доля пациентов с ИЛГ старше 65 лет превысила 64% при соотношении женщин и мужчин 2,3:1 [41]. По данным российского регистра, у пациентов с ИЛГ возраст на момент установления диагноза составляет  $41,0 \pm 12,8$  года, за последнее 10-летие отмечается возрастание соотношения женщины/мужчины до 5,4:1 [42]. Период времени с момента появления жалоб до установления диагноза сохраняется около 24 мес.

Пациенты с синдромом Эйзенменгера старше 18 лет демонстрируют более благоприятный гемодинамический профиль и лучшую выживаемость по сравнению с группой ИЛГ [14]. ЛАГ при ССД характеризуется наиболее неблагоприятным прогнозом: если годовая смертность при ИЛГ составляет 15%, то при ЛАГ при ССД – 30% [5]. В литературе обнаруживаются противоречивые сведения о выживаемости больных с портоЛГ. В регистре REVEAL (США) 3-летняя выживаемость больных составила лишь 40% по сравнению с 64% у пациентов с ИЛГ [40]. Напротив, во французском регистре 3-летняя выживаемость пациентов с портоЛГ была несколько лучше, чем при ИЛГ (68%) [39]. Различия могут быть связаны с особенностями патологии печени. Если в регистре США большинство больных с портоЛГ направлялись в центры трансплантации, то во французском регистре у больных отмечался цирроз печени легкой степени. До появления высокоэффективной антиретровирусной терапии и внедрения ЛАГ-специфических препаратов годовая выживаемость пациентов с ЛАГ-ВИЧ составляла около 50%. По данным французского регистра, современная терапия улучшила 5-летнюю выживаемость больных до 70%. Нормализация показателей гемодинамики после нескольких лет лечения наблюдается примерно в 20% случаев [5,39]. Смертность больных с ЛАГ на фоне шистосомоза составляет около 15% в течение трех лет. Неконтролируемые исследования показали, что ЛАГ-специфическая терапия может

улучшить клинические исходы [10]. Прогноз больных с ЛВОБ и ЛКГА существенно хуже по сравнению с ИЛГ [16].

Группа II. По эпидемиологическим данным, у 75–80% больных ЛГ обусловлена патологией левых отделов сердца [5,22]. ЛГ выявляется у 60% больных с СН с низкой фракцией выброса ЛЖ (СНнФВ) и до 70% пациентов, имеющих СНсФВ [18]. Распространенность ЛГ при наличии клапанных пороков левых отделов сердца зависит от тяжести гемодинамических нарушений. ЛГ развивается практически во всех случаях поражений митрального клапана и до 65% случаев при стенозе устья аорты [5].

Группа III. ЛГ выявляется при тяжелых обструктивных и интерстициальных поражениях лёгких: повышение срДЛА до 35–40 мм рт. ст. имеется у 1–5% пациентов с прогрессирующей хронической обструктивной болезнью лёгких (ХОБЛ), хронической дыхательной недостаточностью, а также у пациентов, находившихся в листе ожидания трансплантации лёгких [31,32]. В развернутой стадии ХОБЛ частота ЛГ возрастает (>50%), при интерстициальных заболеваниях лёгких распространенность ЛГ достигает 32–39%. При идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ) срДЛА  $\geq 25$  мм рт. ст. было зарегистрировано у 8–15% пациентов в ранней стадии заболевания, у 30–50% – при его прогрессировании и 60% – в терминальной стадии [32]. Изучению ВЛГ должны способствовать крупномасштабные популяционные исследования с помощью обновленной методологии [43].

Группа IV. ХТЭЛГ является отдаленным осложнением острой ТЭЛА с частотой 0,1–9,1% в течение первых двух лет после перенесенного эпизода [5,6,44]. По данным регистров, заболеваемость и распространенность ХТЭЛГ составляет 2–6 и 26–38 случаев на миллион взрослого населения соответственно [2,45,46]. По данным международного регистра, у 50–75% больных ХТЭЛГ в анамнезе отмечалась перенесенная ТЭЛА или тромбоз глубоких вен нижних конечностей [45]. По данным российского регистра, у 205 больных с впервые выявленной ХТЭЛГ указания на тромбозы вен нижних конечностей в анамнезе имелись у 38%, наследственные тромбофилии – у 25% [47].

Пациенты с хронической тромбоэмболической болезнью лёгких (ХТЭБЛ) при отсутствии ЛГ составляют лишь небольшую долю среди больных, направляемых в центры ХТЭЛГ [2]. Обструкция лёгочных сосудов может быть вызвана опухолями, инородными телами и др. [10].

Группа V. Эпидемиологические данные по ЛГ при гематологических, метаболических и др. нарушениях отсутствуют, что связано с гетерогенностью патологии, многофакторным патогенезом, развитием ЛГ как прекапиллярного, так и посткапиллярного типа [36]. ЛГ выявляется у 6,2–10% пациентов с серповидно-клеточной анемией [10]. Данные регистра взрослых пациентов с саркоидозом показали, что наличие ЛГ часто ассоциируется с повышенной заболеваемостью и смертностью [48]

## 6. ДИАГНОСТИКА

Стратегия диагностики включает проведение комплексного обследования пациентов для установления диагностических критериев и клинической группы ЛГ, функционального и гемодинамического статуса [4,5].

Этапы диагностики ЛГ включают:

- Скрининг, включающий сбор жалоб, оценку факторов риска развития ЛАГ, определение вероятности ЛГ при помощи транссторакальной ЭхоКГ.
- Исключение наиболее частых причин ЛГ – заболеваний левых отделов сердца (группа II), патологии лёгких (группа III) и ХТЭЛГ (группа IV).
- Верификация диагноза ЛАГ, ХТЭЛГ, тяжелой ЛГ при КПОС, определение нозологической формы ЛГ.

- Оценка функционального класса (ФК) (ВОЗ).
- Оценка риска смертности у всех пациентов ЛАГ [5,9,22] (рис. 1, раздел 6.5.).

По данным российского регистра, медиана времени от дебюта симптомов до подтверждения диагноза ЛАГ при КПОС у пациентов ЛАГ составляет 52,8 месяца [13], у пациентов ХТЭЛГ – 14 месяцев [49].

### 6.1. Клинические признаки и симптомы

Клинические симптомы, выявляемые при опросе и осмотре больных с ЛГ, не являются патогномичными, что затрудняет раннюю диагностику. На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Первые жалобы возникают у пациентов при выполнении физических нагрузок – одышка; повышенная утомляемость, слабость, головокружение прогрессируют по мере течения заболевания.

На поздних стадиях появляются синкопе, боли в груди и/или симптомы правожелудочковой СН: отеки ног, тяжесть в правом подреберье, увеличение в объёме живота, пульсация шейных вен [9,14,22,35,245]. Симптоматика ЛГ значительно варьирует в зависимости от причины ЛГ, ассоциированного состояния, сопутствующей патологии [2,4,5]. Спектр клинических симптомов (одышка, повышенная утомляемость и слабость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния) обусловлен двумя основными причинами – снижением СВ и нарушением транспорта кислорода [3,10]. Характерными симптомами ЛГ являются кашель и кровохарканье.

*Одышка* инспираторного характера при физических нагрузках обычно является первым симптомом заболевания и, как правило, прогрессивно нарастает по мере течения заболевания [3,4].

*Боли в груди* у пациентов с ЛГ обычно имеют разнообразный характер – давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов отмечаются типичные ангинозные приступы – интенсивные сжимающие боли за грудиной с иррадиацией в левую лопатку и руку [3,4,6,14,49]. Причинами ишемии миокарда могут быть относительная коронарная недостаточность вследствие низкого СВ и повышенного напряжения стенки ПЖ; гипоксемия; компрессия ствола левой коронарной артерии аневризматически расширенной ЛА.

Более чем у половины больных с ЛГ отмечаются *головозкружения и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков составляет 2–5 минут, иногда до 20–25 минут [4,10]. Большинство пациентов испытывают *сердцебиения и перебои в работе сердца*. На ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще имеется синусовая тахикардия.

*Кашель* отмечается у трети больных с ЛГ, связан, по-видимому, с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в лёгких и бронхах [10].

*Кровохарканье* обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано с тромбоэмболией в мелкие ветви лёгочной артерии или разрывом мелких бронхиальных артерий бронхов [3,4,9,14,49]. При синдроме Эйзенменгера лёгочные кровотечения регистрируются в 43% случаев и являются причиной смертности у 8% пациентов [14,35]. Источником кровотечения в 90% случаев служат изменённые бронхиальные артерии, которые наиболее часто выявляются у пациентов с ЛАГ-ВПС. У пациентов без ВПС кровохарканье встречается в 1,5–6% случаев [2,5,22,35,245]. Значительное расширение ЛА может быть причиной диссекции или разрыва, что клинически сопровождается тампонадой сердца.

**Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями,** могут указывать на клиническую группу ЛГ. Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы связаны с застойными явлениями в малом круге кровообращения при патологии левых отделов сердца [9,22]. Артралгии; кожные, мышечные проявления; лихорадка указывают на связь одышки с СЗСТ. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

**Симптомы прогрессирования заболевания.** Отеки нижних конечностей, тяжесть в подреберье, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка (ПЖ), выраженной трикуспидальной недостаточности [10].

**Анамнестические сведения.** Учитывая генетический аспект ЛАГ, необходимо тщательно изучать семейный анамнез. Следует учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении ряда лекарственных препаратов и токсинов (табл. 3.2. и 6.1.) [9,22]. Диагноз ЛАГ высоковероятен у больных с установленным СЗСТ, портальной гипертензией, ВИЧ-инфекцией, ВПС, венозными тромбозами.

У многих больных с ХТЭЛГ прослеживается семейный анамнез внезапной смерти, сердечно-сосудистой патологии и повышенной склонности к тромбообразованию [2-4,6,49]. ФР ХТЭЛГ являются перенесенная спленэктомия, вентрикуло-венозные шунты для лечения гидроцефалии, установка центральных внутривенных катетеров или электродов электрокардиостимуляторов, заместительная терапия гормонами щитовидной железы, онкологические и хронические воспалительные заболевания [3,6,49].

## 6.2. Физикальный осмотр

При физикальном осмотре пациентов можно выявить возможную причину ЛГ, при аускультации – патологию лёгких и сердца (табл. 6.1.) [9,10]. При выявлении изменений фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол» (симптом «барабанных палочек»/ «часовых стекол») можно предположить ВПС с цианозом, интерстициальное заболевание лёгких (ИЗЛ) или патологию печени [2,22,47]. При ССД выявляются телеангиоэктазии, язвенное поражение кончиков пальцев, склеродактилия, «кисетный рот». Сосудистые звездочки, тестикулярная атрофия и пальмарная эритема указывают на заболевание печени. У пациентов с эмфиземой лёгких имеется изменение формы грудной клетки («бочкообразная» грудная клетка), при ИЗЛ выслушивается крепитация на вдохе [3-5,9]. При аускультации лёгких у пациентов с выраженной одышкой при посткапиллярной ЛГ выслушиваются мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах в сочетании с по-

ложением ортопноэ. У пациентов с большим дефектом ДМПП или ДМЖП шум шунта может не выслушиваться в связи с отсутствием или минимальным градиентом давления в области дефекта [14,22,35]. Аускультативная картина в лёгких может быть не изменена у пациентов с ЛАГ [3,4].

При осмотре пациентов должна в обязательном порядке проводится пульсоксиметрия: при десатурации в покое и при физической нагрузке следует заподозрить патологию лёгких или ВПС с веноартериальным шунтом. У пациентов с ИЛГ SpO<sub>2</sub> находится в пределах нормы при отсутствии открытого овального окна. Наличие дифференцированного цианоза в сочетании с симптомом «барабанных палочек»/ «часовых стекол» указывает на наличие синдрома Эйзенменгера при открытом артериальном протоке [5,22,35,245]. При развитии правожелудочковой СН отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит.

Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над ЛА, пансистолический шум трикуспидальной недостаточности, при дилатации ЛА с развитием относительной недостаточности лёгочного клапана – диастолический шум Грэхема Стилла [3,4].

## 6.3. Инструментальные методы обследования

### 6.3.1. Электрокардиография

На электрокардиограмме (ЭКГ) у больных с ЛГ выявляются признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо (табл. 6.2.) [2,3,50]. Признаки гипертрофии ПЖ выявляются у 87% больных, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных с ИЛГ [4,10].

Учитывая, что чувствительность ЭКГ у пациентов с ЛАГ составляет 55%, а специфичность – 70%, метод не может применяться с целью скрининга. При сочетании неизменной ЭКГ с нормальными уровнями биомаркеров (BNP/NT-proBNP) у пациентов с подозрением на ЛГ или наличием ФР (например, после острой ТЭЛА) имеется низкая вероятность заболевания [2,51].

У пациентов с ЛГ могут развиваться наджелудочковые нарушения ритма, чаще фибрилляция предсердий. Частота развития фибрилляции предсердий в течение 5 лет наблюдения достигает 25% [5,52]. Аритмия приводит к снижению СВ, усугубляя гемодинамические нарушения. У пациентов с жалобами на сердцебиения, перебои в работе сердца необходимо проведение суточного ЭКГ-мониторирования.

Синтезированная векторкардиография выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ на более ранних стадиях ЛГ и с большей, в сравнении с ЭКГ, диагностической точностью (чув-

**Таблица 6.1. Рекомендации по первичной диагностике у больных с ЛГ [9]\***

**Table 6.1. Recommendations for Primary Diagnosis in Patients with PH [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проводить сбор жалоб и полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на ЛГ для уточнения ее генеза [2,5,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.) [2,5].	I	C
Рекомендуется проводить физикальный осмотр (наружный осмотр, оценка роста и массы тела, уровня физического развития) у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ [2,5,9,14,22].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

ствительность 70%, специфичность 83%) позволяет оценивать тяжесть перегрузки ПЖ и может использоваться в качестве дополнительного предиктора прогноза (табл. 6.2.) [53,54].

### 6.3.2. Рентгенография органов грудной клетки

Рентгенография органов грудной клетки является базовым исследованием у больных, проходящих обследование по поводу ЛГ, и должна выполняться всем пациентам на начальном этапе обследования и в процессе динамического наблюдения (табл. 6.2.) [2,3,5,9,14,49]. Основными рентгенологическими признаками ЛГ является расширение центральных ветвей ЛА (лёгочного ствола, правой и левой ЛА, ЛА в прикорневых зонах), обеднение периферического сосудистого рисунка и увеличение правых отделов сердца (ПЖ и ПП). Изменения выявляются, как правило, у пациентов с выраженной и длительно существующей ЛГ [55]. На более поздней стадии заболевания, при присоединении правожелудочковой СН, у больных с ЛГ выявляется плевральный/ перикардальный выпот, увеличиваются поперечники верхней полой и непарной вен [56]. Тяжесть ЛГ не всегда коррелирует с выраженностью рентгенологических изменений [57]. Нормальная рентгенограмма не исключает наличия ЛГ [5].

Рентгенологический метод позволяет дифференцировать посткапиллярную ЛГ (группа II) от прекапиллярной, а также выявлять заболевания лёгких, являющиеся причиной развития ЛГ (группа III) [5]. При посткапиллярной ЛГ, обусловленной заболеванием левых отделов сердца, на рентгенограмме сосуще-

ствуют признаки венозного застоя, отека лёгких и ЛАГ, наблюдается увеличение ЛП/ЛЖ, а также правых отделов сердца [10].

У больных с ХТЭЛГ (группа IV) можно выявить признаки, указывающие на наличие тромбов в крупных ветвях ЛА: наряду с расширением ствола ЛА и его главных ветвей, наблюдаются деформация корня легкого, участки локальной олигемии в бассейне кровоснабжения окклюзированных ЛА и зоны пневмоплеврофиброза, являющиеся следствием предшествующих инфарктов лёгких [9,10,57]. Для больных с ИЛГ характерно значительное расширение ствола ЛА и выраженное обеднение сосудистого рисунка [5,10,55,56].

### 6.3.3. Исследование функции внешнего дыхания/ анализ газового состава артериальной крови

Оценка функции внешнего дыхания (ФВД) необходима для выявления обструктивных или рестриктивных изменений (группа III) с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести лёгочной патологии (табл. 6.2.) [2,3]. Анализ газового состава артериальной крови является обязательным: у пациентов с ЛГ обычно отмечается умеренная гипоксемия по причине вентиляционно-перфузионного дисбаланса. Выявление гипоксемии указывает на наличие ЛГ группы III.

Выявление необратимой обструкции дыхательных путей в сочетании с увеличением остаточного объёма и снижением DLCO указывает на ХОБЛ как причины гипоксической ЛГ [58]. Для пациентов с ХОБЛ характерно снижение  $PaO_2$  при нормальном или повышенном парциальном давлении углекислого

Таблица 6.2. Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ЛГ [9]\*

Table 6.2. Recommendations for instrumental diagnostics in patients with PH [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется регистрация электрокардиограммы у пациентов с ЛГ при первичном обследовании и в ходе динамического наблюдения [2,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется проведение синтезированной векторкардиографии у больных с подозрением на ЛГ и при динамическом наблюдении за пациентами [3,9,54].	IIa	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки у больных с ЛГ при первичном обследовании и в ходе динамического наблюдения [2,3,4,7,22].	IIa	B
Рекомендуется проведение трансторакальной эхокардиографии у больных с подозрением на ЛГ и при динамическом наблюдении за пациентами [2,3,4,7,22].	I	C
Рекомендуется проведение лёгочных функциональных тестов и оценка диффузионной способности лёгких у пациентов с ЛГ при первичном обследовании и ухудшении течения заболевания для исключения патологии лёгких [5,12,15,38,45].	I	C
Рекомендуется проводить анализ газового состава артериальной крови у всех пациентов ЛГ с дыхательными нарушениями при первичном обследовании и ухудшении течения заболевания [2,3,9,22].	I	C
Рекомендуется проведение сцинтиграфии лёгких перфузионной в сочетании со сцинтиграфией лёгких вентиляционной у больных с подозрением на наличие ХТЭЛГ [2,3,5,6,8,22,49].	I	C
При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ лёгких для исключения клинически значимой патологии лёгких [3,5-8,49].	IIa	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ [3,4,6,22,49].	I	C
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии у больных с ЛГ для оценки морфологических, функциональных, гемодинамических параметров сердца и лёгочных сосудов [2,22].	IIa	C
Рекомендуется проведение ультразвукового исследования органов брюшной полости у пациентов с ЛГ для исключения патологии печени и/или портальной гипертензии [2,3,9].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \*adapted

газа в артериальной крови ( $\text{PaCO}_2$ ) [2,3,32]. Сниженные легочные объёмы и уменьшение DLCO могут указывать на ИЗЛ [3]. При сочетании лёгочного фиброза и эмфиземы часто развивается ЛГ, при этом спирометрические показатели могут быть в норме или незначительно изменены. Псевдонормализация связана с влиянием на легочную функцию лёгочной эмфиземы в верхних лёгочных полях и интерстициальных поражений в нижних лёгочных полях. В таких случаях всегда значительно снижена величина DLCO, что указывает на необходимость проведения компьютерной томографии лёгких [2,3].

У пациентов с ЛАГ спирометрические параметры (форсированная жизненная емкость лёгких (ФЖЕЛ) и объём форсированного выдоха за одну секунду (ОФВ1)) часто находятся в пределах нормальных значений. Для больных группы I характерно снижение DLCO (40-80% от нормы) [22,51], нормальное или незначительно сниженное  $\text{PaO}_2$  и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции  $\text{PaCO}_2$ . Низкий уровень DLCO, особенно в сочетании со снижением дыхательных объёмов, может свидетельствовать об ассоциации ЛАГ с ССД, а также требует дифференциального диагноза с ИЗЛ (группа III) и ЛВОБ [9,22]. Крайне низкий уровень DLCO у пациентов с ЛАГ, определенный как 45% от должного, ассоциируется с плохим прогнозом [2].

У пациентов с ЛАГ часто выявляется ночная гипоксемия и центральное апноэ (70-80%) [9,22]. Проведение ночной пульсоксиметрии и полисомнографии позволяет исключить obstructive нарушения во время сна и гиповентиляцию.

#### 6.3.4. Трансторакальная эхокардиография

В настоящее время трансторакальная ЭхоКГ является наиболее информативным неинвазивным диагностическим методом для скрининга больных с подозрением на ЛГ, для проведения дифференциальной диагностики (выявления заболеваний левых отделов сердца, ВПС), а также для динамического наблюдения за пациентами с ранее установленным диагнозом ЛГ на фоне проводимой терапии [2,3,9,14,22,27,49]. Для верификации диагноза ЛГ требуется проведение КПОС.

С учётом гетерогенной природы ЛГ и особой геометрии ПЖ не существует единственного ЭхоКГ-параметра, который мог бы достоверно свидетельствовать как о наличии ЛГ, так и об этиологии заболевания. В связи с этим требуется комплексное ЭхоКГ-исследование, методические аспекты проведения кото-

рого подробно изложены в соответствующих рекомендациях и публикациях [2,9,22,59,60]. Несмотря на критику в отношении точности неинвазивной оценки ДЛА с помощью ЭхоКГ [61-63], расчётная величина систолического ДЛА (рСДЛА) на протяжении десятилетий остается неотъемлемой частью стандартного ЭхоКГ протокола [59,64]. Расчет СДЛА с помощью ЭхоКГ основан на определении пиковой скорости  $V_{\text{тр}}$  потока трикуспидальной регургитации (ТР) и использовании упрощенного уравнения Бернулли в сочетании с оценкой давления в ПП (ДПП). По упрощенному уравнению Бернулли рассчитывается систолический градиент давления между ПЖ и ПП:  $\text{ПсГДтк} = 4 \times V_{\text{тр}}^2$ ; где ПсГДтк – пиковый систолический градиент давления на трикуспидальном клапане (ТК) (= систолический градиент давления между ПЖ и ПП). ДПП может быть рассчитано путем измерения диаметра нижней полой вены (НПВ) из субкостального доступа и оценки ее реакции на глубокий вдох (табл. 6.3.).

При отсутствии обструкции на путях оттока из ПЖ (сужения выносящего тракта ПЖ, лёгочного стеноза, в т.ч. надклапанного) систолическое давление в ПЖ считают условно равным СДЛА. В этом случае формула для расчета СДЛА следующая:

$$\text{рСДЛА} = \text{ПсГДтк} + \text{ДПП}.$$

Верхняя граница нормы рСДЛА находится в диапазоне 35-40 мм рт. ст. [59], с целью унификации заключений и повышения чувствительности метода в отношении выявления ЛГ за верхний предел нормы рСДЛА целесообразно принять величину 35 мм рт. ст. [65, 368].

При определении рСДЛА следует помнить, как о возможности недооценки (малый либо слишком большой объём ТР, несоответствие направления сканирующего УЗ-луча с направлением потока регургитации и др.), так и переоценки (неверной методике определения пиковой скорости по спектру потока ТР, а также при большом СВ у пациентов с заболеваниями печени или при серповидноклеточной анемии) [2,67]. Несмотря на довольно высокую точность неинвазивной оценки ДЛА с помощью доплерЭхоКГ, недостаточная воспроизводимость измерений не позволяет полагаться на этот метод у пациентов при принятии индивидуальных решений [69]. В свете новых гемодинамических критериев ЛГ (рСДЛА >20 мм рт. ст. по данным КПОС) и имеющихся в настоящее время данных [2, 369, 370], нет оснований снижать пороговые величины  $V_{\text{тр}}$  и ее производных (в т.ч. рСДЛА). Поскольку ЭхоКГ не обладает диагностической точностью сравнимой с КПОС, снижение пороговых значений  $V_{\text{тр}}$  за счёт неболь-

Таблица 6.3. Оценка давления в правом предсердии (=ЦВД) по диаметру НПВ и ее реакции на фазы дыхания [59]

Table 6.3. Estimation of pressure in the right atrium (=CVP) based on the diameter of the IVC and its response to the respiratory phases [59]

Диаметр НПВ, мм	% спадения на глубоком вдохе	Расчётное давление в ПП, мм рт. ст.
≤21	>50	3 (0–5) – норма
≤21	<50	8 (5–10)
>21	>50	8 (5–10)
>21	<50	15 (10–20)

Примечание: у молодых атлетов диаметр НПВ в норме может превышать 21 мм, кроме того, НПВ расширяется и может не коллабировать у пациентов на ИВЛ; в этих случаях не следует использовать вышеуказанную методику расчета ДПП. Центральное венозное давление (ЦВД) (ДПП) у больных с ЛГ повышается в случае ПЖ дисфункции и тяжелой недостаточности ТК, при этом повышение давления в правых отделах сердца затрудняет приток крови к ним из большого круга кровообращения, что приводит к расширению НПВ и ограничивает ее спадение на вдохе.

Note: In young athletes, the diameter of the IVC can normally exceed 21 mm; in addition, the IVC expands and may not collapse in patients on mechanical ventilation; in these cases, the above methodology for calculating RAP should not be used. In patients with PH central venous pressure (CVP) increases in the case of RV dysfunction and severe tricuspid insufficiency, while increased pressure in the right heart impedes the blood flow to them from the systemic circulation, which leads to expansion of the IVC and limits its collapse while inhaling.

шого прироста чувствительности может существенно снизить специфичность метода. С учётом недостаточной точности неинвазивной оценки ДПП с помощью ЭхоКГ [63] и увеличения ошибки измерения при использовании производных переменных от скорости ТР [61,62] при обследовании первичных больных (до подтверждения диагноза) в качестве ключевого параметра для оценки ЭхоКГ-вероятности ЛГ предлагается V<sub>тр</sub>, если её определение возможно. При этом V<sub>тр</sub> рекомендуется регистрировать под контролем цветного доплеровского картирования из всех возможных доступов (апикального, включая модифицированные проекции; парастернального по короткой и длинной (проекция путей притока ПЖ) осям; субкостального) с целью достижения максимального совпадения направления луча сканирования (постоянно-волновой доплер) и струи потока трикуспидальной регургитации (угол между ними не должен превышать 40 градусов). При этом в расчёт принимается наибольшая скорость потока ТР, а пик на спектре потока определяют по модальной скорости (плотной части спектра) [67].

Вероятность наличия у пациента ЛГ оценивается как низкая, средняя или высокая в зависимости от пиковой скорости пото-

ка ТР и наличия дополнительных ЭхоКГ-признаков со стороны желудочков сердца, ЛА, а также НПВ и ПП (табл. 6.4. и 6.5.).

В случае низкой вероятности ЛГ рекомендуется поиск других причин, объясняющих симптоматику (одышку) у пациента; при средней – обследование по месту жительства (экспертная ЭхоКГ, консультация кардиолога), а при высокой – направление больного в экспертный центр для детального обследования, включая КПОС (за исключением больных с ЛГ группы II – вследствие заболеваний левых отделов сердца – которым в большинстве случаев направление в экспертный центр ЛГ и КПОС не требуются).

Показатели чувствительности и специфичности вышеуказанного алгоритма ЭхоКГ-диагностики ЛГ составляют, соответственно, 89% и 62%; однако в группе низкой вероятности ЛГ более чем у 1/3 пациентов по данным КПОС была выявлена ЛГ [68]. Таким образом, у пациента с низкой вероятностью нельзя полностью исключить наличие ЛГ, в связи с чем (особенно при наличии ФР развития ЛГ) необходим комплексный подход к диагностике и динамическое наблюдение за пациентом.

Важно оценивать полученные результаты ЭхоКГ в клиническом контексте. Помимо ЭхоКГ-параметров, уровень вероят-

**Таблица 6.4. Определение вероятности лёгочной гипертензии на основании данных эхокардиографии [2]#**

**Table 6.4. Probability of PH according to transthoracic echocardiography [2]#**

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

Примечание: \* необходимо наличие дополнительных признаков как минимум из 2 разных категорий (со стороны желудочков/лёгочной артерии/НПВ и ПП)

# с дополнениями

Note: \* additional signs from at least 2 different categories are required (ventricular/pulmonary artery/IVC and RA)

# with additions

**Таблица 6.5. Дополнительные эхокардиографические признаки, повышающие уровень вероятности лёгочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации [2]#**

**Table 6.5. Additional echocardiographic signs of pulmonary hypertension that increase the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement [2] #**

Желудочки	Лёгочная артерия	Нижняя полая вена и правое предсердие
Соотношение диаметров правого/левого желудочков на уровне базальных сегментов >1,0	Время ускорения кровотока в выносящем тракте правого желудочка <105 мс и/или среднесистолическая выемка (зазубрина)	Диаметр НПВ >21 мм в сочетании с уменьшением спадения на вдохе (<50% при форсированном вдохе или <20% при спокойном вдохе)
Уплотнение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности левого желудочка >1,1 в систолу или в систолу и диастолу)	Скорость потока регургитации на ЛК в начале диастолы >2,2 м/с	Площадь правого предсердия >18 см <sup>2</sup> (измеряется в конце систолы)
Отношение TAPSE/рСДЛА <0,55 мм/мм рт. ст.	Диаметр лёгочного ствола > диаметра корня Ао диаметр лёгочного ствола >25 мм	

Примечание: ЛК – легочный клапан; Ао – аорта; НПВ – нижняя полая вена; ПП – правое предсердие; АТ ВТПЖ (мс) – время ускорения потока в выносящем тракте правого желудочка в систолу; TAPSE (мм) – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана; рСДЛА (мм рт. ст.) – расчётная величина систолического давления в лёгочной артерии по данным ЭхоКГ, # с дополнениями

Note: PV – pulmonary valve; Ao – aorta; IVC – inferior vena cava; RA – right atrium; AT RVOT (ms) – time of acceleration of flow in the outflow tract of the right ventricle in systole; TAPSE (mm) – systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve; cSPAP (mm Hg) – calculated systolic pulmonary artery pressure according to Echo data, # with additions

ности ЛГ повышает наличие у больного ФР ЛАГ (СЗСТ, особенно ССД; портальной гипертензии; ВИЧ-инфекции; семейного анамнеза ЛАГ) и ХТЭЛГ (ТЭЛА в анамнезе; наличие имплантированных внутрисосудистых устройств в правых отделах сердца; воспалительных заболеваний кишечника; тромбоцитоз; спленэктомия в анамнезе; гормональная заместительная терапия тиреоидными гормонами в высоких дозах; наличие злокачественных новообразований), что требует более тщательного подхода к обследованию и наблюдению за этими категориями больных. При наличии вышеперечисленных заболеваний/ состояний клиническая вероятность ЛГ условно повышается на одну градацию с соответствующими изменениями в тактике ведения [2]. К сожалению, вышеуказанный алгоритм по выявлению ЛГ с помощью ЭхоКГ не всегда применим для больных с ВПС [9,70].

Пациентам с ранее установленным диагнозом ЛГ в протоколе ЭхоКГ-исследования следует фиксировать наличие признаков лёгочной гипертензии с указанием величины рСДЛА, что достаточно для первичного звена здравоохранения.

В экспертных протоколах ЭхоКГ могут указываться дополнительные расчетные величины: срДЛА, рассчитанное как по потоку ТР, так и по потоку лёгочной регургитации; ДДЛА; а также ДЗЛА, рассчитанное по формуле Nagueh [71].

Важной составляющей ЭхоКГ-исследования является оценка сократительной функции миокарда ПЖ, которая определяет прогноз пациентов с ЛГ. Сократительная способность ПЖ оценивается с помощью целого ряда параметров: TAPSE – систолической экскурсии фиброзного кольца трикуспидального клапана (мм); систолической скорости смещения кольца трикуспидального клапана с оценкой в режиме импульсной тканевой доплерографии (TAPSE или  $S'$ , см/с); фракционного изменения площади ПЖ (ФИП, %), продольной деформации миокарда свободной стенки ПЖ (стрейн, %; технология спекл-трекинга), а также, потенциально, определения фракции выброса (ФВ) ПЖ (%) с помощью 3D-ЭхоКГ [59,60]. Диагностическое и прогно-

стическое значение также имеет желудочково-артериальное сопряжение ПЖ с ЛА (ПЖ-ЛА), которое характеризует физиологическую адаптацию функции ПЖ к изменениям возрастающей нагрузки в сосудах малого круга кровообращения (к сопротивлению выбросу, т. е. к постнагрузке) и является наиболее надежным маркером сократимости миокарда ПЖ [72]. В рутинном ЭхоКГ исследовании сопряжение ПЖ-ЛА рекомендуется оценивать с помощью неинвазивного суррогата этого показателя – отношения TAPSE/рСДЛА ( $N > 0,55$ ) [2].

ЭхоКГ-параметры также вносят существенный вклад в стратификацию риска больных с ЛАГ (табл. 6.6.) и дифференциальный диагноз с ЛГ группы II. На ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца указывают признаки увеличения ЛП, систолической/диастолической дисфункции ЛЖ, гипертрофия миокарда ЛЖ и др. (табл. 6.7.).

При динамическом наблюдении за больными с ЛАГ на фоне ЛАГ-специфической терапии следует обращать внимание не столько на динамику рСДЛА, сколько на признаки обратного ремоделирования правых отделов сердца и улучшение сократительной функции ПЖ. Дело в том, что ДЛА на фоне ЛАГ-специфической терапии обычно снижается не очень существенно, за исключением пациентов с положительной ОФП. К примеру, ряд клинических исследований с применением стартовой моно-/комбинированной терапии пероральными ЛАГ-специфическими препаратами с контролем гемодинамических параметров продемонстрировал снижение срДЛА на фоне лечения в диапазоне от 3 до 7 мм рт. ст. [73]. Одно из возможных объяснений этого факта – увеличение выброса ПЖ в малый круг кровообращения на фоне терапии, что нивелирует эффект небольшого снижения ЛСС на ДЛА. Кроме того, в реальной клинической практике недостаточно высока и воспроизводимость результатов оценки рСДЛА по ЭхоКГ, о чем упоминалось ранее. Признаками обратного ремоделирования правых отделов сердца являются: уменьшение размеров ПП и ПЖ, уменьшение степени ТР, индекса эксцентричности

Таблица 6.6. ЭхоКГ-параметры стратификации риска больных с ЛАГ [2]

Table 6.6. Echocardiographic parameters for risk stratification of PAH patients [2]

	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5–20%	Высокий риск >20%
Площадь ПП, см <sup>2</sup>	<18	18–26	>26
TAPSE/рСДЛА, мм/мм рт. ст.	>0,32	0,19–0,32	<0,19
Выпот в полости перикарда	нет	минимальный	умеренный/ большой

Примечание: ПП – правое предсердие; TAPSE/рСДЛА – показатель сопряжения ПЖ-ЛА, где TAPSE – систолическая экскурсия фиброзного кольца трикуспидального клапана (мм); рСДЛА – расчётная величина систолического давления в лёгочной артерии с помощью ЭхоКГ (мм рт. ст.)

Note: RA – right atrium; TAPSE/cSPAP – indicator of RV-PA coupling, where TAPSE – systolic excursion of the fibrous ring of the tricuspid valve (mm); cSPAP – calculated value of systolic pulmonary artery pressure by echocardiography (mm Hg)

Таблица 6.7. Оценка вероятности ЛГ группы II с помощью ЭхоКГ [2]

Table 6.7. Assessment of the probability of group II PH using echocardiography [2]

	маловероятна	средняя вероятность	вероятна
ЭхоКГ-параметры	ЛП не увеличено $E/e' < 13$	ЛП не увеличено ДД ЛЖ $\leq 2$ ст. (по трансмитральному потоку)	ЛП увеличено (индекс объёма ЛП $> 34$ мл/м <sup>2</sup> ) ДД ЛЖ $> 2$ ст. ГЛЖ

Примечание: ЛП – левое предсердие; ДД ЛЖ – диастолическая дисфункция левого желудочка; ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка;  $E/e'$  – индекс наполнения ЛЖ (отношение скорости потока раннего диастолического наполнения ЛЖ к скорости смещения латеральной части митрального кольца в раннюю диастолу)

Note: LA – left atrium; DD – left ventricular diastolic dysfunction; LVH – left ventricular hypertrophy;  $E/e'$  – LV filling index (the ratio of the flow velocity of early diastolic LV filling to the velocity of displacement of the lateral part of the mitral annulus in early diastole)

ЛЖ; в дополнение к ним улучшение показателей сократительной способности миокарда ПЖ и увеличение СВ будут свидетельствовать об эффективности терапии [74-76].

Следует иметь в виду, что снижение СДЛА у больных с ЛАГ возможно не только в результате снижения ЛСС на фоне успешной терапии, но также может быть признаком ухудшения состояния. То есть ДЛА также может снижаться и вследствие уменьшения выброса в малый круг кровообращения при снижении сократительной функции ПЖ. В этой связи необходимо оценивать динамику СДЛА у пациентов только в совокупности с данными о сократительной способности ПЖ и СВ.

Для исключения или подтверждения некоторых ВПС у больных с ЛГ (ОАП, ДМПП по типу дефекта венозного синуса и/или частичного аномального дренажа лёгочных вен) может потребоваться чреспищеводная ЭхоКГ, в том числе с контрастным усилением, либо томографические методы исследования (мультиспиральная КТ или магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца) [2,242,246,247].

Одним из ЭхоКГ-признаков ЛГ является расширение лёгочного ствола >25 мм и его ветвей (>15 мм) [2]. С целью унификации заключений и избегания гипердиагностики аневризм ЛА, в качестве критерия аневризматического расширения лёгочного ствола целесообразно рассматривать его диаметр, превышающий 45 мм, а для его ветвей (правой или левой ЛА) – более 30 мм [77,78]. До достижения этих предельных величин увеличение диаметров ЛС и его ветвей следует трактовать как эктазию (расширение). Аневризмы лёгочного ствола диаметром 5–8 см называют большими, а более 8 см – гигантскими [79]. Риск жизнеугрожающих осложнений аневризм ЛА (диссекции или разрыва) повышен в следующих случаях: в группе ЛАГ-ВПС, при быстром росте диаметра лёгочного ствола (>2 мм/год), в случае ослабления стенки ЛА на фоне инфекции или, возможно, беременности (особенно при их сочетании). При этом в случае, если диаметр лёгочного ствола был менее 75 мм, а ДЛА менее 50 мм рт. ст., то осложнения встречались редко [80]. Кроме того, замедление кровотока в ЛА на фоне ее аневризматического расширения может способствовать формированию пристеночного тромбоза (in situ) [81]. Еще одно грозное осложнение эктазии или аневризмы лёгочного ствола – возможная компрессия ствола левой коронарной артерии с клиническими проявлениями ишемии миокарда ЛЖ (стенокардия напряжения, ЛЖ дисфункция, инфаркт миокарда, аритмии, внезапная смерть), предиктором возможной компрессии ствола левой коронарной артерии является диаметр лёгочного ствола  $\geq 40$  мм [82,83].

Ввиду редкости патологии, имеющихся в настоящее время данных недостаточно для выработки научно обоснованной тактики ведения пациентов с аневризмами ЛА. Однако, существует мнение, что в случае, если диаметр аневризмы лёгочного ствола не превышает 5 см, то рекомендуется наблюдение; при его диаметре от 5 до 8 см и наличии других факторов риска (клинических проявлений, ускоренного роста, ЛГ или других болезней сердца) рекомендуется рассмотреть возможность хирургической коррекции; а при диаметре 8 см и более (при любом ДЛА) – рекомендуется оперативное лечение [79]. Принимая во внимание весьма ограниченный мировой опыт хирургической коррекции аневризм ЛА (пластики/протезирования), особенно на фоне ЛГ, использование подобной тактики ведения больных возможно далеко не везде и не всегда. У больных с ЛАГ может быть неприемлемо высоким риск хирургического вмешательства, они могут нуждаться в трансплантации комплекса сердце-легкие. Пациентам с анев-

ризмой ЛА на фоне ЛАГ должна быть назначена оптимальная ЛАГ-специфическая терапия, однако, она не гарантирует замедление роста аневризмы [84].

### 6.3.5. Сцинтиграфия лёгких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия является необходимым методом диагностики для уточнения этиологии ЛГ, отличается высокой чувствительностью для исключения хронической ТЭЛА в сравнении с КТ-ангиопульмонографией (табл. 6.2.) [3,6,9,22]. Отсутствие дефектов перфузии при нормальной вентиляции позволяет с чувствительностью 90–100% против 51% в случае проведения мультиспиральной КТ лёгких в ангиографическом режиме и специфичностью 94–100% исключить ХТЭЛГ [85]. Дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах при отсутствии вентиляционных дефектов. У больных с ЛАГ при проведении вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких можно обнаружить неизменную картину или небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушений вентиляции, что обусловлено несоответствием вентиляции и перфузии [85,86]. Такие дефекты могут выявляться и при ЛВОБ. У больных с ИЗЛ перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции.

В нашей стране в большинстве случаев выполняется планарная перфузионная сцинтиграфия лёгких, проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких возможно исключительно в ряде федеральных центров. Для исключения лёгочной патологии возможно использовать рентгенографию или КТ лёгких [9]. Показано, что вентиляционно-перфузионная однофотонная эмиссионная КТ превосходит по чувствительности планарную сцинтиграфию лёгких для исключения тромботического поражения лёгочного сосудистого русла [49,87,88]. При изучении КТ лёгких в режиме двухэнергетической КТ была показана высокая чувствительность (97%) и специфичность в диагностике ХТЭЛГ [89,90]. Новая технология трехмерного магнитно-резонансного перфузионного картирования показала сопоставимую с перфузионной сцинтиграфией чувствительность при скрининге ХТЭЛГ [91].

Таким образом, при невозможности применения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии возможна ее замена перфузионной КТ в сочетании с КТ-ангиографией, двухэнергетической КТ или перфузионной МРТ (при наличии у медицинского учреждения опыта в проведении таких исследований) для подтверждения или исключения диагноза ХТЭЛГ у пациентов с ЛГ неясного генеза.

### 6.3.6. Компьютерная томография

КТ может предоставить важную информацию у пациентов с одышкой и предполагаемой или подтвержденной ЛГ. КТ-признаки, указывающие на наличие ЛГ, включают увеличенный диаметр ЛА, отношение диаметра ЛА к диаметру аорты >0,9 и увеличение правых отделов сердца [55]. Сочетание трех параметров (диаметр ЛА  $\geq 30$  мм, толщина передней стенки ПЖ  $\geq 6$  мм и отношение размеров ПЖ/ЛЖ  $\geq 1$ ) позволяет с высокой вероятностью диагностировать ЛГ [92].

КТ органов грудной клетки без контрастного усиления может рассматриваться как рутинное исследование у пациентов с различными формами ЛГ (табл. 6.2.). КТ позволяет исключить паренхиматозные заболевания лёгких, а также выявить изменения, характерных для ЛВОК, к которым относятся центролобулярные затемнения по типу «матового стекла», утолщение междольковых перегородок и лимфаденопатия [55].

Проведение КТ-ангиопульмонографии рекомендовано всем пациентам с подозрением на ХТЭЛГ (табл. 6.2.). К прямым при-

знакам тромботического поражения ЛА и ее ветвей относятся дефекты наполнения в виде внутрисосудистых тяжей, мелких пристеночных структур по типу мембран, сетей или перетяжек. Среди косвенных признаков можно выделить обеднение контрастирования дистального сосудистого русла лёгких, неоднородное контрастирование лёгочной ткани по типу мозаичной перфузии, расширение бронхиальных артерий, наличие межсистемных коллатералей. КТ-ангиопульмонография обладает достаточно высокой информативностью в выявлении тромботического поражения лёгочных артерий при подозрении на ХТЭЛГ: чувствительность и специфичность составляют 76% и 96%, соответственно [92,93]. Точность диагностики повышается при использовании современных томографов с широким детектором, соблюдении стандартов проведения КТ-ангиопульмонографии с предпочтительным выполнением исследования в две фазы: пульмональную (при первом прохождении контраста через правые отделы сердца) и артериальную. У пациентов с клинической картиной острой ТЭЛА КТ-ангиопульмонография может помочь обнаружить признаки ХТЭЛГ, включая вышеперечисленные, а также гипертрофию ПЖ, как следствие хронического течения ЛГ [94,95]. Выявление признаков ХТЭЛГ в этих случаях имеет важное значение, так как может повлиять на тактику ведения пациентов с предполагаемой острой ТЭЛА. Выпот в полости перикарда и заброс контрастированной крови в печеночные вены являются предикторами неблагоприятного прогноза у больных ЛГ [49, 95].

Двухэнергетическая КТ и субтракционная КТ-ангиопульмонография дают дополнительную информацию в виде йодных карт, которые отражают перфузию лёгочной ткани, повышая точность диагностики ХТЭЛГ [89,96,97].

КТ с контрастным усилением также может быть использована для выявления других сердечно-сосудистых аномалий, включая внутрисердечные шунты, аномальный дренаж лёгочных вен, ОАП и легочные артериовенозные мальформации [14,35,135,247].

### **6.3.7. Магнитно-резонансная томография**

МРТ используется для оценки морфологических, функциональных и гемодинамических характеристик сердца и сосудов у больных с ЛГ. МРТ – неинвазивный метод, достоинством которого является высокое пространственное и тканевое разрешение, отсутствие ионизирующего излучения, естественный контраст от движущейся крови, что позволяет значительную часть информации получать без использования контрастных препаратов (табл. 6.2.) [2,98-101,135,247]. МРТ используется при обследовании пациентов с ВПС, ИЛГ, при ЛГ вследствие обструкции ЛА, в частности ХТЭЛГ [2,14,87]. МРТ позволяет оценить объёмы обоих желудочков сердца (конечно-диастолический объём, конечно-систолический объём) рассчитать ударные объёмы, фракции выброса. Метод обладает высокой воспроизводимостью результатов по определению характеристик правых отделов сердца: конечно-диастолический и конечно-систолический объёмы ПЖ, ФВ ПЖ, массы миокарда ПЖ, что особенно важно для повторных обследований больных с ЛГ – при оценке эффекта лечения [55,102].

Использование специальных импульсных последовательностей – кино-МРТ, фазово-контрастной ангиографии позволяет определить ударный объём, сердечный выброс, оценить жесткость ЛА. Эти параметры, важны для оценки прогноза и эффективности проводимой терапии [2,103-106,135,247].

Значимым недостатком МРТ является невозможность точно оценить ДЛА. Возможность оценивать ЛА и легочный кровоток при МРТ-ангиографии и перфузионной МРТ важна в диагности-

ке ХТЭЛГ [87], хотя в сравнении с КТ-ангиопульмонографией МРТ методика более продолжительна, имеет худшее пространственное разрешение, поэтому КТ остается методом выбора для оценки кровотока в лёгочных артериях, особенно в острых ситуациях [107,108].

Новые возможности МРТ (4D-Flow, оценка деформации миокарда желудочков и предсердий (strain), определение диффузных изменений миокарда) широко изучаются у больных с ЛГ, хотя работы на эту тему пока немногочисленны показано, что МРТ может использоваться не только для мониторинга терапии, но и для определения стратегии лечения и прогноза заболевания пациентов с ЛГ [109-113,135,247].

### **6.3.8. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости**

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости включается в программу комплексного обследования пациентов с впервые выявленной ЛГ, особенно при подозрении на заболевание печени: позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию, портокавальное шунтирование (мальформация Абернети) (табл. 6.2.). При УЗИ брюшной полости оцениваются морфологические изменения в печени (атрофия правой доли, компенсаторная гипертрофия левой доли и хвостатой доли печени неровности поверхности и узловые изменения). В случаях осложнений портальной гипертензии выявляется спленомегалия, хорошо развитые коллатерали и асцит [2,5,10]. При прогрессировании ЛГ у пациентов может развиваться вторичная дисфункция печени и почек [114,115]. Цветовая доплерография позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой СН или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени, оценить кровоток в левой желудочной вене, параумбиликальной вене и спленоренальной шунте [2,3,10].

### **6.3.9. Лабораторные тесты**

Программа обследования пациентов с ЛГ включает рутинные лабораторные тесты- биохимический (оценка функции почек и печени, содержания белка, электролитов) и общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, количество лейкоцитов и тромбоцитов) анализы крови, коагулограмму (табл. 6.8.) [2,3,6]. Вторичный эритроцитоз часто встречается у пациентов с ЛГ при ВПС или патологии лёгких [10,14,245]. У пациентов с дыхательными нарушениями может возникать полицитемия. При портоЛГ необходимо оценивать функцию печени и количества тромбоцитов.

При клинически значимых отклонениях печеночных тестов необходимо проводить серодиагностику гепатитов для исключения портоЛГ. Функциональные печеночные тесты могут повышаться при декомпенсации правожелудочковой СН и/или на фоне терапии антагонистами рецепторов эндотелина (АРЭ) [3,4,9,14]. Определение уровня гемоглобина в крови является обязательным тестом на фоне лечения АРЭ, поскольку примерно в 15% случаев может осложняться развитием анемии [2,5,10,116]. Железодefицитное состояние наблюдается примерно у половины пациентов с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ [2,5,9,22]. Уровень мочевой кислоты может быть маркером тяжести СН, однако может повышаться и на фоне терапии диуретиками.

Определение антител классов M, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 и ВИЧ-2 в крови необходимо для исключения ассоциации ЛГ с ВИЧ-инфекцией [2,9,22].

У пациентов с ЛГ следует оценивать функциональное состояние щитовидной железы с учетом возможной ассоциации патологии с дисфункцией щитовидной железы [117].

У пациентов с ЛГ достаточно часто встречается повышение антинуклеарных антител в низком титре (1:80), в частности примерно в трети случаев ИЛГ [3,10]. Диагностическим титром определения антинуклеарных антител методом иммунофлюоресценции считается титр  $\geq 1:160$ , при котором следует оценить

спектр антиядерных антител в целях дифференциальной диагностики ССД или перекрестного синдрома, которые наиболее часто манифестируют ЛГ [2,5,9,10,22]. Больные ЛАГ с существенно повышенным титром антител или подозрением на наличие СЗСТ нуждаются в консультации ревматолога [9,22].

**Таблица 6.8. Рекомендации по лабораторному обследованию больных с ЛГ [9]\***  
**Table 6.8. Recommendations for laboratory diagnosis of patients with PH [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется проведение развернутого общего (клинического) анализа <sup>1</sup> крови при первичном обследовании пациентов с ЛГ, при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [2,3,5,6,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа <sup>2</sup> крови общетерапевтического при первичном обследовании пациентов с ЛГ, при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении каждые 3–6 месяцев [2,3,5,6,9,14,22,49].	I	C
Всем пациентам ЛАГ, получающим лечение антагонистами рецепторов эндотелина, рекомендуется ежемесячное определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови для оценки безопасности терапии [2,3,5,14,22].	I	C
Всем пациентам ЛАГ, получающим лечение антагонистами рецепторов эндотелина, рекомендуется ежемесячное определение уровня гемоглобина в крови для оценки безопасности терапии [2,3,5,9,22].	I	C
Рекомендуется определение уровня железа, ферритина, коэффициента насыщения трансферрина железом в крови у пациентов с синдромом Эйзенменгера, при ЛГ с развитием анемии при первичном обследовании, при поступлении в стационар и при динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [2,5,9,22].	I	C
Рекомендуется оценка коагулограммы <sup>3</sup> у всех больных с ЛГ при первичной диагностике, при поступлении пациента в стационар и при динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [2,3,5,6,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется определение международного нормализованного отношения у больных с ЛГ при первичной диагностике до назначения антагониста витамина К, при поступлении в стационар и ежемесячно в ходе динамического наблюдения [2,3,5,14,49].	I	C
Рекомендуется исследование уровня натрийуретического пептида мозгового (BNP) или N-терминального фрагмента натрийуретического пропептида мозгового (NT-proBNP) в крови у всех пациентов с ЛАГ при первичном обследовании и при динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев с целью стратификации риска [2,3,5,6,9,14,22].	I	C
Рекомендуется определение антигена (HbsAg) вируса гепатита В (Hepatitis B virus) в крови, антител к вирусу гепатита С (Hepatitis C virus) в крови, антител к бледной трепонеме (Теропета pallidum) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-1 (Human immunodeficiency virus HIV 1) в крови, антител классов М, G (IgM, IgG) к вирусу иммунодефицита человека ВИЧ-2 (Human immunodeficiency virus HIV 2) в крови при первичном обследовании больных с ЛГ и при поступлении в стационар [2,4,5,22].	I	C
Рекомендуется определение содержания антител к антигенам ядра клетки и ДНК у всех пациентов с подозрением на ЛАГ для исключения ассоциации с СЗСТ [2,5,22].	I	C
Рекомендуется исследование уровня свободного трийодтиронина и тироксина, тиреотропного гормона в крови у всех пациентов с ЛГ при первичном обследовании и при ухудшении течения заболевания [2,3,5,6,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии у пациентов при первичной диагностике ХТЭЛГ [2,5,14,22,49].	I	C
Рекомендуется исследование волчаночного антикоагулянта, определение титра антител к фосфолипидам, $\beta 2$ -гликопротеину в крови у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ [15,16,44,52].	I	C

Примечания: <sup>1</sup> Общий (клинический) анализ крови включает оценку уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов.

<sup>2</sup> Биохимический анализ крови включает исследование уровня калия, натрия, хлора, глюкозы, креатинина, общего белка, мочевины, мочевой кислоты, общего билирубина, прямого и непрямого билирубина, определение активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы.

<sup>3</sup> Коагулограмма включает оценку АЧТВ, ПТВ, ПИ, D-димер, фибриноген, антитромбин

\* адаптировано

Notes: <sup>1</sup> Clinical blood test includes the assessment of the levels of hemoglobin and hematocrit, the number of erythrocytes, leukocytes, platelets, and erythrocyte sedimentation rate.

<sup>2</sup> Biochemical blood test includes the assessment of the levels of potassium, sodium, chlorine, glucose, creatinine, total protein, urea, uric acid, total bilirubin, direct and indirect bilirubin, the activity of aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase.

<sup>3</sup> Coagulogram includes the assessment of APTT, PTT, PI, D-dimer, fibrinogen, antithrombin

\* adapted

Мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой фрагмент BNP (NT-proBNP) являются единственными рутинными биомаркерами, которые эффективно используются в клинической практике для оценки тяжести и прогноза пациентов с ЛАГ, результатов лечения [2,5,9,14,49]. При дисфункции ПЖ повышаются уровни BNP/ NT-proBNP, мочевой кислоты, печеночных ферментов, креатинина [9,22].

Для исключения тромбофилии у пациентов с подозрением на ХТЭЛГ следует оценивать маркеры системы свертывания – D-димер, антитромбин III, протеин С или S, титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) [9,49,87].

### 6.3.10. Оценка функционального статуса

Объективная оценка функциональной способности больных с ЛГ необходима для характеристики тяжести и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. При изучении толерантности к физическим нагрузкам наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена – спирометрия (СВЭМ) (табл. 6.9.).

**Тест 6-минутной ходьбы** – простой, доступный инструмент для оценки функциональной способности пациентов с ЛГ [2-5,9,22,249]. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой индекса одышки по Боргу и SpO<sub>2</sub> при пульсоксиметрии [2,5,10]. Снижение SpO<sub>2</sub> более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск смертности.

Дистанция в Т6МХ была первичной конечной точкой в большинстве РКИ по изучению эффективности ЛАГ-специфической терапии [2,5,22,118]. Однако в метаанализе 22 РКИ не выявлено достоверной связи между увеличением дистанции в Т6МХ и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, потребность в госпитализации по поводу ухудшения ЛГ, трансплантации лёгких или комплекса сердце-лёгкие [119].

**Кардиопульмональный нагрузочный тест – спирометрия** (СВЭМ) позволяет оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода (VO<sub>2peak</sub>), анаэробный порог (вентиляционный эквивалент по углекислому газу (VE/VCO<sub>2</sub>)) (табл. 6.9.) [4,10,249]. Оценка VO<sub>2peak</sub> остается интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, лёгочной и мышечной систем. Пациенты с ЛАГ имеют типичную картину с низким парциальным давлением углекислого газа в конце выдоха (PETCO<sub>2</sub>), высоким VE/VCO<sub>2</sub>, низкими кислородным пульсом (VO<sub>2</sub>/ЧСС) и VO<sub>2peak</sub> [120,121]. Считается, что нормальная величина VO<sub>2peak</sub> позволяет исключить диагноз ЛАГ

[122]. Выявление паттерна как при ЛАГ у пациентов ХОБЛ или патологией левых отделов сердца указывает на легочную сосудистую болезнь [123].

СВЭМ ранее использовалась в многоцентровых РКИ, но не показала очевидных преимуществ перед Т6МХ, так как технически более сложен, не позволяет оценивать эффективность терапии, а полученные результаты зависят от опыта медицинского персонала.

### 6.3.11. Оценка гемодинамики

КПОС выполняется для инвазивного измерения параметров гемодинамики и рекомендуется пациентам с подозрением на наличие ЛАГ или ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения, а также контроля его результатов [2,5,9,14,22,49,244,248]. Предпочтительно выполнение КПОС в экспертных центрах ЛГ ввиду сложности выполнения и потенциального риска осложнений, связанных с процедурой. В экспертных центрах ЛГ частота серьезных нежелательных явлений не превышает 1,1%, а смертность – 0,055% [124].

Основными противопоказаниями для проведения КПОС являются: образование или тромб в полости ПЖ или ЛА, имплантированный кардиостимулятор (<1 месяца), механический трикуспидальный клапан, операция TriClip, острая инфекция или необъяснимая лихорадка [2]. Соотношение риска и пользы оценивается индивидуально перед каждым исследованием. Наиболее опасное осложнение КПОС – перфорация ЛА.

КПОС выполняется проводится в положении лежа на спине, с постоянным мониторингом основных физиологических параметров. Внешний преобразователь давления калибруется в положении пациента лежа на спине на уровне среднеподмышечной линии, которая рассчитывается как половина расстояния между передней грудной линией и поверхностью кровати и соответствует уровню ЛП у большинства пациентов [9,125,244,248].

Наиболее безопасный и комфортный для пациента вариант венозного доступа – кубитальный [9,126,244,248]. Также может быть рассмотрен бедренный доступ (неприменим при установленном каво-филт্রে). Яремный и подключичный доступ менее предпочтительны ввиду большего риска серьезных осложнений места доступа.

Для комплексной оценки гемодинамики необходимо измерить следующие параметры: среднее ДПП, конечно-диастолическое давление (КДД) в ПЖ, среднее СДЛА, ДДЛА, срДЛА, ДЗЛА, СВ, сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), лёгочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной (SaO<sub>2</sub>) и венозной крови (SvO<sub>2</sub>), а также крови из верхней и нижней полой вены для исключения системно-лёгочных шунтов (табл. 6.10.). СВ/СИ необходимо

**Таблица 6.9. Рекомендации по оценке функционального статуса у больных с ЛГ [9]\***  
**Table 6.9. Recommendations for assessing the functional status in patients with PH [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У больных с ЛГ рекомендуется оценивать функциональный класс в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ [2,3,5,9,22].	I	C
Всем пациентам с ЛГ рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы с оценкой индекса по Боргу, динамики ЧСС, АД, SpO <sub>2</sub> при пульсоксиметрии при первичном обследовании, при поступлении в стационар, динамическом наблюдении каждые 6–12 месяцев [2,3,5,9,22].	I	C
Рекомендуется проведение спирометрии пациентам с ЛАГ для оценки физической работоспособности в рамках первичного обследования, при поступлении в стационар и в процессе динамического наблюдения каждые 6–12 месяцев [2,3,5,9,22].	IIa	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

измерять методом термодилуции или прямым/ непрямым методом Фика [2,5,9,127,128,244,248].

Для оценки СВ рекомендуется использовать метод термодилуции, однако он часто демонстрирует значительную погрешность у больных ЛГ с низким СВ, наличием выраженной ТР и недостаточности клапана ЛА, при наличии патологического сброса крови при ВПС. В этом случае более точным оказывается прямой метод Фика, который требует прямого измерения потребления кислорода, малодоступного в широкой практике. Наиболее простым для исполнения является не прямой метод Фика, при котором показатель должной потребности в кислороде рассчитывается программой с учётом роста и веса пациента. Данный метод приемлем, но его достоверность несколько ниже двух других методов [127-129].

Все измерения, включая ДЗЛА, должны проводиться в конце нормального выдоха (без задержки дыхания). Для измерения параметров центральной гемодинамики используется многофункциональный катетер Свана-Ганца с раздуваемым баллоном на конце. Наибольшую техническую сложность при проведении КПОС представляет именно определение ДЗЛА, которое отражает давление в посткапиллярном легочном русле. Нормальное ДЗЛА колеблется от 6 до 12 мм рт. ст. Уровень ДЗЛА >15 мм рт. ст. считается пороговой величиной, указывающей на патологию левых отделов сердца с повышением давлением в лёгочных венах. Баллон позволяет катетеру Свана-Ганца продвигаться с током крови в ЛА до достижения заклинивания в мелких ветвях сосудистого русла, после чего через дистальный порт катетера регистрируется посткапиллярное давление [127-129,244,248]. У пациентов со значимыми изменениями внутригрудного давления во время дыхательного цикла (например, при ХОБЛ, ожирении, при выполнении нагрузочной пробы) целесообразно усреднить данные, по крайней мере, за

три-четыре дыхательных цикла. При неопределённости в отношении точности измерения, невозможности определения ДЗЛА (например, сложном поражении лёгочных артерий при ХТЭЛГ) рекомендуется измерение КДД в ЛЖ [2,9,22,244,248] или проведение пробы с водной нагрузкой [4,130]. Последний метод заключается в быстрой инфузии (в течение 5–10 минут) 500 мл (7–10 мл/кг массы тела) физиологического раствора. Увеличение ДЗЛА до  $\geq 18$  мм рт. ст. может указывать СНсФВ [129], хотя достоверные данные о безопасности и диагностической ценности пробы с водной нагрузкой в настоящее время отсутствуют.

При подозрении на ВПС дополнительно должен быть осуществлен забор крови для оксиметрии из верхней и нижней полых вен и последующего расчета соотношения лёгочного и системного кровотока.  $SvO_2 > 75\%$  увеличивает вероятность наличия лево-правого сброса крови и ВПС [131,132,244,248].

КПОС дополнительно может иметь целью оценку операбельности пациентов с ВПС [2,5,9,14,127,244,248]. В этом случае для расчетов используется метод Фика. Также рекомендуется проведение КПОС пациентам с патологией левых отделов сердца или патологией лёгких при неэффективности стандартной терапии для дифференциального диагноза и выбора стратегии лечения, перед трансплантацией сердца, лёгких или комплекса сердце-лёгкие [2,5,9,14,22].

Гемодинамические параметры позволяют прогнозировать клинические исходы. Так, повышенное среднее ДПП, низкий СИ и  $SvO_2$  свидетельствуют о высоком риске наступления фатального исхода в течение ближайшего года и худшем прогнозе у больных ЛАГ.

Пациентам с идиопатической, наследуемой ЛАГ, ЛАГ при приёме лекарственных средств или токсинов для определения потенциальной эффективности лечения БКК рекомендуется

**Таблица 6.10. Основные гемодинамические параметры при КПОС [2]**  
**Table 6.10. Basic hemodynamic parameters at RHC [2]**

Измеряемые параметры	Нормальные значения
Среднее давление в правом предсердии	2-6 мм рт. ст.
Систолическое давление в лёгочной артерии	15-30 мм рт. ст.
Диастолическое давление в лёгочной артерии	4-12 мм рт. ст.
Среднее давление в лёгочной артерии	8-20 мм рт. ст.
Давление заклинивания в лёгочной артерии	$\leq 15$ мм рт. ст.
Сердечный выброс	4-8 л/мин
Насыщение кислородом смешанной венозной крови ( $SvO_2$ )	65-80%
Насыщение артериальной крови кислородом ( $SaO_2$ )	95-100%
Системное артериальное давление	120/80 мм рт. ст.
Расчетные параметры	
Лёгочное сосудистое сопротивление	0,3-2 единицы Вуда
Индекс лёгочного сосудистого сопротивления	3-3,5 единиц Вуда $\times m^2$
Общее лёгочное сопротивление	<3 единиц Вуда
Сердечный индекс	2,5-4,0 л/мин $\times m^2$
Ударный объём	60-100 мл
Податливость лёгочной артерии	>2,3 мл/мм рт. ст.

*Примечание: Для расчетных параметров используются следующие формулы: Лёгочное сосудистое сопротивление (ЛСС):  $срДЛА-ДЗЛА/СВ$ ; Общее лёгочное сопротивление:  $срДЛА/СВ$ ; Податливость лёгочной артерии:  $УО/ (СДЛА-ДДЛА)$  [2]. 1 единица Вуда =  $80 \text{ дин} \times \text{сек} \times \text{см}^{-5}$*

*Note: The following formulas are used for the calculation parameters: Pulmonary vascular resistance (PVR):  $mPAPm-PWP/SV$ ; Total pulmonary resistance:  $mPAP/CO$ ; Pulmonary artery compliance:  $SV/ (SPAP-DPAP)$  [2]. 1 Wood unit =  $80 \text{ dynes} \times \text{sec} \times \text{cm}^{-5}$*

выполнение ОФП [2,5,9,11,14]. Критериями положительной ОФП являются: снижение срДЛА на  $\geq 10$  мм рт. ст. при достижении абсолютных значений  $\leq 40$  мм рт. ст. в сочетании с неизменным или увеличившимся СВ [2,5,9,11,14]. Для выполнения ОФП пациентам идиопатической, наследуемой ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных средств или токсинов рекомендуется применение вазодилататоров – предпочтительно ингаляционного илопроста, но возможно также применение и ингаляционного оксида азота [2,5,22] (табл. 6.11.). Согласно данным клинических исследований и регистров критериев положительной ОФП могут достигать 10-18% пациентов с ИЛГ [11,13].

Пациентам с другими формами ЛАГ проведение ОФП не рекомендуется [240,250]. Диагностическая ценность ОФП для пациентов с ХТЭЛГ пока не изучена. Существуют отдельные

данные о возможном применении пробы для оценки возможной эффективности оперативного и эндоваскулярного лечения, а также прогноза заболевания [133,134,240,250].

При проведении инвазивной диагностики в экспертных центрах, наличии опытного персонала и применении современных контрастных препаратов риск осложнений КПОС минимален (до 0,055%). Возможны осложнения, связанные с местом доступа, самой процедурой КПОС, сосудистой реакцией, контрастными препаратами, нарушениями ритма сердца [124].

При обследовании пациентов с подозрением на ХТЭЛГ или обструкцию ЛА другого генеза рекомендуется выполнение селективной ангиопульмонографии (обычно одномоментно с КПОС) в условиях экспертного центра [5,22,45,49]. Это инвазивное исследование является «золотым стандартом» диагностики ХТЭЛГ и позволяет определить объем, тип поражения ЛА

**Таблица 6.11. Препараты для проведения острой фармакологической пробы [9]**  
**Table 6.11. Medical drugs for acute pharmacological testing [9]**

Препарат	Путь введения	T 1/2	Доза	Длительность
оксид азота	ингаляционный	15-30 сек.	10-20 ppm	5-10 мин.
илопрост	ингаляционный	30 мин.	5-10 мкг	10-15 мин.

Примечание: ppm – частиц на миллион в газовой смеси.  
Note: ppm – parts per million in a gas mixture

**Таблица 6.12. Рекомендации по инвазивной диагностике у больных с ЛГ 9]\***  
**Table 6.12. Recommendations for invasive diagnostics in patients with PH 9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Проведение катетеризации правых отделов сердца рекомендуется у больных с подозрением на наличие ЛГ для подтверждения диагноза ЛАГ, определения тактики лечения, оценки его результатов [2,5,9,22,244,248].	I	B
Рекомендуется выполнение катетеризации правых отделов сердца в экспертных центрах ЛГ [2,9,22].	I	C
Рекомендуется проведение КПОС предпочтительно с использованием кубитального доступа [9].	I	C
При КПОС рекомендуется определение полного набора гемодинамических параметров согласно стандартному протоколу [2,244,248].	I	B
Рекомендуется проведение острых фармакологических проб при КПОС с целью оценки вазореактивности для определения потенциальной эффективности блокаторов кальциевых каналов у всех пациентов с идиопатической, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов [2,9,22].	I	B
Для проведения острых фармакологических проб рекомендуется применять ингаляционный илопрост или оксид азота [2,9,22].	I	C
Рекомендуется использовать комплекс следующих критериев положительной ОФП: снижение срДЛА $> 10$ мм рт. ст. с достижением абсолютной величины $< 40$ мм рт. ст. при отсутствии снижения сердечного выброса [2,5,9,22].	I	C
Проведение острых фармакологических проб при КПОС не рекомендуется для оценки вазореактивности у пациентов с другими формами ЛГ или ЛАГ, за исключением идиопатической, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств или токсинов [2,5,9,22,240,250].	III	C
Проведение КПОС рекомендуется у больных с ВПС для решения вопроса об операбельности [2,5,9,14,244,248].	I	B
Проведение КПОС рекомендуется при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или лёгких для дифференциальной диагностики, выбора стратегии лечения, перед трансплантацией сердца, лёгких или комплекса сердце-лёгкие [2,5,9].	I	C
Проведение КПОС в сочетании с селективной ангиопульмонографией для определения объёма и типа поражения лёгочных артерий рекомендуется у больных с ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности и возможности проведения эндоваскулярного лечения [4,5,22,45,49,87].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

и решить вопрос о дальнейшей тактике лечения пациента. Селективная ангиопульмонография выполняется в режиме дигитальной субтракции в прямой и боковой проекциях [22]. Кроме того, метод необходим для визуализации артериовенозных мальформаций лёгких и некоторых ВПС [14,135,136,244,248].

**6.3.12. Биопсия лёгких**

Проведение как открытой, так и торакоскопической биопсии лёгких сопряжено с существенным риском осложнений, в том числе и фатальных. В рутинной клинической практике этот метод обычно не используется.

- Не рекомендуется проведение открытой и торакоскопической биопсии лёгких для верификации ЛАГ.

**Класс рекомендации/ Уровень доказательности: III C** [2,3,5,9,22].

**6.4. Диагностический алгоритм**

Евразийские эксперты адаптировали диагностический алгоритм рекомендаций по ЛГ ESC/ERS 2022 г. с учётом особенностей клинической практики в наших странах (рис. 1). Алгоритм обследования пациентов с одышкой и другими симптомами/ признаками, вызывающими подозрение на наличие ЛГ, включает первичное обследование (шаг 1 и шаг 2) по месту жительства с целью отбора пациентов для специализированного дообследования в экспертном центре (шаг 3).

**Шаг 1 (подозрение).** Пациентов с подозрением на наличие ЛГ консультируют врачи общей практики, терапевты, кардиологи, пульмонологи, ревматологи. Первичная оценка должна включать детальный сбор медицинского, в том числе семейного, анамнеза, тщательный физикальный осмотр, включая

измерение артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС) и пульсоксиметрии, проведение ЭКГ в покое, рентгенографии органов грудной клетки, ФВД, ультразвукового исследования брюшной полости, лабораторных тестов.

ЭхоКГ, как основной инструмент скрининга, позволяет определить вероятность наличия ЛГ. Пациентам с ФР риска ЛАГ или ХТЭЛГ при низкой вероятности ЛГ показано динамическое амбулаторное наблюдение по месту жительства с периодическим выполнением ЭхоКГ. ЛГ может быть выявлена случайно при выполнении трансторакальной ЭхоКГ по другим показаниям. У пациентов без ФР ЛАГ/ ХТЭЛГ при средней и высокой вероятности ЛГ должно быть продолжено обследование по месту жительства. При средней или высокой вероятности ЛГ все пациенты с ФР ЛАГ/ ХТЭЛГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр для дообследования, в том числе на основании телемедицинской консультации специалиста экспертного центра.

**Шаг 2 (выявление)** включает традиционное обследование лёгких и сердца. ЭхоКГ и СВЭМ позволяют диагностировать патологию левых отделов сердца, митрального/ аортального клапанов (группа II). При проведении рентгенографии органов грудной клетки, ФВД с оценкой диффузионной способности лёгких, КТ органов грудной клетки с контрастным усилением выявляются заболевания лёгких (группа III). Для скрининга ХТЭЛГ проводится сцинтиграфия лёгких. Больные с наличием перфузионных дефектов при отсутствии нарушений вентилиации и/или изменений лёгочной паренхимы на КТ органов грудной клетки должны направляться в экспертный центр для верификации ХТЭЛГ и оценки операбельности [27,45].

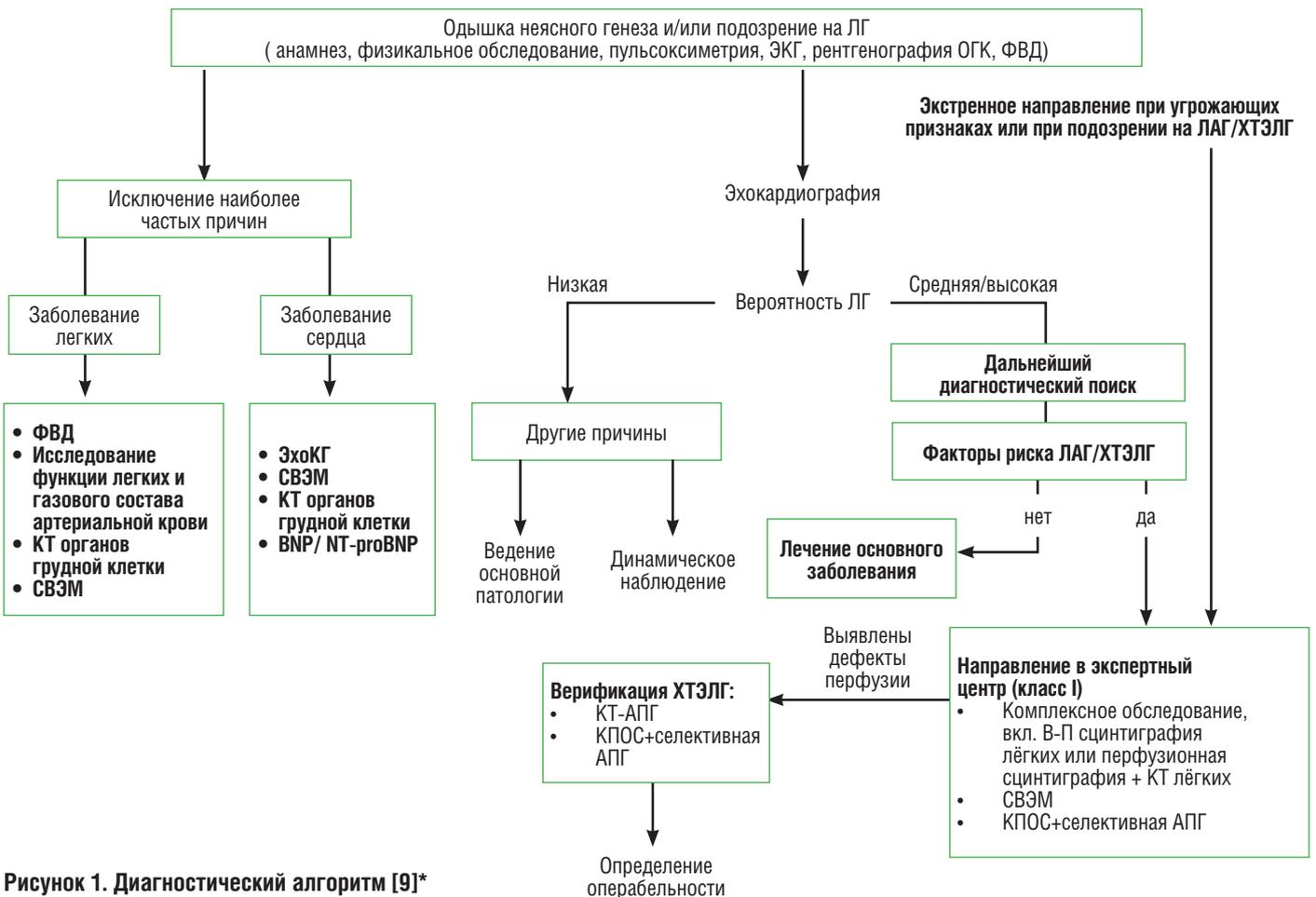


Рисунок 1. Диагностический алгоритм [9]\*

Figure 1. Diagnostic algorithm [9]\*

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

**Шаг 3 (верификация).** В экспертный центр должны направляться пациенты: (1) при выявлении средней/ высокой вероятности ЛГ; (2) при наличии ФР ЛАГ (СЗСТ, ВПС, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция) или ХТЭЛГ (перенесенная ТЭЛА, наличие ФР) [2,22]. Пациенты с высоким риском ЛАГ/ХТЭЛГ при наличии средней/ высокой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ должны незамедлительно направляться в экспертный центр. В последнем анализируются результаты ранее выполненных исследований, при необходимости ключевые исследования должны быть проведены повторно. В ходе комплексного обследования в экспертном центре проводится дифференциальная диагностика для установления клинической группы ЛГ, а также КПОС для определения гемодинамического типа ЛГ и, при необходимости, ОФП [9,22,27].

Пациентам с прекапиллярной ЛГ проводится дополнительная диагностика для верификации группы I (ЛАГ) и группы V (другие редкие состояния). В сложных клинических ситуациях и при оценке операбельности пациентов с ВПС и ХТЭЛГ необходимо провести консилиум мультидисциплинарной команды специалистов, включающей рентгенологов и кардиохирургов [14,49].

Для улучшения ранней диагностики ЛАГ и ХТЭЛГ, как заболеваний с неблагоприятным прогнозом, применяется комплексный подход: (1) скрининг в бессимптомных группах высокого риска, включая пациентов с ССД (распространенность: 5–19%), носителей мутации BMPR2 (14–42%), ближайших родственников пациентов с НЛАГ, пациентов, проходящих обследование

перед трансплантацией печени (2–9%) [2]; (2) раннее выявление у пациентов с симптомами в группах риска: при портальной гипертензии [10,114], ВИЧ-инфекции (0,5%) [15], СЗСТ без ССД, при которых отмечаются низкие показатели распространенности ЛАГ, что обосновывает отсутствие необходимости скрининга у бессимптомных больных [139].

#### 6.4.1. Группы риска

**Системная склеродермия.** При подозрении на наличие ЛАГ у пациентов с ССД следует учитывать клинические и демографические факторы (одышка, сухость кожи, синдром Рейно, дигитальные язвы, пожилой возраст, мужской пол), а также результаты обследования (повышение титра антинуклеарных антител, ИЗЛ легкой степени, снижение DLCO, повышение соотношения ФЖЕЛ к DLCO или уровня NT-proBNP) [137,138].

Программы скрининга позволяют выявить ЛАГ на ранних стадиях заболевания при менее выраженных гемодинамических нарушениях, что способствует лучшей выживаемости пациентов [140,141]. Разработано несколько алгоритмов скрининга с использованием комбинации клинических признаков, данных ЭхоКГ, ФВД, NT-proBNP для отбора пациентов ССД, требующих проведения КПОС [142]. Применение модели, включающей клинические симптомы, DLCO и уровень NT-proBNP, позволяет выявить пациентов с крайне низкой вероятностью ЛАГ, которые не требуют дальнейшего обследования [2]. При СЗСТ без ССД возможно применение соотношения ФЖЕЛ/DLCO и данные

Таблица 6.13. Рекомендации по ведению пациентов из групп скрининга [2]\*

Table 6.13. Recommendations for the management of patients from screening groups [2]\*

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
<b>Системные заболевания соединительной ткани</b>		
Рекомендуется проведение ежегодной оценки риска развития ЛАГ у пациентов с системной склеродермией [2,5,22,139].	I	B
У взрослых пациентов с длительностью системной склеродермии >3 лет при ФЖЕЛ ≥40% и DLCO <60% для выявления бессимптомной ЛАГ рекомендуется использовать алгоритм DETECT [9,22].	I	B
У пациентов с системной склеродермией следует оценивать риск ЛАГ на основании анализа выраженности одышки, данных ЭхоКГ или ФВД, уровня NT-proBNP [130,131].	IIa	B
У пациентов с перекрестными заболеваниями соединительной ткани следует рассмотреть ежегодную оценку риска развития ЛАГ [2].	IIa	C
<b>Другие формы ЛАГ</b>		
Рекомендуется проведение ежегодного скрининга у носителей мутаций, вызывающих ЛАГ, и у ближайших родственников пациентов с НЛАГ [2].	I	B
Рекомендуется проведение ЭхоКГ для скрининга ЛГ у пациентов, находящихся в листе ожидания трансплантации печени [2,27].	I	C
У пациентов с симптомами ЛГ при наличии СЗСТ, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции следует рассмотреть проведение ЭхоКГ, оценку уровня BNP/NT-proBNP, ФВД и/или СВЭМ для скрининга ЛАГ [2].	IIa	B
Рекомендуется проведение скрининга ЛАГ у пациентов через 3–6 месяцев после коррекции ВПС и при динамическом наблюдении с помощью клинической оценки, ЭКГ и ЭхоКГ [2,27].	I	B
<b>Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия</b>		
Пациентам с персистирующей или впервые возникшей одышкой или снижением толерантности к физическим нагрузкам после перенесенной ТЭЛА рекомендуется проведение дальнейшего диагностического обследования для исключения хронической тромбоэмболической болезни лёгких или хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии [2,27,45,49].	I	C
Рекомендуется срочное направление в экспертный центр пациентов с симптомами ЛГ после перенесенной ТЭЛА при наличии дефектов перфузии лёгких спустя три месяца эффективной антикоагулянтной терапии после оценки результатов ЭхоКГ, уровня BNP/NT-proBNP и/или СВЭМ [2,27,45].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

СВЭМ [2,139]. Среди лабораторных тестов следует применять оценку биомаркеров BNP/ NT-proBNP [2].

**Наследуемая ЛАГ.** В перечне мутаций, которые ассоциированы с развитием ЛАГ, опыт скрининга, как правило, ограничивается носителями мутации BMP2 с риском развития ЛАГ в течение жизни 20% при более высокой пенетрантности при носительстве у женщин (42%) по сравнению с мужчинами (14%) [143]. Бессимптомным родственникам с выявленными мутациями, вызывающими ЛАГ, наиболее часто с целью скрининга предлагается ежегодная ЭхоКГ [40,41]. Скрининговый алгоритм включает ЭКГ, NT-proBNP, DLCO, ЭхоКГ, СВЭМ и, при необходимости, КПОС [144].

**Хроническая тромбоземболическая лёгочная гипертензия.** Подходы к раннему выявлению ХТЭЛГ после перенесенной ТЭЛА основаны на выявлении пациентов с повышенным риском развития заболевания [45]. Дальнейшее диагностическое обследование целесообразно у бессимптомных пациентов с ФР ХТЭЛГ через 3–6 месяцев после перенесенной ТЭЛА [8,49].

Для раннего выявления ХТЭЛГ оптимально обследование пациентов с симптомами через 3–6 месяцев после острой ТЭЛА, что совпадает с рутинной оценкой после начала антикоагулянтной терапии, однако может рассматриваться и более ранняя оценка у пациентов с клиническим ухудшением [45]. У пациентов с персистирующей или вновь возникшей одышкой после ТЭЛА применяются ЭхоКГ для оценки вероятности ЛГ и перфузионная сцинтиграфия лёгких для выявления стойких дефектов перфузии. При подозрении на ХТЭЛГ у пациентов с симптомами ЭхоКГ является методом первой линии [6,87]. Стойкие дефекты перфузии после острой ТЭЛА сохраняются почти у половины пациентов, однако их клиническая значимость остается неясной [2,38,144]. У пациентов с симптомами при доказанном тромботическом поражении лёгочных артерий при отсутствии ЛГ диагностируется ХТЭБЛ [92]. Скринингу ХТЭЛГ и ХТЭБЛ способствует проведение двухэнергетической КТ, субтракционной КТ-пульмографии или 3D МРТ лёгких. Для исключения ХТЭЛГ могут быть использованы Лейденовские критерии с целью обоснования дальнейшего обследования [45,145]. СВЭМ позволяет выявить характерные признаки ограничения физической работоспособности [2,44,45,49,87]. Пациентам с симптомами ЛГ после острой ТЭЛА следует проводить комплексные программы скрининга, хотя до настоящего времени оптимальная стратегия остается неопределенной, что требует проведения международных многоцентровых исследований [2].

### 6.5. Оценка риска у пациентов с ЛАГ

- Рекомендуется комплексный анализ данных клинического статуса, функциональных тестов, ЭхоКГ, уровня BNP/NT-proBNP, гемодинамических показателей для определения риска смертности у всех пациентов с впервые установленным диагнозом и в процессе динамического наблюдения каждые 3–6 месяцев. **Класс рекомендации/Уровень доказательности: IB** [2,5,9,22].
- Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ с определением риска смертности у всех пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, на основании анализа ФК (ВОЗ), дистанции в Т6МХ, BNP/NT-proBNP, и, при необходимости, дополнительных параметров визуализации правых отделов сердца и гемодинамики, в процессе динамического наблюдения каждые 3–6 месяцев с целью своевременной эскалации терапии. **Класс рекомендации/ Уровень доказательности: IB** [2].

При наблюдении за пациентами следует выявлять признаки клинического ухудшения, связанные с худшими исходами и требующие срочного вмешательства - быстрое прогрессирование симптоматики (ФК III/IV (ВОЗ)), клинические признаки дисфункции ПЖ, синкопе, признаки низкого СВ, тяжелые аритмии, нарушение или ухудшение гемодинамического статуса (гипотония, тахикардия). На основании комплексного обследования с применением многофакторной модели стратификации у всех пациентов с установленным диагнозом ЛАГ следует определить статус риска как низкий, промежуточный и высокий соответственно при оценочной годичной смертности <5%, 5–20% и >20% соответственно (табл. 6.14.) [2]. По данным регистров, в группах промежуточного и высокого риска годичная смертность оказалась выше, чем прогнозировалось ранее [146,147]. Критериями низкого риска являются ФК I или II (ВОЗ) при дистанции в Т6МХ >440 м, ДПП <8 мм рт. ст. и СИ  $\geq 2,5$  л/мин/м<sup>2</sup> [148]. У многих пациентов с ЛАГ показатели клинико-функционального, гемодинамического статуса, лабораторных тестов, данных ЭхоКГ/МРТ и т.д. могут относиться к разным категориям риска. При наличии единственного параметра, указывающего на более высокий риск, исходный и достигнутый риск у больных с ЛАГ определяется как промежуточный и высокий, что должно учитываться при выборе тактики лечения [5,9].

Клиническая оценка необходима для определения тяжести пациентов с установленным диагнозом ЛАГ. При динамическом наблюдении следует учитывать наличие обмороков, кровохарканья, болей в груди, признаков правожелудочковой СН. При физикальном осмотре оцениваются частота сердечных сокращений, артериальное давление, наличие цианоза и расширения яремных вен, отеков, асцита, плеврального выпота. ФК (ВОЗ) остается одним из наиболее важных предикторов выживаемости пациентов с ЛАГ как при установлении диагноза, так и при динамическом наблюдении [9,22,148,149,245]. Т6МХ является наиболее доступным методом оценки физической работоспособности пациентов, однако достоверной связи между увеличением дистанции в Т6МХ и долгосрочным прогнозом пациентов, включая смертность от всех причин, госпитализации по поводу клинического ухудшения ЛАГ, трансплантации лёгких или комплекса сердце-легкие, по данным 22 клинических исследований, не выявлено [118]. Вместе с тем, установлены пороговые значения дистанции в Т6МХ, указывающие на наихудшую и наилучшую годичную выживаемость пациентов с ЛАГ – <165 м и >440 м, соответственно [150]. В ряде исследований показано, что оценка ЧСС и SpO<sub>2</sub> при пульсоксиметрии в динамике может улучшить прогностическую значимость метода [150–152].

Оценка VO<sub>2</sub>peak при СВЭМ остается наиболее точным интегральным показателем, отражающим функциональное состояние и компенсаторные возможности сердечно-сосудистой, лёгочной и мышечной систем, и может быть использована для оценки степени тяжести ЛАГ и прогноза [120,122,249]. Значения VO<sub>2</sub>peak <11,4 мл/мин/кг и VE/VCO<sub>2</sub> >45 ассоциированы с низкой выживаемостью у пациентов с ЛАГ [2,9,22]. Однако проведение СВЭМ возможно исключительно в экспертных центрах, что ограничивает широкое применение в рутинной практике.

Визуализация сердца играет важную роль при наблюдении за пациентами с ЛАГ. Ряд ЭхоКГ- и МРТ-параметров имеют прогностическое значение, что позволяет оценивать функцию ПЖ в динамике (табл. 6.14.) [2]. В отличие от ЭхоКГ, проведение МРТ сердца у больных с ЛАГ возможно исключительно в экспертных центрах, что ограничивает широкое применение метода в рутинной практике.

Наиболее значимыми прогностическими показателями при КПОС являются СВ, ДПП, а также  $SvO_2$ , отражающие функцию ПЖ [2,5,9,22]. Следует подчеркнуть, что СДЛА или срДЛА не рассматриваются в качестве значимых, с точки зрения прогноза, гемодинамических показателей. Улучшение клинического состояния больных с ЛАГ сопровождается лишь небольшим снижением на 3–7 мм рт. ст., а снижение сократительной способности ПЖ, как правило, приводит к относительному снижению срДЛА [5,10]. Исключение составляют пациенты с положительной ОФП, у которых терапия БКК может привести к значительному снижению и даже нормализации срДЛА [3,4]. Среди лабораторных маркеров прогноза наибольшее значение сохраняют BNP/ NT-proBNP, уровни которых надежно коррелируют с показателями функционального и гемодинамического статуса, а также структурно-функционального состояния ПЖ [2,5,9,22].

Неинвазивный метод оценки риска, основанный на использовании трех критериев: ФК I-II (ВОЗ), дистанция в Т6МХ >440 м и NT-proBNP <300 пг/мл/ BNP <50 пг/мл, применяется для вы-

явления пациентов ЛАГ, достигающих и сохраняющих статус низкого риска [148,153]. Число указанных критериев позволило точно предсказывать бессобытийную выживаемость и идентифицировать когорту пациентов низкого риска смертности от любых причин у впервые выявленных пациентов во французском регистре и в регистре COMPERA. В процессе динамического наблюдения при необходимости уточнения риска следует применять оценку дополнительных параметров визуализации сердца и гемодинамики.

В рекомендациях ESC/ERS 2022 г. впервые предложен неинвазивный подход к стратификации риска у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, с учетом того, что 60–70% больных сохраняют промежуточный риск [2]. В зарубежной практике выделение подгрупп промежуточно-низкого и промежуточно-высокого риска позволяет рассматривать подходы к эскалации специфической терапии. В российской практике до настоящего времени не зарегистрированы парентеральные аналоги простациклина, что не позволяет использовать предложенный алгоритм стратификации риска для оптимизации терапии.

**Таблица 6.14. Оценка риска у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией (группа 1) [2]\***  
**Table 6.14. Risk assessment in patients with pulmonary arterial hypertension (group 1) [2]\***

Параметры риска <sup>1</sup>	Низкий риск <5%	Промежуточный риск 5-20%	Высокий риск >20%
Клинические признаки правожелудочковой СН	нет	нет	да
Прогрессирование заболевания	нет	постепенное	быстрое
Синкопе	нет	редкие <sup>2</sup>	повторные <sup>3</sup>
ФК (ВОЗ)	I, II	III	IV
Дистанция в Т6МХ	>440 м	165-440 м	<165 м
СВЭМ	$VO_{2peak} >15$ мл/мин/кг $VE/VCO_2 <36$	$VO_{2peak} 11-15$ мл/мин/кг $VE/VCO_2 36-44,9$	$VO_{2peak} <11$ мл/мин/кг $VE/VCO_2 >45$
BNP/ NT-proBNP	BNP <50 нг/мл NT-proBNP <300 нг/мл	BNP 50-300 нг/мл NT-proBNP 300-1400 нг/мл	BNP >300 нг/мл NT-proBNP >1400 нг/мл
ЭхоКГ/ КТ/ МРТ 4	площадь ПП <18 см <sup>2</sup> отсутствие выпота в перикарде TAPSE/СДЛА >0,32 мм/мм рт. ст.	площадь ПП 18-26 см <sup>2</sup> небольшой перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА 0,19-0,32 мм/мм рт. ст.	площадь ПП >26 см <sup>2</sup> перикардиальный выпот TAPSE/СДЛА <0,19 мм/мм рт. ст.
КПОС	ДПП <8 мм рт. ст. СИ >2,5 л/мин/м <sup>2</sup> $SvO_2 >65\%$	ДПП 8-14 мм рт. ст. СИ 2,0-24 л/мин/м <sup>2</sup> $SvO_2 60-65\%$	ДПП >14 мм рт. ст. СИ <2,0 л/мин/м <sup>2</sup> $SvO_2 <60\%$

Примечания: <sup>1</sup>Параметры риска указывают на предполагаемую смертность в течение одного года;

<sup>2</sup>Наличие редких синкопе во время тяжелой физической нагрузки или редких ортостатических синкопе;

<sup>3</sup>Повторные эпизоды синкопе, при небольшой или обычной физической активности;

<sup>4</sup>В протоколе МРТ сердца на низкий, промежуточный, высокий риск летальности указывают следующие параметры: фракция выброса ПЖ >54%; 37-54%; <37% соответственно; UI >40 мл/м<sup>2</sup>; 26-40 мл/м<sup>2</sup>; <26 мл/м<sup>2</sup>; индекс конечно-систолического объема ПЖ <42 мл/м<sup>2</sup>; 42-54 мл/м<sup>2</sup>; >54 мл/м<sup>2</sup> соответственно [2].

\*адаптировано

BNP – мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP – N-терминальный мозговой натрийуретический пептид;  $SvO_2$  – сатурация смешанной венозной крови; TAPSE – систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана;  $VE/VCO_2$  – вентиляционный эквивалент;  $VO_{2peak}$  – пиковое потребление кислорода; ДПП – давление в правом предсердии; СДЛА – систолическое давление в лёгочной артерии; СИ – сердечный индекс

Notes: <sup>1</sup>Risk parameters indicate expected mortality within one year;

<sup>2</sup>Presence of rare syncope during heavy physical activity or rare orthostatic syncope;

<sup>3</sup>Repeated episodes of syncope with little or normal physical activity;

<sup>4</sup>In the cardiac MRI protocol, the following parameters indicate low, intermediate, and high risk of mortality: RV ejection fraction >54%; 37-54%; <37% respectively; UI >40 ml/m<sup>2</sup>; 26-40 ml/m<sup>2</sup>; <26 ml/m<sup>2</sup>; RV end-systolic volume index <42 ml/m<sup>2</sup>; 42-54 ml/m<sup>2</sup>; >54 ml/m<sup>2</sup>, respectively [2].

BNP – brain natriuretic peptide; NT-proBNP – N-terminal brain natriuretic peptide;  $SvO_2$  – saturation of mixed venous blood; TAPSE – tricuspid annulus systolic excursion;  $VE/VCO_2$  – ventilation equivalent;  $VO_{2peak}$  – peak oxygen consumption; RAP – right atrium pressure; SPAP – systolic pressure in the pulmonary artery; CI – cardiac index

\*adapted

**6.6. Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ**

Для оценки тяжести состояния/ стратификации риска на каждом визите проводится анализ клинического статуса у каждого пациента с ЛАГ, включая динамику жалоб (выраженность одышки, наличие синкопе, боли в груди, периферических отеков, наличие/ характер нарушений ритма сердца), изменение толерантности к физической нагрузке, а также приверженность терапии. При физикальном осмотре оцениваются признаки правожелудочковой СН и SpO<sub>2</sub> при пульсоксиметрии. Пациентам ЛАГ с ФК III-IV (ВОЗ) следует рекомендовать вести дневник АД, пульса, веса для оценки на визите наблюдения. Результатом опроса и осмотра больного является оценка ФК (ВОЗ), который, несмотря на субъективность оценки, обладает высокой предсказательной ценностью [22,154]. Увеличение ФК является одним из важных показателей прогрессирования заболевания и требует поиска причин клинического ухудшения [2].

В таблице 6.15. представлен перечень обязательного обследования пациентов с ЛАГ при установлении диагноза, а также при динамическом наблюдении через 3-6 и 6-12 мес. Следует обратить внимание, что при подозрении на клиническое ухудшение у пациентов с ЛАГ следует повторить весь первичный комплекс исследований, направленный на детальную оценку функционального и гемодинамического статуса [3,7]. К основным лабораторным тестам относятся общий и биохимический анализы крови, включая АСТ/АЛТ (у пациентов, получающих АРЭ), определение BNP/NT-proBNP, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К). Дополнительные лабора-

торные тесты включают определение тиреотропного гормона, тропонина, мочевой кислоты, оценку нарушений обмена железа (железо, ферритин, трансферрин) и др. [5,9,22].

Абсолютные величины дистанции в Т6МХ, измеренной в метрах, используются для стратификации риска, анализируется динамика между визитами. По данным регистра REVEAL, снижение дистанции в Т6МХ более чем на 15% ассоциировалось с неблагоприятным прогнозом [155]. При выполнении Т6МХ следует оценивать выраженность одышки по шкале Борга, динамику АД, ЧСС, SpO<sub>2</sub> при пульсоксиметрии [118,156].

В ходе динамического наблюдения за пациентами с ЛГ ЭхоКГ остается доступным и безопасным инструментом (раздел 6.3.4.) [2-5,9,10,14,15,22,49]. При недостаточной информативности ЭхоКГ пациентам с ЛАГ рекомендуется проведение МРТ для точной оценки УО и СВ [2]. Наиболее информативными прогностическими показателями являются снижение фракции выброса ПЖ, конечно-диастолический индекс и конечно-систолический индекс ЛЖ [2,157,158].

В настоящее время отсутствует доказательная база в пользу выполнения регулярных КПОС для достижения лучших исходов у пациентов ЛАГ. Во многих экспертных центрах проведение КПОС осуществляется на регулярной основе, не реже одного раза в год, в других – каждые 3-6 мес. при необходимости пересмотреть объем ЛАГ-специфической терапии или решить вопрос о проведении предсердной септостомии и/или постановке пациента в лист ожидания трансплантации. Остается открытым вопрос о показаниях к выполнению КПОС для динамического наблюдения

**Таблица 6.15. Перечень обязательного обследования пациентов с ЛАГ при динамическом наблюдении [2]\***

**Table 6.15. List of mandatory examinations of patients with PAH during follow-up [2]\***

	Исходно	Через 3-6 мес. после коррекции терапии <sup>1</sup>	Каждые 6-12 мес. у стабильных больных <sup>1</sup>	При клиническом ухудшении
Клиническая оценка (ФК)				
Тест 6-минутной ходьбы				
Анализ крови (вкл. NT-proBNP) <sup>2,3</sup>				
ЭКГ				
ЭхоКГ				
Оценка газового состава крови или пульсоксиметрия <sup>4</sup>				
Опросники для оценки качества жизни	IIb	IIb	IIb	IIb
СВЭМ	IIb	IIa	IIb	IIb
КПОС	I	IIa	IIb	IIa

Примечания: <sup>1</sup>У впервые выявленных пациентов с ЛАГ после начала ЛАГ-специфической терапии следует провести первый контрольный визит через 3-4 мес. Сроки дальнейшего наблюдения должны определяться индивидуально в зависимости от клинической ситуации, этиологии ЛАГ, категории риска, сопутствующей патологии.

<sup>2</sup>Основные лабораторные тесты включают общий анализ крови, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), биохимический анализ крови (креатинин, натрий, калий, АСТ/АЛТ, билирубин), BNP/NT-proBNP.

<sup>3</sup>Дополнительные лабораторные анализы (ТТГ, тропонин, мочевая кислота, уровень железа и т. д.) проводятся в зависимости от клинических особенностей пациента.

<sup>4</sup>Оценку газового состава крови следует проводить при начальной оценке, а при динамическом наблюдении у стабильных пациентов возможна замена на пульсоксиметрию.

\* адаптировано.

Notes: <sup>1</sup>In newly diagnosed patients with PAH, after the start of PAH-specific therapy, the first follow-up visit should be carried out after 3-4 months. The timing of further observation should be determined individually depending on the clinical situation, the etiology of PAH, risk category, and concomitant pathology.

<sup>2</sup>Basic laboratory tests include complete blood count, INR (in patients receiving vitamin K antagonists), blood chemistry (creatinine, sodium, potassium, AST/ALT, bilirubin), BNP/NT-proBNP.

<sup>3</sup>Add. laboratory tests (TSH, troponin, uric acid, iron levels, etc.) are performed depending on the clinical characteristics of the patient.

<sup>4</sup>Blood gases should be assessed during the initial assessment and may be replaced by pulse oximetry during follow-up in stable patients.

\* adapted

стабильных пациентов. Подходы отличаются между экспертными центрами, начиная от регулярной инвазивной оценки гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения за больными.

Уровни BNP/NT-proBNP коррелируют с тяжестью дисфункции ПЖ и дают прогностическую информацию при установлении диагноза и во время динамического наблюдения за пациентом [2]. Хотя BNP имеет более тесную корреляционную связь с гемодинамическими параметрами и в меньшей степени зависит от функции почек, NT-proBNP представляется более сильным прогностическим маркером [159]. Концентрация BNP/NT-proBNP имеет значительную вариабельность, поэтому результат следует интерпретировать с учетом клинической ситуации.

### 6.7. Рекомендации по формулировке диагноза

1. **I27.0** Идиопатическая лёгочная гипертензия. Функциональный класс III (ВОЗ).

**Осложнения:** Относительная недостаточность трикуспидального клапана 2 степени. Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс III (NYHA). Гидроперикард.

2. **I27.8** Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с наследственным геморрагическим ангиоматозом (болезнь Рандю-Ослера: портокавальный шунт со значимым сбросом слева направо; множественные аневризмы внутрипеченочных и внепеченочных артерий, селезеночной, брыжеечной артерий) и портальной гипертензией. Функциональный класс III (ВОЗ).

**Осложнения:** Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. Хроническая сердечная недостаточность III ФК (NYHA). Цирроз печени сочетанной этиологии. Варикозное расширение вен пищевода 2 ст.

3. **I27.8** Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врождённым пороком сердца-открытым артериальным протоком. Синдром Эйзенменгера. Функциональный класс IV (ВОЗ).

**Осложнения:** 1) Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. 2) Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс IV (NYHA). Правосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит. 3) Аневризма лёгочного ствола. Относительная недостаточность клапана лёгочной артерии 2-3 ст. 4) Нарушения ритма и проводимости сердца: пароксизмальная форма трепетания предсердий, атриовентрикулярная блокада 1 ст. 5) Парез левого возвратного гортанного нерва.

4. **I27.8** Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия. Функциональный класс IV (ВОЗ). Транслуминая баллонная ангиопластика правой С10 лёгочной артерии (27.10.2023 г.); С3 лёгочной артерии (13.10.2022 г.).

**Осложнения:** 1) Относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 степени. 2) Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс IV (NYHA). Правосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Асцит.

5. **I27.9** ЛГ вследствие идиопатического лёгочного фиброза. Функциональный класс III (ВОЗ).

**Осложнения:** 1) Хроническое легочное сердце: относительная недостаточность трикуспидального клапана 3 ст. 2) Дыхательная недостаточность 2 ст. 3) Хроническая сердечная недостаточность. Функциональный класс III (NYHA).

## 7. ЛЕЧЕНИЕ

### 7.1. Общие рекомендации

При установлении диагноза ЛГ с каждым пациентом следует обсуждать режим ежедневной физической активности;

**Таблица 6.16. Рекомендации по динамическому наблюдению пациентов с ЛАГ [2]\***  
**Table 6.16. Recommendations for the follow-up of patients with PAH [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Рекомендуется оценивать клинический статус у всех пациентов ЛАГ с определением функционального класса (ВОЗ) каждые 6–12 месяцев и через 3-6 месяцев после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2,5,9,14,22,49].	I	C
Рекомендуется выполнение теста шестиминутной ходьбы у всех пациентов ЛАГ каждые 6–12 месяцев и через 3-6 месяцев после изменения ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2,9,14,22].	I	C
Проведение катетеризации правых отделов сердца следует рассмотреть у пациентов ЛАГ через 3-6 месяцев после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2].	IIa	C
Проведение КПОС возможно рассмотреть у стабильных пациентов ЛАГ при динамическом наблюдении каждые 6-12 месяцев [2].	IIb	C
Рекомендуется выполнение КПОС у пациентов с ЛАГ при решении вопроса о проведении предсердной септостомии и/или постановке больного в лист ожидания трансплантации лёгких или комплекса сердце-лёгкие [5,9,22].	I	C
Выполнение спировелоэргометрии следует рассмотреть через 3-6 месяцев после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [4,5,9,22].	IIa	C
Выполнение спировелоэргометрии возможно рассмотреть у стабильных пациентов ЛАГ каждые 6–12 месяцев [2].	IIb	C
Рекомендуется исследование газового состава крови у стабильных пациентов с ЛАГ каждые 6–12 месяцев и через 3-6 месяцев после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2,5,9,14,22].	I	C
Рекомендуется проводить пульсоксиметрию на каждом визите наблюдения у пациентов с ЛГ [2].	I	C
Рекомендуется исследование уровня NT-proBNP или BNP в крови у стабильных пациентов с ЛАГ каждые 6–12 месяцев и через 3-6 месяцев после коррекции ЛАГ-специфической терапии или при клиническом ухудшении [2,5,6,9,14,22].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

профилактику инфекционных заболеваний; путешествия; у женщин в репродуктивном периоде– выбор контрацепции; в постменопаузе– выбор заместительной гормональной терапии; подготовку к плановым хирургическим вмешательствам; психосоциальную поддержку; вопросы приверженности лекарственной терапии и необходимость регулярного наблюдения в экспертном центре ЛГ [2-5,9,22]. Важно мотивировать больных принимать участие в пациентских организациях для адаптации и общения [5,9,22]. Соблюдение комплекса немедикаментозных мероприятий позволяет уменьшить риск прогрессирования ЛАГ [2,3,10,22].

**7.1.1. Физическая активность**

В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны соблюдать оптимальный режим физической активности, не провоцирующий выраженную симптоматику – одышку, слабость, синкопе, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды или при неблагоприятном температурном режиме.

Программы реабилитации, включающие аэробные физические нагрузки, дыхательную гимнастику, силовые нагрузки, элементы йоги, в клинических исследованиях продемонстрировали положительное воздействие на дистанцию в Т6МХ и VO<sub>2</sub>peak, качество жизни пациентов с ЛАГ [161,162]. В проспективном РКИ у пациентов с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ

показано улучшение гемодинамических параметров в виде достоверного прироста СИ, снижения срдЛА и ЛСС по сравнению с контрольной группой [162]. Участие в программах реабилитации предлагается стабильным пациентам, получающим ЛАГ-специфическую терапию, в условиях стационара экспертных центров [5,9,22,161]. Оптимальный режим тренировочных программ – это сочетание аэробных нагрузок на велоэргометре или тредмиле на выносливость, силовых тренировок с использованием малого веса, дыхательной гимнастики в течение двух часов в день пять раз в неделю [22,162].

В нашей стране программы физической реабилитации для пациентов с ЛГ находятся в стадии разработки.

**7.1.2. Путешествия**

Известно, что при ЛГ гипоксия усугубляет вазоконстрикцию, поэтому больным с ФК III-IV (ВОЗ) при парциальном давлении O<sub>2</sub> в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) или SaO<sub>2</sub> <92% (в покое при дыхании атмосферным воздухом) во время авиаперелетов предлагается проведение ингаляции кислорода [3,4,10]. Скорость потока кислорода 2 л/мин обычно повышает концентрацию кислорода во вдыхаемом воздухе до обычных значений на уровне моря.

Всем пациентам, совершающим путешествия в другие страны, следует располагать медицинскими документами и кон-

**Таблица 7.1. Рекомендации по физической активности [9]  
Table 7.1. Physical Activity Recommendations [9]**

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Больным с ЛГ рекомендуются ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие усугубления симптоматики [2,5,160].	I	A
Больным с ЛАГ и ХТЭЛГ низкого риска, получающим стабильную терапию, рекомендуется проведение реабилитации для улучшения физического статуса в рамках специальных программ под наблюдением специалистов экспертного центра [2,5,22,49].	I	A
Больным с ЛГ не рекомендуются чрезмерные физические нагрузки [9,14,49].	III	C
Больным с ЛГ не рекомендуются физические нагрузки, вызывающие выраженную одышку, слабость, синкопе, боли в груди [2,9].	III	C
Больным с ЛГ не рекомендуются физические нагрузки после еды или при неблагоприятном температурном режиме [2,9].	III	C

**Таблица 7.2. Рекомендации по общим мероприятиям [9]\*  
Table 7.2. Recommendations for general activities [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У пациентов с ЛГ III–IV функционального класса (ВОЗ) при парциальном давлении O <sub>2</sub> в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) или при насыщении крови кислородом <92% по данным пульсоксиметрии следует рассматривать проведение ингаляции кислорода при авиаперелетах [2,5,12,15,16].	IIa	C
Пациентам с ЛАГ рекомендуется вакцинация от гриппа, SARS-CoV-2, пневмококковой инфекции [2,9,22].	I	C
При плановых хирургических вмешательствах, выборе типа анестезии и периоперационной тактики ведения у пациентов с ЛАГ рекомендуется проведение мультидисциплинарного консилиума в составе хирурга, кардиолога, анестезиолога-реаниматолога и других специалистов экспертного центра [2,15].	I	C
При плановых хирургических вмешательствах у пациентов с ЛАГ следует рассматривать регионарную, в том числе эпидуральную анестезию [5,9,14,22].	IIa	C
У пациентов с ЛАГ возможно рассмотреть проведение минилапаротомического доступа для предупреждения осложнений [22].	IIIb	C
Пациентам с ЛАГ рекомендуется помощь психолога/ психиатра [2,5,9,22].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

тактной информацией о локальном экспертном центре ЛГ, в который возможно обратиться в случае ухудшения [2,5,9].

### 7.1.3. Беременность/ роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе

У пациенток с ЛГ беременность и роды связаны с повышенным риском смертности (IV группа риска материнской летальности (ВОЗ)) [2-5,9,22]. Эксперты ESC и ERS считают, что при ЛАГ и ХТЭЛГ беременность противопоказана [165]. При наступлении беременности большая должна быть предупреждена о высоком риске летальности и необходимости ее прерывания.

Во время беременности декомпенсацию ПЖ может спровоцировать гемодинамическая перегрузка, связанная с физиологической гиперволеемией и увеличением частоты сердечных сокращений, что приводит к значительному повышению СВ (на 30-50%). К концу периода гестации дыхательный объем лёгких возрастает на 30-40%, а частота дыхания – на 10% [5,166,167]. Хотя в литературе имеются данные о благополучных исходах беременности, в частности у больных ИЛГ с положительной ОФП, получающих эффективную терапию. Однако в 13 Европейских центрах в течение 3-летнего периода наблюдения у 26 пациенток с ЛАГ отмечалась летальность 12%; в США летальность беременных с ЛАГ (n=18) составила 17%, за 10 лет наблюдения [5,168].

Всем пациенткам репродуктивного возраста должны быть рекомендованы надёжные методы контрацепции с уровнем неэффективности <1% (стерилизация мужчины/женщины [169], импланты, содержащие прогестерон, внутриматочные устройства [22,165]. Внутриматочные устройства с медленным высвобождением левоноргестрела могут вызвать вазовагальные реакции и инфекционные осложнения [166]. Барьерные методы безопасны, но не обеспечивают эффективного контрацептивного эффекта. Контрацептивы (гормоносодержащие таблетированные препараты, инъекции, пластыри, вагинальные кольца и диафрагмы) не рекомендуются в качестве единственного метода, поскольку неэффективны в 6-12% случаев [170]. Предпочтительно назначение медроксипрогестерона ацетата и этоноргестрела, препараты лишены побочных эффектов, присущих эстроген-содержащим препаратам [9,14,49]. Назначение комбинированных эстроген-гестагенных

препаратов может обсуждаться у пациенток, принимающих антикоагулянтные препараты [9,22]. Следует учитывать, что на фоне приема АРЭ бозентана эффективность контрацепции снижается (для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции) (раздел 7.2.5.).

При выборе экстренной контрацепции в течение 72 ч после незащищенного секса назначается левоноргестрел в дозе 1,5 мг однократно (уровень неэффективности 1,1%). В качестве альтернативы может назначаться синтетический селективный модулятор рецепторов прогестерона улипристала ацетат, обладающий более высокой эффективностью по сравнению с левоноргестрелом [22,170].

Заместительная гормональная терапия показана исключительно пациенткам ЛГ в постменопаузе, которые испытывают выраженные климактерические симптомы при условии подбора адекватной антикоагулянтной терапии [2,3,5].

### 7.1.4. Профилактика инфекционных заболеваний

Пневмония усугубляет течение ЛГ, требует проведения быстрой диагностики и немедленного лечения. Важно помнить, что у 7% больных с ЛАГ пневмония является причиной смерти [5]. Пациентам следует рекомендовать регулярную вакцинацию от гриппа, пневмококка, SARS-Cov2, несмотря на то, что РКИ не проводились [5,9,22]. При ЛАГ-СЗСТ или ВИЧ-инфекции вопрос о вакцинации рассматривается с учетом активности основного заболевания.

### 7.1.5. Хирургическая помощь

Проведение хирургических вмешательств у больных с ЛАГ сопряжено с высоким риском правожелудочковой СН и смертности [5,14,22,164]. Предпочтительным видом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия, которая переносится больными лучше, чем общая [10,22,161]. В проспективном международном регистре у 114 пациентов с ЛАГ, перенесших некардиохирургические и неакушерские вмешательства, периоперационная смертность при плановых и неотложных процедурах составила 2% и 15% соответственно [171]. В поле особого внимания должны находиться пациенты с впервые выявленной ЛГ на момент оперативного вмешательства. Выполнение планового хирургического вмешательства,

Таблица 7.3. Общие рекомендации: беременность/роды; заместительная гормональная терапия в постменопаузе [9]\*

Table 7.3. General recommendations: pregnancy/childbirth; postmenopausal hormone replacement therapy [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациенткам с лёгочной гипертензией не рекомендуется беременность [5,9,14,22].	III	B
Пациенткам с ЛАГ рекомендуется соблюдать надежные методы контрацепции с учетом высокого риска прогрессирования заболевания при наступлении беременности [2,3,5,166,169].	I	C
Пациенткам с ЛАГ рекомендуется использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации [5,22,166].	I	C
В качестве эффективного метода экстренной контрацепции рекомендуется применение левоноргестрела или улипристала ацетат после незащищенного секса [169,170].	I	C
Пациенткам с ЛАГ для достижения надежного эффекта рекомендуется сочетать два метода контрацепции [5,22].	I	C
Не рекомендуется назначать эстроген-содержащие контрацептивы пациенткам с ЛАГ и ХТЭЛГ в связи с риском тромбозмболических осложнений [2,5,9,49,166].	III	B
Заместительная гормональная терапия рекомендуется пациенткам ЛГ в постменопаузе при выраженных климактерических симптомах на фоне адекватной антикоагулянтной терапии [2,5,9,22].	IIa	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

по возможности, следует провести в экспертном центре для тщательного обследования с выполнением КПОС и, при необходимости, теста на вазореактивность с последующим подбором ЛАГ-специфической терапии [5,9,22].

Следует тщательно оценить гемодинамический и функциональный статус пациента, детально обсудить объём операции, анестезиологическое пособие, возможность назначения ингаляционного оксида азота или илопроста; экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Все обследования и оптимизацию терапии ЛАГ желателно выполнить не позднее чем за две недели до предполагаемого оперативного вмешательства [164]. При планировании хирургического вмешательства следует информировать пациента о возможных периоперационных рисках, связанных с характером оперативного вмешательства и анестезиологического пособия, о возможном ухудшении течения ЛАГ и риске летального исхода. У пациентов с ЛАГ пневмоперитонеум или компрессия диафрагмы могут ухудшать вентиляцию лёгких и значительно увеличить постнагрузку ПЖ [164,172].

Необходимо осуществлять временный перевод больных с лечения пероральными препаратами на внутривенную или ингаляционную терапию до возобновления пероральной терапии. Терапию антикоагулянтами следует прекращать на максимально короткое время. В послеоперационном периоде больным с ЛГ обязательно проводится профилактика тромбозов глубоких вен голеней [2,3].

#### 7.1.6. Контроль уровня гемоглобина

Больные с ЛГ чувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже легкая анемия требует быстрого эффективного лечения [2,3,5]. У больных с ЛГ и значимой гипоксемией (например, при синдроме Эйзенменгера) возникает вторичный эритроцитоз. При уровне гематокрита >65%, гемоглобина >220 г/л, наличии выраженных клинических симптомов гипервязкости крови (головные боли, нарушение концентрации внимания и др.) и отсутствии обезвоживания и

отсутствии обезвоживания могут быть показаны кровопускания с возмещением объёма циркулирующей крови (следует проводить с осторожностью, учитывая возможное развитие дефицита железа) (табл. 7.5.) [2,10].

#### 7.1.7. Психологическая помощь

ЛГ вызывает существенные ограничения в физической активности пациентов, оказывает существенное влияние на физическое, психологическое, социальное состояние больных [3,5,9]. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни. Для адаптации пациентов в жизни и обществе, понимания болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их семей, пациентских организаций.

#### 7.1.8. Приверженность терапии

Пациенты с ЛГ должны быть информированы о целях терапии, механизме действия основных групп лекарственных средств, вариантах лечения и возможных побочных явлениях, необходимости соблюдать режим терапии и сообщать лечащему врачу об ухудшении клинических симптомов и изменении схемы лечения. Приверженность терапии определяется множеством факторов: демографическими и психологическими особенностями, грамотностью в вопросах здоровья и пониманием задач лечения, когнитивными нарушениями, сопутствующими заболеваниями, полипрагмазией, побочными эффектами лекарственной терапии [2,22,161,173]. Факторами, связанными с врачом, являются собственный опыт, знание рекомендаций, реализация мультидисциплинарного подхода; с системой здравоохранения – условия работы, доступ к препаратам и стоимость лечения [2,22,173].

#### 7.2. Лекарственная терапия

Больным с ЛГ назначаются препараты поддерживающей (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и специфической терапии

Таблица 7.4. Анти тромботическая терапия [9]\*  
Table 7.4. Antithrombotic therapy [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
Пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется пожизненная терапия варфарином [49,177].	I	C
Назначение прямых оральных антикоагулянтов может рассматриваться у пациентов с ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина или НМГ [49,177].	IIb	C
Назначение оральных антикоагулянтов возможно рассмотреть для профилактики тромботических осложнений у пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов [2,5,9,14,16,161,176].	IIb	C
В качестве альтернативы варфарину пациентам ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата, рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов [2,3,49].	IIa	B
Назначение прямых оральных антикоагулянтов может рассматриваться у пациентов с ЛАГ при невозможности назначения варфарина или низкомолекулярных гепаринов [49,177].	IIb	C
У пациентов ЛАГ, ассоциированной с СЗСТ, возможно рассмотреть назначение оральных антикоагулянтов в индивидуальном порядке [2,5,9,22].	IIb	C
Назначение дезагрегантов возможно рассмотреть у больных ЛАГ с положительной пробой на вазореактивность [2,9].	IIa	C
Не рекомендуется рутинное назначение оральных антикоагулянтов пациентам с портальной гипертензией и ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией [3,5,9,14,22].	III	C
Не рекомендуется рутинное назначение оральных антикоагулянтов пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, при отсутствии фибрилляции предсердий, тромбозов различной локализации, механических клапанов или сосудистых протезов [2,5,9,14].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

(БКК, антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5), стимуляторы рГЦ, простаноиды, агонисты рецепторов ПЦ [2,3,5,9,10,14,22,49].

### 7.2.1. Поддерживающая терапия

#### 7.2.1.1. Антикоагулянты и дезагреганты

У пациентов с различными формами ЛГ отмечаются тромботические поражения лёгочных артерий, что связано с повреждением эндотелия, гиперкоагуляцией и снижением фибринолитической активности [2,3,22]. У пациентов с ЛАГ-ВПС обнаруживаются тромбированные аневризмы ствола и ветвей ЛА [2,3,45,118,161]. В гистопатологических образцах лёгких пациентов с ИЛГ выявляется тромбоз *in situ* мелких лёгочных артерий [3,10,49,87].

Эффективность и безопасность антикоагулянтной терапии у пациентов с ЛАГ в РКИ не изучена. По данным двух метаанализов, назначение оральных антикоагулянтов (ОАК) способствует улучшению выживаемости пациентов с ИЛГ [174,175]. В регистре COMPERA прием ОАК явился независимым предиктором благоприятного прогноза у больных с ИЛГ [175]. По данным российского регистра, антикоагулянтная терапия назначается 61,5% больным с ЛАГ, включая варфарин (51,6%), низкомолекулярные гепарины (5,9%) и прямые ОАК (ПОАК) (4,2%) [12].

ОАК могут быть рекомендованы больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, при ЛАГ на фоне приема аноректиков (табл. 7.4.) [3,175]. Эффективность антагониста витамина К варфарина показана в одноцентровых ретроспективных исследованиях у больных с ИЛГ и ЛАГ вследствие приема аноректиков [8,24]. Начальная доза варфарина составляет 2,5-5 мг с титрацией дозы до достижения целевого уровня международного нормализованного отношения (МНО) при ЛАГ 1,5-2,5; при ХТЭЛГ – 2,5-3,5 [2,3,9,10].

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата следует рассматривать низкомолекулярные гепарины – эноксапарин 1 мг/кг 2 раза в сутки, надропарин 86 МЕ/ кг 2 раза в сутки,

дальтепарин 150-200 МЕ/кг 1 раз в сутки [2,3,9,49]. В странах Евразийского содружества зарегистрированы ПОАК— дабигатран, ривароксабан, апиксабан, эдоксабан, назначение которых не требуют контроля МНО, однако их эффективность и безопасность при ЛГ до настоящего времени остается недоказанной [2,5,9].

При ассоциированных формах ЛАГ варфарин следует назначать только при наличии показаний – СН, фибрилляции предсердий, наличии тромбозов, в отсутствие противопоказаний, таких как эрозивные поражения желудочно-кишечного тракта, заболевания печени, нарушения свертывающей системы крови [2,3,5,9,22]. У пациентов с ВПС прием ОАК связан с повышенным риском кровотечения, что связано с нарушениями синтеза/ деградации факторов свертывания и тромбоцитопенией. Источником кровотечения могут быть расширенные бронхиальные артерии. Назначение ОАК может рассматриваться при наличии артериальных/ венозных тромбозов, фибрилляции/ трепетания предсердий, правожелудочковой СН [5,87,176]. Назначение ОАК не оказывало существенного влияния на выживаемость пациентов с синдромом Эйзенменгера [14,176].

Данные регистров и метаанализов показали, что назначение ОАК при ЛАГ-ССД связано с риском кровотечений [2,3,9,12,139]. У пациентов с портоЛГ имеется высокий риск кровотечения из расширенных вен пищевода или геморроидальных вен, у них часто выявляется гипокоагуляция за счет нарушения синтеза/ деградации факторов свертывания и тромбоцитопении [9,22,178]. Эффективность и безопасность совместного назначения ОАК и антиретровирусных препаратов малоизучены у пациентов с ВИЧ-инфекцией [15]. При ЛГ на фоне серповидно-клеточной анемии ОАК противопоказаны из-за риска внутримозговых кровотечений [10].

Назначение дезагрегантов возможно у больных ЛАГ, имеющих положительную ОФП [3,9,10]. Применение ацетилсалициловой кислоты 75-150 мг/сутки, не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальных форм с минимальным риском ulcerогенного эффекта.

Таблица 7.5. Поддерживающая терапия [9]\*  
Table 7.5. Supportive care [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
При задержке жидкости или наличии проявлений сердечной недостаточности больным ЛГ рекомендуется назначение диуретиков [2,5,9,22].	I	C
Длительная постоянная терапия O <sub>2</sub> рекомендуется больным ЛАГ при парциальном давлении O <sub>2</sub> в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.) [5]	I	C
Рекомендуется проводить ингаляцию кислорода пациентам с ЛАГ при стойком снижении парциального давления кислорода в крови менее 8 кПа (менее 60 мм рт. ст.) или при насыщении крови кислородом ≤92% в покое при дыхании атмосферным воздухом [5,9,14,22].	I	C
Рекомендуется лечение анемии/ дефицита железа у больных с ЛГ [5].	I	C
Назначение дигоксина рекомендуется больным с ЛГ для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий [2,5,9,14,49].	I	B
Назначение ивабрадина возможно рассмотреть у пациентов ЛГ с синусовой тахикардией.	IIb	C
Рекомендуется назначение инотропных препаратов/ вазопрессоров (добутамин/допамин/норадреналин) пациентам ЛАГ с выраженной правожелудочковой СН в качестве симптоматического средства для улучшения сократительной способности правого желудочка и поддержания перфузионного давления [5,22,179].	I	B
Назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, ингибиторов неприлизина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2, β-адреноблокаторов не рекомендуется больным с ЛАГ при отсутствии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, левожелудочковой сердечной недостаточности [2,5,9,14,49].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

### 7.2.1.2. Диуретики

Диуретики позволяют улучшить клиническое состояние больных с ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации ПЖ, связанной с задержкой жидкости, снижением почечного кровотока и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9,22]. Отечный синдром возникает вследствие снижения СВ, повышения продукции альдостерона, вызывающего задержку натрия в почках. Продукция в дилатированном сердце предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, вызывающих вазодилатацию лёгочных сосудов и натрийуретический эффект, является недостаточной для поддержания гомеостаза [3,10].

Целесообразно сочетание петлевых диуретиков (фуросемид, торасемид) в сочетании с антагонистами минералокортикоидных рецепторов (спиронолактон, эплеренон), при выраженном застое – с ингибиторами карбоангидразы (ацетозоламид) [9,161,180]. У пациентов, получающих терапию диуретиками, следует регулярно контролировать вес/диурез, артериальное давление, функцию почек и уровень электролитов в сыворотке крови. В условиях выраженной системной гипотонии и анасарки целесообразно введение фуросемида внутривенно капельно под контролем артериального давления, центрального венозного давления и почасового диуреза. Больным с рефрактерной СН может потребоваться лапароцентез при напряженном асците или торакоцентез при значимом плевральном выпоте [3]. При наличии показаний может обсуждаться назначение вазопрессоров под контролем гемодинамики в условиях реанимационного отделения.

Отсутствие РКИ оставляет за клиницистами право выбора конкретного препарата. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого снижения объёма циркулирующей крови и артериального давления [3,10]. При сохранной почечной функции начальные дозы диуретиков составляют для фуросемида 20–40 мг, торасемида 10–20 мг, этакриновой кислоты 50 мг. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25–200 мг, эплеренон 25–50 мг. Больным с рефрактерной СН возможно добавление к схеме лечения тиазидных диуретиков (гидрохлоротиазид 12,5–100 мг).

### 7.2.1.3. Оксигенотерапия

Низкая сатурация  $O_2$  венозной крови у больных ЛАГ связана с низким СВ при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения. Большинство пациентов ЛАГ при отсутствии открытого овального окна, за исключением случаев ВПС и легочно-системных шунтов, имеют легкую степень артериальной гипоксемии в покое.

Гипоксемия может быть обусловлена сопутствующей патологией лёгких, лечение которой в сочетании с оксигенотерапией благоприятно влияет на течение и переносимость физических нагрузок у пациентов ЛАГ. Назначение оксигенотерапии может рассматриваться для улучшения симптоматики и уменьшения десатурации при физической нагрузке [2,5,9,161]. Оксигенотерапия на протяжении не менее 15 часов в сутки рекомендуется больным с ЛГ при ХОБЛ для достижения парциального давления  $O_2$  в артериальной крови более 8 кПА. Оксигенотерапия способствует снижению ЛСС, увеличению СИ и улучшению переносимости физических нагрузок у пациентов ЛАГ, однако достоверные данные о положительном влиянии на течение заболевания отсутствуют [3,10].

Гипоксемия в ночные часы наблюдается при СОАС [10]. Ночную оксигенотерапию следует проводить пациентам с десатурацией во время сна  $\leq 90\%$  [3,9,22].

У больных с ЛГ, обусловленной гиповентиляционным синдромом (деформации грудной клетки, нейромышечные нарушения) нормализация вентиляции с помощью неинвазивной вентиляции лёгких способствует снижению ДЛА без дополнительной оксигенотерапии [3].

Поддержание необходимого уровня оксигенации  $>89\%$  иногда является сложной задачей, особенно при наличии шунтов. Обычный режим оксигенотерапии составляет 2–4 л/мин, в ряде случаев требуется 20 л/мин с помощью систем для домашнего применения [10]. Медикаментозная терапия ЛГ не обеспечивает клинического улучшения при сохранении гипоксемии. Некоторые виды лечения могут ухудшать газовый обмен и усугублять нарушения газового состава крови – артериальную гипоксемию.

Постоянный поток  $O_2$  необходим больным с некорректируемой гипоксемией. Назначение трансрахеального  $O_2$  в качестве альтернативного подхода, при котором осуществляется доставка  $O_2$  через подкожный интрарахеальный катетер со скоростью 12 л/мин, является более эффективным по сравнению с неинвазивными системами [3].

### 7.2.1.4. Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности ПЖ является одним из важнейших механизмов прогрессирования СН у больных с ЛГ [3,9,10,22]. Наиболее эффективным способом поддержания функции ПЖ является снижение постнагрузки за счёт снижения ДЛА. Однако эту задачу трудно реализовать. При выраженной дисфункции ПЖ для повышения сократительной функции ПЖ рассматривают сердечные гликозиды [3,10]. Кратковременное внутривенное назначение дигоксина у больных ИЛГ вызывает некоторое повышение СВ, а также сопровождается существенным снижением уровня норадреналина в крови [181].

Эффективность дигоксина у больных ЛАГ показана в открытых нерандомизированных исследованиях. Его назначение позволяет замедлить желудочковый ритм у пациентов ЛАГ с тахисистолической формой фибрилляции предсердий [2,9,22].

В настоящее время отсутствуют убедительные данные об эффективности и безопасности блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторов неприлизина, ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера-2,  $\beta$ -адреноблокаторов и ивабрадина у пациентов с ЛАГ. Назначение рассматривается в соответствии с показаниями при наличии сопутствующей патологии с учетом возможного снижения СВ вследствие гипотонии и брадикардии.

### 7.2.1.5. Лечение аритмий

У пациентов с ЛАГ преобладают наджелудочковые тахикардии и фибрилляция предсердий [5]. Развитие фибрилляции предсердий/трепетания предсердий приводит к клиническому ухудшению, развитию и декомпенсации правожелудочковой СН, ассоциировано с увеличением риска смертности. Наджелудочковые аритмии возникают при ЛГ с частотой 2,8% в год [5,182]. Частота развития трепетания или мерцания предсердий примерно сопоставима,

Восстановление синусового ритма способствует улучшению клинического состояния и выживаемости пациентов с ЛАГ по сравнению с больными с постоянной формой фибрилляции предсердий, 80% из которых умирали в течение двух лет [2,5]. Несмотря на отсутствие РКИ, целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма у всех больных с ЛГ. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается амиодарону, который не обладает отрицательным инотропным действием [2,3,5].

Методы восстановления синусового ритма зависят от характера нарушений ритма и клинического состояния больного. У пациентов с трепетанием предсердий следует рассмотреть выполнение катетерной радиочастотной абляции каватрикуспидального истмуса или модификации атриовентрикулярного соединения при пароксизмальной реципрокной АВ-узловой тахикардии. У пациентов с фибрилляцией предсердий при ЛГ радиочастотная абляция лёгочных вен не выполняется. При нестабильной гемодинамике проводятся сверхчастая стимуляция, электрическая или медикаментозная кардиоверсия. После успешной радиочастотной абляции пациенты обычно не нуждаются в антиаритмической терапии, при выборе других методов восстановления синусового ритма назначается амиодарон [2,161,183]. При невозможности восстановления синусового ритма применяется ритмурежающая терапия.

### 7.2.1.6. Интенсивная терапия

Симптомы тяжелой правожелудочковой СН в сочетании с системной гипотонией являются показанием для лечения в палате интенсивной терапии. Правожелудочковая СН у больных ЛАГ является следствием систолической дисфункции ПЖ на фоне его хронической перегрузки давлением, что приводит к повышению конечно-диастолического давления в ПЖ, ДПП и появлению венозного застоя в большом круге кровообращения. Пациент ЛАГ с ПЖ СН нуждается во всестороннем обследовании для исключения провоцирующих факторов клинического ухудшения (инфекционный процесс, сопутствующая патология, анемия, нарушения ритма/проводимости, острая ТЭЛА, побочные эффекты лекарственной терапии)

[5,22,184,185]. В серии случаев в исследовании, проведенном во Франции, смертность пациентов с ЛАГ, поступивших в реанимацию, достигала 41% [186].

Базовый мониторинг включает контроль жизненно важных признаков (ЧСС, АД, температура тела, SpO<sub>2</sub>), диурез, центральное венозное давление, SvO<sub>2</sub>, уровень лактата в крови). Сочетание низкого SvO<sub>2</sub> (<60%) с повышением уровня лактата, сниженная продукция мочи или анурия указывают на тяжелую правожелудочковую СН [5]. В ряде случаев требуется катетеризация ПЖ для проведения тщательного гемодинамического мониторинга.

Основные принципы ведения пациентов с ЛГ и ПЖ СН включают лечение триггерных факторов (анемия, аритмии, инфекции, другие сопутствующие заболевания), контроль баланса жидкости (внутривенные диуретики), снижение постнагрузки ПЖ (ЛАГ-специфические препараты), улучшение СВ с помощью инотропной поддержки (добутамин является препаратом выбора для лечения декомпенсации ПЖ) и, при необходимости, поддержание среднего артериального давления (АД) на уровне >60 мм рт. ст. (вазопрессоры) [9,22]. У пациентов с тяжелой СН, по возможности, следует избегать интубации и инвазивной механической вентиляции из-за высокого риска дальнейшего ухудшения гемодинамики и смерти [2]. У пациентов с ПЖ СН следует избегать интубации, так как часто приводит к нестабильности гемодинамики и коллапсу.

ЭКМО – метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь забирается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого

Таблица 7.6. Рекомендации по интенсивной терапии [9]\*  
Table 7.6. Recommendations for intensive care [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У пациентов ЛГ с частотой сердечных сокращений >110 ударов/мин, гипотонией (систолическое АД <90 мм рт. ст.), олигурией, повышенным уровнем лактата рекомендуется рассмотреть госпитализацию в отделение интенсивной терапии [5,184,185].	IIa	C
Рекомендуется рассмотреть постановку центрального венозного катетера пациентам с тяжелой ЛАГ для контроля центрального венозного давления при проведении инфузионной терапии и адекватного дозирования петлевых диуретиков, для оценки сатурации кислорода в смешанной венозной крови, характеризующей сердечный выброс и оксигенацию органов/тканей [22,184].	IIa	C
Рекомендуется рассмотреть проведение КПОС для мониторинга состояния пациентов с тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточностью [5,9,14,22,184,185].	IIa	C
Рекомендуется рассмотреть возможность назначения инотропных препаратов (добутамин, левосимендан) для оптимизации сердечного выброса и диуреза у пациентов с тяжелой ЛГ [5,184,185].	IIb	B
Рекомендуется назначение вазопрессоров у пациентов с системной гипотензией для коррекции гемодинамических нарушений [5,22,185].	I	C
Рекомендуется рассмотреть возможность назначения норэпинефрина пациентам с ЛГ для коррекции системной гипотензии и нарушений перфузии жизненно важных органов, рефрактерных к другим инотропным препаратам [5,12].	IIb	B
Рекомендуется рассмотреть возможность назначения ингаляционного оксида азота или илопроста для уменьшения постнагрузки правого желудочка у пациентов с ЛГ [5,12,184,185].	IIb	B
Рекомендовано рассмотреть возможность применения вено-артериальной ЭКМО в качестве временной поддержки перед трансплантацией лёгких или при ожидаемом разрешении триггера клинического ухудшения ЛГ у пациентов с рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью на фоне максимально возможной ЛАГ-специфической терапии [2,5,9,22,184,185].	IIb	B
Не рекомендовано применение методов механической поддержки при невозможности устранения причины декомпенсации ЛАГ или выполнения экстренной трансплантации лёгких [185].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

газа на кислород [5,9,186]. При веноартериальной ЭКМО кровь забирается из бедренной вены и возвращается в бедренную артерию. Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности и осуществлять гемодинамическую разгрузку ПЖ.

**7.2.2. Специфическая терапия**

Современная ЛАГ-специфическая терапия включает БКК (для лечения пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов с положительной ОФП) и пять классов лекарственных препаратов патогенетического действия (для лечения пациентов ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарственных препаратов/токсинов с отрицательной ОФП или другими формами ЛАГ) – антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), стимуляторы рГЦ, синтетические аналоги ПЦ, агонисты рецепторов ПЦ [2,5,9,22].

ЛАГ-специфические препараты воздействуют на три мишени патогенеза заболевания – активацию системы эндотелина-1 (ЭТ-1); дефицит простациклина (ПЦ) и оксида азота (NO) – эндогенных вазодилаторов с антипролиферативными и противовоспалительными свойствами:

1. APЭ блокируют негативные эффекты ЭТ-1 (бозентан, амбризентан, мацитентан);
2. простаноиды – аналоги ПЦ восполняют его дефицит (ингаляционный илопрост);
3. агонисты рецепторов ПЦ – селексилаг высокоселективно активирует IP-рецепторы;
4. ИФДЭ-5 увеличивают продукцию вторичного мессенджера эндогенного NO – цГМФ (силденафил, тадалафил);
5. стимулятор рГЦ риоцигуат за счет активации и сенсилизации фермента к эндогенному NO значительно увеличивает синтез цГМФ [1,7,9,4,10].

Несмотря на обновление диагностических критериев ЛАГ (срдЛА >20 мм рт. ст. и ЛСС >2 ЕД Вуда, эффективность ЛАГ-

специфических препаратов в настоящее время доказана исключительно у пациентов со срдЛА ≥25 мм рт. ст. и ЛСС ≥3 ЕД Вуда [2].

- Назначение ЛАГ-специфической терапии рекомендуется пациентам ЛАГ со срдЛА ≥25 мм рт. ст. и ЛСС ≥3 ЕД Вуда в соответствии с доказательной базой по применению препаратов.

**Класс рекомендации/ Уровень доказательности: IA [2].**

**7.2.2.1. Блокаторы кальциевых каналов**

Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛГ базируется на наличии гипертрофии меди в лёгочных артериях и артериолах, а также снижении ЛСС при назначении вазодилаторов [1,24]. Очевидно, только у некоторых больных ЛГ при назначении вазодилаторов, в частности БКК, возможно достичь значимого снижения ДЛА.

Клинические и прогностические эффекты БКК, применяемых в высоких дозах, показаны в одноцентровых неконтролируемых исследованиях у больных с ЛАГ (ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов) с положительной ОФП [187].

Терапия БКК у больных с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов должна назначаться только при доказанной положительной ОФП (табл. 7.7.). Выбор БКК зависит от средней частоты сердечных сокращений (ЧСС) в покое: при синусовой тахикардии следует назначать дилтиазем, при нормальной ЧСС – амлодипин или нифедипин [2-5,9,22]. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой СН. БКК начинают с минимальной дозировки с постепенным титрованием дозы до максимально переносимой под контролем АД, ЧСС, переносимости (табл. 7.8.). Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120-240 мг, для амлодипина – до 10-15 мг [9,22]. У ряда пациентов нежелательные явления (НЯ) – гипотония, отеки голеней/стоп и др. – препятствуют увеличению дозы.

**Таблица 7.7. Рекомендации по назначению блокаторов кальциевых каналов [9]\***

**Table 7.7. Recommendations for prescribing calcium channel blockers [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов – производных дигидропиридина или дилтиазема в максимально переносимых дозах для лечения пациентов с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов при наличии положительного теста на вазореактивность [2,5,9,22].	I	C
Больным с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов, получающим БКК в высоких дозах, рекомендуется проведение контрольного визита через 3-4 мес. после инициации терапии [2,5,9,22].	I	C
Рекомендуется продолжить терапию блокаторами кальциевых каналов в высоких дозах у пациентов ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств/токсинов при достижении близких к нормальным значений показателей гемодинамики (срдЛА <30 мм рт ст и ЛСС <4 ЕД Вуда) по данным КПОС и ФК I-II (ВОЗ) [2].	I	C
У пациентов с положительной ОФП при недостижении близких к нормальным значениям показателей гемодинамики (срдЛА <30 мм рт ст и ЛСС <4 ЕД Вуда) по данным КПОС на фоне терапии БКК в высоких дозах, сохранении ФК III-IV (ВОЗ) следует рассмотреть вопрос о продолжении лечения БКК совместно с другими ЛАГ-специфическими препаратами [2].	IIa	C
Назначение БКК в высоких дозах не рекомендуется пациентам с ИЛГ, наследственной ЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов при отрицательном тесте вазореактивность или невозможности проведения ОФП [2,5,9,22].	III	C
Не рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов для лечения пациентов с ассоциированными формами ЛАГ при отсутствии особых показаний к назначению [5,9,22].	III	C
Пациентам с ЛАГ не рекомендуется назначать терапию верапамилом в связи с его отрицательным инотропным эффектом [3,5,9,22].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

При невозможности назначения высоких доз БКК следует рассмотреть незамедлительное присоединение других ЛАГ-специфических препаратов [2,9]. Оптимально сочетание в АРЭ с учетом минимального влияния последних на АД [9].

### 7.2.2.2. Антагонисты рецепторов эндотелина

ЭТ-1 – пептид эндотелиального происхождения, который обладает мощным длительным вазоконстриктивным эффектом, вызывает пролиферацию и дифференцировку гладкомышечных клеток сосудистой стенки, продукцию факторов роста, цитокинов, биологически активных веществ, активацию синтеза белков внеклеточного матрикса фибробластами при связывании с рецепторами типа А (ЭТА) [2,3,10]. У пациентов с ЛАГ повышены концентрации ЭТ-1 в плазме крови и лёгочной ткани [2,5,9,22,188].

Воздействие ЭТ-1 на рецепторы типа В (ЭТВ) эндотелиальных клеток за счет усиления клиренса в лёгких и посредством увеличения продукции NO и ПЦ стимулирует вазодилатацию. При этом доказано, что клиническая эффективность АРЭ при неселективной или селективной блокаде рецепторов является сопоставимой, а различия определяются фармакокинетическими особенностями препаратов [2,5,9,14,188].

По химической структуре класс АРЭ представлен сульфонамидными производными – бозентаном и мацитентаном, а также несульфонамидным производным – амбризентаном. До начала лечения и в ходе динамического наблюдения рекомендуется ежемесячный контроль уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови с учетом риска гепатотоксичности и клинического анализа крови в связи с вероятностью снижения уровня гемоглобина (табл. 7.9.).

АРЭ обладают тератогенным действием и противопоказаны во время беременности [3,5,9,22]. При назначении бозентана необходимо применение двойной контрацепции в связи с межлекарственным взаимодействием препарата с оральными контрацептивами [2,9,22].

Препараты класса АРЭ представлены в алфавитном порядке.

**Амбризентан** – селективный антагонист ЭТА-рецепторов, несульфонамидный АРЭ – производное пропаноевой кислоты. У

пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ-СЗСТ с ФК II-III (ВОЗ) в пилотном и двух РКИ ARIES-1 и ARIES-2 показана эффективность лечения амбризентаном в виде улучшения клинической симптоматики, толерантности к физическим нагрузкам, гемодинамических параметров, увеличения времени до развития клинического ухудшения [5,9,22,189].

Начальная доза 5 мг 1 раз в сутки увеличивается до 10 мг однократно через 4 недели после лабораторного контроля, далее следует проводить ежемесячный контроль ферментов печени. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки при при низкой вероятности повышения уровня печеночных трансаминаз (0,8-3%) [2,9,22,189].

В РФ и Казахстане амбризентан показан для лечения больных ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов (табл. 7.8. и 7.9.).

**Бозентан** – неселективный АРЭ, блокирующий ЭТА- и ЭТВ-рецепторы, способствовал улучшению переносимости физической нагрузки, ФК (ВОЗ), показателей гемодинамики и увеличению времени до клинического ухудшения у пациентов с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдромом Эйзенменгера по результатам шести РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY, COMPASS-2) [2,5,9,10,22,190].

Начальная доза бозентана у взрослых составляет 62,5 мг 2 раза в сутки с титрацией до 125 мг два раза в день после контроля лабораторных тестов, далее следует проводить ежемесячный контроль ферментов печени. Повышение уровня трансаминаз (примерно у 10% больных) является дозозависимым и часто обратимым после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к задержке последних в гепатоцитах. На фоне приема бозентана может снижаться уровень гемоглобина и появиться периферические отеки.

Следует учитывать широкий спектр межлекарственных взаимодействий бозентана с препаратами, которые метаболизируются в печени с участием системы цитохромов СYP3A4 и

Таблица 7.8. Стартовые и максимальные дозы ЛАГ-специфических препаратов [22]\*

Table 7.8. Starting and maximum doses of PAH-specific drugs [22]\*

Препарат	Стартовая доза	Максимальная суточная дозировка
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>		
Нифедипин-ретард	30 мг × 2 раза в день	120–240 мг
Амлодипин	2,5 мг × 1 раз в день	15 мг
Дилтиазем	60 мг × 3 раза в день	240–360 мг
<b>Антагонисты рецепторов эндотелина</b>		
Амбризентан	5 мг × 1 раз в день	10 мг
Бозентан	62,5 мг × 2 раза в день	250 мг
Мацицентан	10 мг × 1 раз в день	10 мг
<b>Ингибиторы ФДЭ-5</b>		
Силденафил	5-10 мг × 2-3 раза в день	60 мг
Тадалафил	20 мг × 1 раз в день	40 мг
Стимуляторы рГЦ: риоцигуат	1 мг × 3 раза в день	7,5 мг
Простаноиды: ингаляционный илопрост	2,5 мкг# × 6 раз в день	5 мкг# × 6-9 раз в день
Агонисты рецепторов ПЦ: селексипаг	200 мкг × 2 раза в день	3200 мкг

Примечание: #Доза, доставляемая через мундштук ингалятора. \* адаптировано.

Note: #Dose delivered through the inhaler mouthpiece. \* adapted

СУР2С9 (табл. 7.8. и 7.15.). На фоне приема бозентана снижается эффективность варфарина; оральных контрацептивов, что требует применения двойных методов контрацепции.

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане бозентан рекомендован для лечения пациентов ЛАГ с ФК II–IV (ВОЗ) с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам и клинических симптомов, замедления темпов прогрессирования заболевания у взрослых и детей одного года (ИЛГ/наследуемая; ЛАГ вследствие ССД при отсутствии значимого интерстициального поражения лёгких; ЛАГ при ВПС, в частности, при синдроме Эйзенменгера (табл. 7.9.)). [9].

**Мацитентан** – двойной АРЭ, обладающий за счет оптимизации физико-химических свойств высокой тканевой специфичностью, у пациентов с ЛАГ способствовал снижению риска прогрессирования ЛАГ (клиническое ухудшение, атриосептостомия, трансплантация лёгких, потребность в назначении парентеральных простаноидов) или смертности от любых причин по результатам оценки комбинированной конечной точки в крупном РКИ SERAPHIN. Лечение мацитентаном приводило к улучшению переносимости физических нагрузок, снижению ЛСС и повышению СИ [116]. Доказана эффективность терапии мацитентаном независимо от наличия предшествующей ЛАГ-специфической терапии ИФДЭ-5 или ингаляционными простаноидами.

Значимых межлекарственных взаимодействий при применении мацитентана не отмечено [2,5,9,22]. Препарат обладает хорошим спектром безопасности: частота повышения уровня трансаминаз не отличалась от плацебо; у 4,3% пациентов, получавших 10 мг мацитентана, показано снижение гемоглобина в крови ≤8 г/л [3]. Мацитентан – единственный ЛАГ-специфический препарат, эффективность и безопасность которого изучена у пациентов с портоЛГ в РКИ PORTICO [192].

В РФ мацитентан показан для длительного лечения пациентов ЛАГ с ФК II–III – при ИЛГ/наследуемой ЛАГ; ЛАГ с компенсированным неосложненным ВПС; ЛАГ-СЗСТ для предотвращения прогрессирования ЛАГ (смерть, потребность в назначении в/в или п/к простаноидов, клиническое ухудшение ЛАГ (уменьшение дистанции в Т6МХ, ухудшение клинической симптоматики, потребность в дополнительной ЛАГ-специфической терапии) в виде монотерапии или в комбинации (табл. 7.8. и 7.9.)).

**7.2.2.3. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5**

В патогенезе ЛАГ доказана роль сигнального пути NO-рГЦ-цГМФ, регулирующего релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость эндотелия, процессы пролиферации и воспаления, агрегацию тромбоцитов [4,10]. В лёгочных сосудах пациентов с ЛАГ значительно повышен уровень фосфодиэстеразы 5-го типа – фермента, осуществляющего деградацию вторичного мессенджера NO – цГМФ.

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилататор, селективно воздействует на сосуды малого круга кровообращения за счет активации рГЦ и увеличения синтеза цГМФ. Ингаляционный NO используется с целью проведения ОФП для выявления больных с потенциальной эффективностью БКК [2,3,5,9,22].

**Силденафил** – первый селективный ингибитор цГМФ – зависимой фосфодиэстеразы типа 5, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ, предотвращает деградацию цГМФ, что вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ, а также обладает антипролиферативным эффектом. Максимум действия силденафила достигается через 60 минут [5,10,193].

В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил при назначении пациентам с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВПС, ХТЭЛГ в дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам

**Таблица 7.9. Рекомендации по назначению антагонистов рецепторов эндотелина [2]\***

**Table 7.9. Recommendations for prescribing endothelin receptor antagonists [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение амбризентана пациентам с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки и замедления прогрессирования клинических симптомов [2,5,9,22].	I для пациентов II-III ФК	A для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение бозентана пациентам с ИЛГ, ЛАГ-СЗСТ, синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физических нагрузок и снижения частоты госпитализаций вследствие прогрессирования ЛАГ [2,5,9,22].	I для пациентов II-III ФК	A для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение мацитентана пациентам с ЛАГ для предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения функционального статуса [2,5,9,22].	I для пациентов II-III ФК	B для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется ежемесячное определение активности аспартаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы в крови на фоне приема антагонистов рецепторов эндотелина [2,5,9,22,116,189-191].	I	B
Пациентам с ЛАГ, получающим антагонисты рецепторов эндотелина, рекомендуется ежемесячный контроль гемоглобина и гематокрита [5,9,14,22,116,189-191].	I	B
Пациенткам с ЛАГ репродуктивного возраста, получающим антагонисты рецепторов эндотелина, рекомендуется адекватная контрацепция [5,9,10,22].	I	B
Рекомендуется двойной метод контрацепции при приеме бозентана [2,9,22].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

[3,4,10]. В 4-х РКИ у пациентов с ЛАГ препарат продемонстрировал положительное влияние на переносимость физических нагрузок, ФК (ВОЗ), гемодинамические параметры [2,5,22,193]. В РКИ SUPER-1 у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, достигался сопоставимый прирост дистанции в Т6МХ с улучшением клинической симптоматики и гемодинамики [5,10,193].

Описаны редкие НЯ препарата легкой или умеренной выраженности, связанные преимущественно с вазодилатацией (головная боль, заложенность носа, приливы, гиперемия лица, носовое кровотечение) [5,10,193,194].

В плане межлекарственных взаимодействий следует учитывать риск значительного повышения концентрации силденафила в крови на фоне приема высокоактивной антиретровирусной терапии. В рутинной практике у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, получающих ингибиторы протеазы, коррекции дозы силденафила, как правило, не требуется, однако целесообразно начинать лечение силденафилом с низких доз под контролем переносимости, включая гипотонию [22]. Совместное применение силденафила и донаторов NO или риоцигуата противопоказано из-за риска гипотонии и синкопальных состояний [2,5,10,22].

В РФ, Республике Беларусь, Казахстане, Кыргызстане силденафил одобрен для лечения больных с ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса (табл. 7.10.). Рекомендованная доза составляет 20 мг три раза в сутки (табл. 7.8.). В клинической практике у ряда больных требуется повышение дозы до 40-80 мг три раза в день [3,9].

**Тадалафил** – пероральный ИФДЭ-5 для приема один раз в сутки (период полувыведения 17,5 часов) [5]. В РКИ PHIRST у 406 пациентов с ЛАГ, получавших тадалафил в дозах до 40 мг в сутки (53% находились на базовой терапии бозентаном), показаны положительные эффекты лечения на переносимость физических нагрузок, выраженность симптоматики, показатели гемодинамики с увеличением времени до клинического ухудшения [2,5,195].

Профиль НЯ сопоставим с таковым при применении силденафила. Однако в исследовании SITAR у 35 пациентов с ЛАГ

показано, что перевод с силденафила на тадалафил сопровождался большей удовлетворенностью пациентов качеством лечения. Это позволяет рассматривать такую замену у пациентов с выраженными побочными эффектами на фоне приема силденафила [196].

Представляют интерес результаты РКИ с изучением эффективности/ безопасности тадалафила в составе стартовых комбинаций (раздел 7.4.2.).

У пациентов, получающих ингибиторы протеазы, сообщалось о межлекарственном взаимодействии с ИФДЭ-5, приводящим к значительному повышению концентрации последних. Следует назначать тадалафил в низких дозах с тщательным контролем потенциальных побочных эффектов, включая гипотонию [13,197].

В РФ тадалафил одобрен для лечения больных с ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса (табл. 7.10.). Рекомендованная доза составляет 20-40 мг однократно в сутки (табл. 7.8.) [2,5].

#### 7.2.2.4. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

В отличие от ИФДЭ-5, которые оказывают влияние на сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, стимуляторы рГЦ повышают продукцию цГМФ, оказывая как прямое стимулирующее действие на рГЦ, так и повышая чувствительность фермента к NO [4,10,198]. В доклинических исследованиях на животных моделях показаны антипролиферативные и антиремоделирующие эффекты стимуляторов рГЦ [4,10].

Риоцигуат – первый и единственный стимулятор рГЦ, одобренный для лечения пациентов с ЛАГ и неоперабельной/ резидуальной ХТЭЛГ [199,200]. В отличие от ИФДЭ-5, которые предупреждают деградацию цГМФ, стимуляторы рГЦ повышают его продукцию в условиях нарушений окислительно-восстановительного статуса рГЦ [4,10,198]. В 12-недельном плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 продемонстрирована эффективность риоцигуата при назначении в дозе до 2,5 мг 3 раза в день у пациентов с ЛАГ (n=443) с улучшением клинической симптоматики, переносимости физических нагрузок, гемодинамических параметров, ФК (ВОЗ), увеличением времени до развития клинического

**Таблица 7.10. Рекомендации по назначению препаратов, воздействующих на сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ [2]\***  
**Table 7.10. Recommendations for prescribing drugs that affect the NO-sGC-cGMP signaling pathway [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
<b>ИФДЭ-5</b>		
Рекомендовано назначение силденафила для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с ЛАГ [2,5,9,22,193].	I для пациентов II-III ФК	A для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение тадалафила для улучшения переносимости физических нагрузок и функционального статуса пациентов с ЛАГ [5,195].	I для пациентов II-III ФК	A для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
<b>Риоцигуат</b>		
Рекомендовано назначение риоцигуата для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования ЛАГ [2,5,9,22,195].	I для пациентов II-III ФК	B для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение риоцигуата для улучшения переносимости физических нагрузок у пациентов с неоперабельной/ резидуальной ХТЭЛГ [2,5,9,22,49].	I для пациентов II-III ФК	B для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Не рекомендуется комбинация риоцигуата и ИФДЭ-5 из-за риска развития системной гипотонии и других побочных эффектов [2,5,9,10,22].	III	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

ухудшения [199]. Плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ (первичная конечная точка) к 12 неделе лечения составил +36 м ( $p < 0,001$ ), достигался у ранее не леченных пациентов, так и получавших предшествующую ЛАГ-специфическую терапию АРЭ или аналогами ПЦ (44% и 6%, соответственно) [3,9].

Титрация риоцигуата с дозы 1 мг три раза в день осуществляется каждые две недели на 0,5 мг 3 раза в день под контролем переносимости и уровня систолического артериального давления (в положении сидя в покое  $>95$  мм рт. ст.) до максимальной суточной дозы 7,5 мг (табл. 7.8.). Следует информировать пациентов о необходимости отказа от курения с учетом существенного снижения концентрации риоцигуата в крови [199]. Риоцигуат противопоказан при беременности, поскольку обладает тератогенным эффектом [2,5,9,22].

По данным открытого исследования PATENT-2 двухлетняя выживаемость пациентов с ЛАГ на фоне терапии риоцигуатом составила 93%, при этом у 79% пациентов не наблюдалось клинического ухудшения. 83% пациентов через два года продолжали прием риоцигуата в качестве монотерапии [201].

Риоцигуат обладает хорошим спектром безопасности, профиль побочных эффектов риоцигуата аналогичен таковому у ИФДЭ-5 [4,5,22].

Риоцигуат стал первым лекарственным препаратом ЛАГ-специфической терапии, доказавшим свою эффективность не только при ЛАГ, но и при ХТЭЛГ [3,5,9]. В РКИ CHEST-1 у 261 пациента с неоперабельной (72%) или персистирующей/резидуальной ХТЭЛГ (28%) плацебо-корригированный прирост дистанции в Т6МХ (первичная конечная точка) составил в среднем +46 м ( $p < 0,0001$ ) – в подгруппе неоперабельных больных +54 м, при резидуальной ЛГ +27 м [201]. Терапия риоцигуатом приводила к достоверному улучшению ЛСС, срдЛА и СИ ( $p < 0,0001$ ), ФК ( $p = 0,0026$ ), индекса одышки по Боргу ( $p = 0,0035$ ), качества жизни по опроснику EQ-5D ( $p < 0,0001$ ), уровня NT-proBNP ( $p < 0,0001$ ). Годичная выживаемость пациентов составила 97%, без признаков клинического ухудшения у 87% больных [202].

Риоцигуат одобрен в Республике Беларусь, РФ и Казахстане для лечения больных с ЛАГ с целью улучшения переносимости физических нагрузок и предотвращения прогрессирования (ИЛГ, наследуемая ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ) (табл. 7.11.). Для больных с ХТЭЛГ (резидуальная и неоперабельные формы) препарат показан для улучшения переносимости физических нагрузок.

### 7.2.2.5. Простаноиды

Нарушение синтеза ПЦ – мощного вазодилататора с цитопротекторным, антипролиферативным, противовоспалительным и дезагрегантным эффектом, является одной из патофизиологических мишеней для лекарственного воздействия при ЛАГ [4,10]. О нарушении продукции ПЦ при ЛАГ свидетельствует снижение экспрессии простаглицинсинтазы в лёгочных

артериях, а также уменьшение экскреции метаболитов ПЦ с мочой [2,3,5]. Эффекты ПЦ реализуются через активацию рецепторов ПЦ (IP) за счет увеличения продукции циклического аденозинмонофосфата.

**Илопрост** – химически стабильный аналог ПЦ в аэрозольной форме, селективно воздействующий на сосуды малого круга кровообращения. В 12-недельном плацебо-контролируемом РКИ AIR-1 у больных с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ III-IV ФК (NYHA) илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, ФК (ВОЗ), снижал ЛСС и частоту клинических событий [3,203]. Длительная монотерапия илопростом не приводила к улучшению выживаемости пациентов с ЛАГ [204]. В исследовании STEP у 60 больных, принимавших бозентан, присоединение илопроста приводило к приросту дистанции в Т6МХ ( $p < 0,051$ ) по сравнению с плацебо [205]. Предпочтительно применение илопроста в составе комбинированной ЛАГ-специфической терапии [22].

Ингаляции илопроста по 2,5-5 мкг 6-9 раз в день проводятся с помощью УЗ-небулайзеров (длительность ингаляции до 5 мин.) (табл. 7.8.). Илопрост характеризуется хорошей переносимостью. Наиболее частыми НЯ являются головная боль и гиперемия лица, связанные с системной вазодилатацией; боли в челюсти и диспепсия вследствие неселективного действия на рецепторы ПЦ [4,10,203,205,206]. При проведении ингаляций илопроста может появиться сухой кашель за счет повышения реактивности верхних дыхательных путей, особенно у пациентов с бронхообструктивным синдромом. Илопрост обладает выраженным дезагрегантным эффектом, что требуется учитывать при назначении пациентам с риском кровотечений.

В РФ и Казахстане ингаляционный илопрост рекомендуется для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛГ: ИЛГ/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ (табл. 7.11.) [9,22].

### 7.2.2.6. Агонисты рецепторов простаглицина

Селексипаг – первый пероральный селективный агонист рецепторов ПЦ (IP) непростаноидной структуры [207]. В крупномасштабном РКИ 3-й фазы GRIPHON, включавшем 1156 пациентов с ЛАГ, доказано, что назначение селексипага в виде монотерапии или в комбинации с АРЭ и/или ИФДЭ5, приводило к увеличению времени до наступления первого события заболеваемости/смертности (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации лёгких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной  $O_2$ -терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% [207]. Эффективность селексипага не зависела от возраста пациентов, этиологии ЛАГ, статуса предшествующей специфической терапии [2].

Таблица 7.11. Рекомендации по назначению препаратов простаглицинового пути [2]\*

Table 7.11. Recommendations for prescribing drugs of the prostacyclin pathway [2]\*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется назначение ингаляционного илопроста для лечения пациентов ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов при ФК III-IV (ВОЗ) для улучшения переносимости физических нагрузок, улучшения ФК (ВОЗ) и предотвращения прогрессирования заболевания [2,5,9,22].	I для пациентов III ФК	B для пациентов III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение селексипага пациентам с ЛАГ II-III ФК для предупреждения прогрессирования заболевания [2,5,9,22].	I для пациентов II-III ФК	B для пациентов II-III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

Начальная доза селексипага составляет 200 мкг два раза в день с последующей еженедельной титрацией разовой дозы на 200 мкг до максимально переносимой дозы 1600 мкг 2 раза в день (табл. 7.8.) [9,22,208]. В РКИ GRIPHON 42,9% пациентов получали высокие дозы (1200-1600 мкг 2 раза), 31,2% – средние и 23,2% – низкие (200-400 мкг 2 раза) [207].

Наиболее частыми НЯ были головная боль, диарея, тошнота и боль в челюсти. Связанные с приемом селексипага НЯ встречались в 14,3% случаев по сравнению с 7,1% в группе плацебо, что в ряде случаев явилось причиной прекращения лечения у пациентов в исследовании GRIPHON ( $p < 0,001$ ) [2].

Совместный прием селексипага с ингибитором СYP2C8 гемфиброзилом категорически противопоказан из-за двукратного увеличения концентрации селексипага в крови и, соответственно, усиления побочных эффектов [22].

В РФ селексипаг рекомендуется для лечения пациентов с ЛАГ ФК II-III (ВОЗ) с целью предотвращения прогрессирования ЛАГ в виде монотерапии или в комбинации (табл. 7.11.) [9,22,207].

### 7.2.3. Цели и алгоритм специфической терапии у пациентов с ЛАГ

Современные цели терапии включают достижение профиля низкого риска смертности (<5% в год) по всему спектру параметров оценки (табл. 6.14.).

• Для оценки эффективности терапии пациентов ЛАГ в качестве цели терапии рекомендуется использовать достижение и поддержание профиля низкого риска.

**Класс рекомендации/ Уровень доказательности: I B** [2,9,22].

• У пациентов с ЛАГ установленной этиологии при наличии

сопутствующих заболеваний следует рассматривать оптимизацию терапии в индивидуальном порядке с учетом того, что у ряда пациентов достижение профиля низкого риска не представляется возможным.

**Класс рекомендации/ Уровень доказательности: IIaB** [2].

В алгоритме лечения пациентов ЛАГ с впервые установленным диагнозом можно выделить 3 основных блока:

1) общие мероприятия (реабилитация/ физические нагрузки, психосоциальная поддержка, вакцинация, адекватная контрацепция у женщин репродуктивного возраста) и поддерживающая терапия (антикоагулянты, диуретики, сердечные гликозиды, кислород), установление диагноза в экспертном центре;

2) выбор стратегии терапии ЛАГ-специфическими препаратами в зависимости от этиологии, ФК (ВОЗ), коморбидности, профиля риска (табл. 7.12., 7.13.);

3) при недостижении целей лечения рекомендуется назначение комбинированной ЛАГ-специфической терапии, рассматривается возможность проведения предсердной септостомии и трансплантации лёгких (табл. 7.14.).

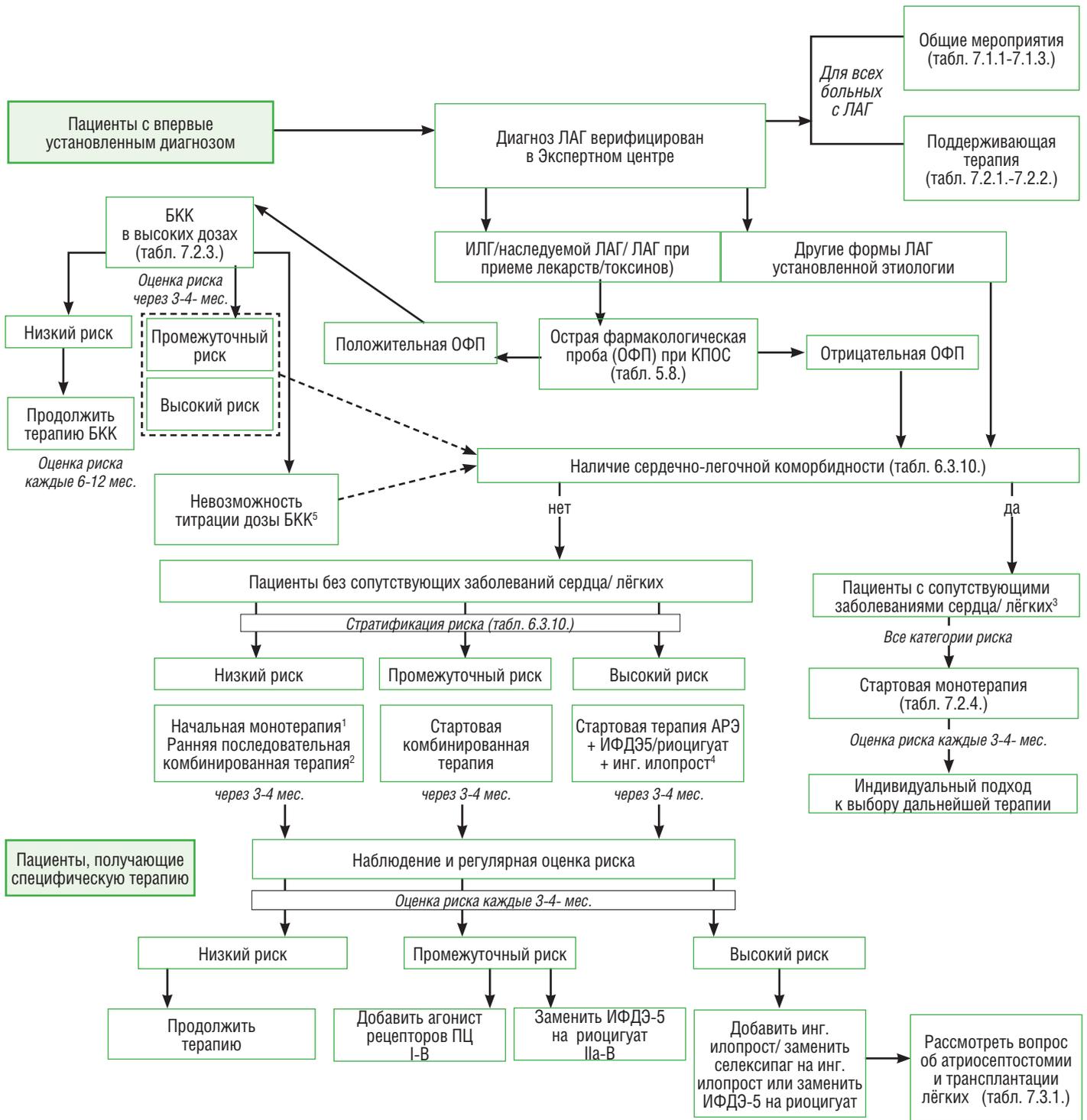
Алгоритм лечения ЛАГ применяется исключительно у пациентов с ЛГ группы I. Следует учитывать, что доказательная база по применению ЛАГ-специфической терапии получена, главным образом, на когортах пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов/ токсинов, ЛАГ при СЗСТ или ВПС (как правило, после хирургической коррекции).

После установления диагноза все ранее не леченные больные с ЛАГ должны направляться в экспертный центр. Начальные мероприятия включают соблюдение общих рекомендаций и поддерживающую терапию. Проведение ОФП является обязательным диагностическим тестом у больных с ИЛГ, НЛАГ,

**Таблица 7.12. Рекомендации по начальной стратегии лечения ЛАГ [2]\***  
**Table 7.12. Recommendations for initial treatment strategy for PAH [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приёме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов без сердечно-лёгочной коморбидности при наличии низкого риска рекомендуется начальная пероральная монотерапия АРЭ, ИФДЭ5, риоцигуатом или селексипагом [5,9,116,189,190,193,199,207].	I	A
		B
У пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов без сердечно-лёгочной коморбидности, получающим ЛАГ-специфическую монотерапию, следует рассмотреть назначение ранней последовательной комбинированной терапии при недостижении низкого риска через 3-4 месяца от начала лечения [9,10,14].	IIa	C
У пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов при наличии сердечно-лёгочной коморбидности следует рассмотреть назначение начальной пероральной монотерапии АРЭ, ИФДЭ5, риоцигуатом, селексипагом или ингаляционным илопростом [116,189,190,193,199,203,207].	IIa	C
У пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов при наличии сердечно-лёгочной коморбидности в случае сохранения промежуточного/ высокого риска на фоне монотерапии возможно рассмотреть в индивидуальном порядке назначение дополнительных ЛАГ-специфических препаратов [2].	IIb	C
У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, следует рассмотреть назначение начальной монотерапии с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий [2,5,9,22].	IIa	C
У пациентов с портолёгочной гипертензией следует рассмотреть назначение начальной монотерапии с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом патологии печени и показаний к трансплантации печени [2,5,9,22].	IIa	C
Пациентам с синдромом Эйзенменгера для улучшения переносимости физической нагрузки рекомендуется назначение бозентана [14].	I	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted



**Рисунок 2. Алгоритм лечения пациентов с ЛАГ (группа 1) [9]\***  
**Figure 2. Treatment algorithm for patients with PAH (group 1) [9]\***

**Примечания:**

1. Начальная монотерапия пероральными ЛАГ-специфическими препаратами (АРЭ, ИФДЭ-5, риоцигуат, селексипаг)
  2. Решение вопроса об эскалации терапии через 3-4 мес. для оценки результатов лечения
  3. Наличие трех и более факторов риска патологии левых отделов сердца (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, ИБС, ожирение, фибрилляция предсердий) или патологии лёгких в сочетании с DLCO <45%
  4. В случае выраженных нежелательных явлений возможна замена илоprostа на селексипаг
  5. При невозможности достижения высоких доз БКК предпочтительно назначение совместно с АРЭ.
- \* адаптировано

**Notes:**

1. Initial monotherapy with oral PAH-specific drugs (ERA, PDEi-5, riociguat, selexipag)
  2. Resolving the issue of escalating therapy after 3-4 months to evaluate treatment results
  3. The presence of three or more risk factors for left heart pathology (hypertension, type 2 diabetes mellitus, coronary artery disease, obesity, atrial fibrillation) or pulmonary pathology in combination with DLCO <45%
  4. In case of severe adverse events, it is possible to replace iloprost with selexipag
  5. If it is impossible to achieve high doses of CCBs, it is preferable to prescribe them with ERA.
- \* adapted

ЛАГ при приеме аноректиков для выявления пациентов с сохранной вазореактивностью, у которых потенциально эффективна длительная терапия БКК в высоких дозах. Препаратами выбора для проведения ОФП являются ингаляционные препараты – NO и илопрост [2,9,22]. При назначении БКК в максимально переносимых дозах следует доказать эффективность проводимой терапии через 3-4 месяца. При сохранении промежуточного/ высокого риска больным в дополнение к БКК следует назначить другие ЛАГ-специфические препараты, предпочтительно назначение АРЭ [9].

Выбор стратегии лечения определяется с учетом стратификации больных с ЛАГ в зависимости от исходного профиля риска смертности (табл. 6.14.) [4,9]. Начальная терапия пероральными ЛАГ-специфическими препаратами (АРЭ, ИФДЭ-5 или риоцигуат, селексипаг) назначается больным с отрицательной ОФП при низком риске (<5% в год) на момент установления диагноза. Учитывая спектр одобренных в Евразийском содружестве ЛАГ-специфических препаратов и особенности лекарственного обеспечения в различных странах, стратегия начальной комбинированной терапии предлагается больным с ЛАГ промежуточного риска (5-20% в год). Стратегия стартовой монотерапии, включающей АРЭ, ИФДЭ-5, риоцигуат или селексипаг, может рассматриваться у пациентов ЛАГ (ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов) при отрицательной ОФП; а также при резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов и ЛАГ-СЗСТ при установлении низкого риска (табл. 7.12., раздел 7.2.4.1.) [6,15,16].

## 7.2.4. Стратегии специфической терапии пациентов с ЛАГ

### 7.2.4.1. Стартовая монотерапия

Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарственных препаратов при наличии положительной ОФП рекомендуется назначение БКК в высоких дозах (рис. 2) [2,5,9,22]. Тщательное динамическое наблюдение за больными с проведением контрольного визита через 3-4 месяца позволяет осуществить своевременную коррекцию терапии в случае недостижения целей лечения (раздел 6.6.). Далее в индивидуальном порядке следует рассмотреть график последующих визитов наблюдения (каждые 3-12 месяцев) [9].

По данным современных регистров, доля пациентов с низким риском на момент установления диагноза ЛАГ составляет 12,3-23% [146-148]. При оценке кумулятивной выживаемости пациентов ЛАГ низкого риска, получавших стартовую монотерапию и двойную комбинированную терапию, по данным Французского регистра, достоверных различий выявлено не было [209]. После назначения начальной монотерапии следует тщательно контролировать результаты лечения у всех пациентов с проведением контрольного визита не позднее 3-4 месяцев от начала лечения с целью своевременного назначения последовательной комбинированной терапии.

При выборе стартовой стратегии лечения у пациентов ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ в рекомендациях ESC/ERS 2022 г. впервые предлагается стратификация на две когорты в зависимости от наличия или отсутствия сердечно-лёгочной коморбидности [2]. Ранее этот подход был отражен в материалах Кельнского консенсуса 2018 г.: среди пациентов с указанными формами ЛАГ выделяют классический фенотип прекапиллярной ЛГ без коморбидности и фенотипы с патологией левых отделов сердца с наличием трех и более факторов риска диастолической дисфункции ЛЖ: сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий) или лёгких (гипоксемия, значительный стаж курения, факторы риска

заболеваний лёгких, ОФВ1 <60%, ФЖЕЛ <70%; DLCO <45%) [9,41,210]. По данным регистра COMPERA, 35,8% больных с ИЛГ имели патологию левых отделов сердца и 51,6% – заболевания лёгких [41]. По сравнению с пациентами без сердечно-лёгочной коморбидности у больных с патологией левых отделов сердца или лёгких отмечается худший ответ на ЛАГ-специфическую терапию и меньшая вероятность достижения статуса низкого риска, более высокий риск прекращения лечения по причине неэффективности или плохой переносимости и смертности [212]. Важно отметить, что значимая сопутствующая патология, включая заболевания сердца и лёгких, традиционно являлась критерием исключения для участия пациентов во всех РКИ по оценке эффективности/ безопасности ЛАГ-специфической терапии [5,212,213].

Для пациентов ЛАГ с коморбидными состояниями, как правило старшей возрастной группы, независимо от риска смертности, предложено назначение стартовой монотерапии с оценкой ее эффективности и решением о возможности эскалации в индивидуальном порядке (рис. 2) [2].

Стратегия стартовой монотерапии предпочтительна у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, портоЛГ, при синдроме Эйзенменгера с учетом отсутствия данных о влиянии стартовой комбинированной терапии на выживаемость и прогрессирование ЛАГ (разделы 8.1.1., 8.1.3., 8.1.4.) [2,9,14,22,35,178,210]. Выбор в пользу монотерапии может быть обусловлен соображениями безопасности: у пациентов с подозрением или высокой вероятностью ЛВОБ/ЛКГ, при тяжелой патологии печени [22]. Кроме того, назначение начальной комбинированной ЛАГ-специфической терапии требует учета комплекса организационных, юридических и других факторов, приводящих к сложностям лекарственного обеспечения в региональной практике [214].

### 7.2.4.2. Стартовая комбинированная терапия

При совместном назначении ЛАГ-специфические препараты, воздействующие на несколько путей патогенеза, усиливают и дополняют свойства друг друга – достигается синергизм действия (табл. 7.13.). При назначении комбинированной терапии следует учитывать возможные межлекарственные взаимодействия и НЯ (раздел 7.2.5.) [4,9,10,22,214,215].

В плацебо-контролируемом РКИ AMBITION у пациентов с впервые установленной ЛАГ (ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов или ЛАГ-СЗСТ) ФК II-III (ВОЗ) показана эффективность начальной комбинированной терапии АРЭ и ИФДЭ-5. В результате стартовой комбинированной терапии наблюдалось статистически достоверное снижение отношения рисков (ОР) достижения первичной конечной точки (время до первого события ухудшения и недостижения клинического ответа на терапию (смерть, госпитализация в связи с ухудшением течения ЛАГ, прогрессирование заболевания, неудовлетворительный клинический ответ)) 0,50 (95% ДИ: 0,35–0,72;  $p < 0,001$ ) в группе комбинированной терапии с большим приростом дистанции в 6МХ, снижением концентрации NT-proBNP по сравнению с объединенной группой монотерапии. В группах стартовой комбинированной к концу исследования умерли 10% и 14% пациентов соответственно (ОР 0,67; 95% ДИ: 0,42–1,08) [216].

В 16-недельном проспективном многоцентровом открытом исследовании OPTIMA (NCT02968901) IV фазы показана эффективность и безопасность мацитентана и тадалафила при назначении в виде начальной пероральной комбинированной терапии впервые выявленным и ранее не получавшим лечения пациентам с ЛАГ (ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, резидуальная ЛАГ после коррекции ВПС). В результате применения стартовой комбинации достигнуто снижение среднего геометрического отношения ЛСС к 16-й неделе (первичная конечная точка) на

47%. Снижение ЛСС на  $\geq 30\%$  отмечалось у 87,0% (95% ДИ: 73,7–95,1) пациентов с достоверной положительной динамикой СИ, SvO<sub>2</sub>, срдЛА при КПОС, дистанции в Т6МХ, уровня NT-proBNP, ФК (ВОЗ) [218].

В РКИ DUE по оценке безопасности и эффективности фиксированной комбинации мацитентана 10 мг и тадалафила 40 мг в сравнении с режимами монотерапии у пациентов с ЛАГ показано, что снижение ЛСС через 16 недель лечения превысило эффекты лечения любым препаратом в виде монотерапии. % изменения ЛСС через 6 недель от исходного для мацитентана по сравнению с комбинацией составил: -23% против -45% ( $p \leq 0,0001$ ); для тадалафила по сравнению с комбинацией: -22% против -44% ( $p \leq 0,0001$ ). Дистанция в Т6МХ через 16 недель в группе мацитентана составила 38,5 м по сравнению с 52,9 м ( $p=0,38$ ) в группе комбинированной терапии; в группе тадалафила против комбинации 15,9 м и 43,4 м, соответственно ( $p=0,06$ ) [219].

В исследовании TRITON ранее не лечеными пациентами с ЛАГ (ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ) назначалась стартовая двойная комбинированная терапия мацитентаном и тадалафилом или стартовая тройная комбинация (мацитентан 10 мг 1 р/сут, тадалафил 20-40 мг 1 р/сут и селексиаг с титрацией дозы до 1600 мкг 2 раза/сут. [220]. Результаты 26-недельной двойной и тройной комбинированной терапии оказались сопоставимыми: ЛСС снизилось на 52% и 54%, соответственно, дистанция в Т6МХ увеличилась на 55 м и 56 м, соответственно. Средние геометрические отношения концентраций NT-proBNP к 26-й неделе относительно исходного составили 0,25 и 0,26, соответственно. Таким образом, РКИ TRITON подтвердило возможность существенного улучшения показателей гемодинамики и переносимости физической нагрузки при назначении стартовой двойной комбинированной терапии АРЭ и ИФДЭ-5,

однако не показало преимуществ стартовой пероральной тройной терапии по сравнению со стартовой двойной схемой.

Согласно Евразийским рекомендациям 2019 г. пациентам с впервые установленной ЛАГ высокого риска предпочтительно назначение стартовой комбинированной терапии, включающей ингаляционный илопрост (в качестве альтернативы внутривенным простаноидам, не зарегистрированным до настоящего времени в странах Евразийского содружества) и силденафилом или риоцигуатом по причине быстроты реализации клинического эффекта [9]. Силденафил может препятствовать деградации не только цГМФ, но и циклического аденозинмонофосфата (обуславливающего вазодилатирующий эффект простаноидов) и тем самым пролонгировать прямой вазодилататорный эффект ингаляционного илопроста на легочные сосуды [214]. В ряде работ показаны возможности совместного применения риоцигуата с АРЭ, мацитентана с силденафилом у пациентов ЛАГ с исходно низким и промежуточным риском, а также начальной комбинации ингаляционного илопроста с силденафилом или бозентаном у пациентов исходно высокого риска [10,204,205,214,221,222].

**7.2.4.3. Последовательная комбинированная терапия**

Стратегия последовательной комбинированной терапии изучена в значительном числе РКИ, в которых, по крайней мере, одна подгруппа больных получала комбинацию ЛАГ-специфических препаратов (табл. 7.14.), что указывает на целесообразность эскалации терапии при недостижении критериев низкого риска [2,5,9,22,213,214].

Впервые в истории РКИ при ЛАГ в исследовании SERAPHIN фазы III в качестве первичной конечной точки рассматривалось влияние долгосрочной терапии на клинические исходы (время до развития комбинированной конечной точки (смерть, атрисептостомия, трансплантация, начало внутривенной или

**Таблица 7.13. Рекомендации по стартовой комбинированной терапии [2]\***  
**Table 7.13. Recommendations for initial combination therapy [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов промежуточного риска без сопутствующей сердечно-лёгочной коморбидности в качестве начальной пероральной терапии рекомендуются комбинации амбризентана и тадалафила [2,211,212,216,217] или мацитентана и тадалафила [218,219].	I	B
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов промежуточного риска без сердечно-лёгочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия другими АРЭ в сочетании с ИФДЭ-5 или риоцигуатом [9,22,214,215,220,221].	IIa для пациентов III ФК	C для пациентов III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
У пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов промежуточного риска без сердечно-лёгочной коморбидности рекомендуется начальная комбинированная терапия риоцигуатом или ИФДЭ-5 в сочетании с селексиагом [214,222].	IIb для пациентов III ФК	C для пациентов III ФК
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов без сердечно-лёгочной коморбидности при наличии высокого риска рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/риоцигуатом, АРЭ и ингаляционным илопростом [9,22,214,215].	IIb для пациентов III-IV ФК	C для пациентов III-IV ФК
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсикозов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов без сердечно-лёгочной коморбидности с высоким риском рекомендуется начальная комбинированная ЛАГ-специфическая терапия ИФДЭ-5/риоцигуатом, АРЭ и селексиагом [9,22].	IIa для пациентов III ФК	C для пациентов III ФК
	IIb для пациентов IV ФК	C для пациентов IV ФК
Стартовая комбинированная терапия мацитентаном, тадалафилом и селексиагом не рекомендуется [2,222].	III	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

подкожной терапии простаноидами или клиническое ухудшение ЛАГ) [116]. Снижение риска заболеваемости и смертности при применении мацитентана в дозах 3 мг и 10 мг составило 30% и 45%, соответственно. 63,7% пациентов с ЛАГ получали базовую специфическую терапию, преимущественно ИФДЭ-5 силденафилом, 5,4% пациентов – простаноидами. На фоне последовательной комбинированной терапии, включавшей мацитентан риск неблагоприятных событий (госпитализации, смерть, ухудшение течения ЛАГ, трансплантация/атриосептостомия) снижался на 38% ( $p=0,009$ ) [116].

В широкомасштабном РКИ GRIPHON изучалось влияние долгосрочной терапии селексипагом на клинические исходы (время до развития исходов-смерть, атрисептостомия, трансплантация, начало парентеральной терапии простаноидами или клиническое ухудшение ЛАГ, потребность в госпитализации по причине ухудшения ЛАГ-комбинированная первичная конечная точка) в группе пациентов, получавших селексипаг в дополнение к терапии ИФДЭ-5 и АРЭ ( $n=179$ ) риск неблагоприятных событий снижался на 37% по сравнению с группой, получавшей двойную комбинированную терапию ( $n=197$ ) [207]. За 30-месячный период наблюдения в РКИ GRIPHON риск клинического ухудшения/смертности уменьшался на 63% у пациентов с исходным II ФК (ВОЗ) на фоне последовательной тройной терапии ( $n=55$ ) по сравнению с двойной ЛАГ-специфической терапией ( $n=60$ ). Наибольшее снижение риска неблагоприятных событий отмечалось при назначении селексипага в качестве второго или третьего препарата по отношению к ИФДЭ-5 и/или АРЭ у пациентов низкого риска и в течение первых 6 месяцев после установления диагноза [207,223].

Общая выживаемость пациентов, получавших селексипаг в

GRIPHON, в открытом дополнительном исследовании спустя 7 лет составила 63% (70% и 56% у пациентов с исходным ФК II и III соответственно) [225].

В РКИ PATENT-1 50% больных до назначения риоцигуата получали ЛАГ-специфическую терапию АРЭ [44%] или простаноидами [6%]) [199]. Риоцигуат улучшал дистанцию в тесте 6МХ (первичная конечная точка) к 12-й неделе лечения не только у пациентов, ранее не получавших ЛАГ-специфическую терапию (+38 м), но и у принимавших АРЭ или простаноиды. Причем при совместном назначении риоцигуата с простаноидами прирост дистанции в тесте 6МХ был наибольшим (106 м). Эффективность лечения сохранялась при длительном наблюдении пациентов в исследовании PATENT-2 [199].

В исследовании COMPASS-2 статистически значимого влияния на первичную конечную точку (ухудшение течения ЛАГ/смерть) при добавлении терапии бозентаном к силденафилу не зарегистрировано [224]. Поэтому в современных рекомендациях комбинацию препаратов силденафила и бозентана не рекомендуют к использованию для снижения риска заболеваемости/смертности пациентов с ЛАГ (табл. 7.14.) [2,5].

#### 7.2.4.4. Стратегии переключения

В последние годы интенсивно изучаются возможности оптимизации лечения за счет замены ЛАГ-специфических препаратов (табл. 7.15.) [4,9,22,226-232].

При изучении лекарственного воздействия на сигнальный путь NO-рГЦ-цГМФ показаны преимущества стимуляторов рГЦ над ИФДЭ-5 [226-228,230]. Известно, что эффективность ИФДЭ-5 зависит от уровня NO, продукция которого у пациентов с ЛАГ снижена. В условиях блокады фосфодиэстеразы 5 типа при приеме ИФДЭ-5 сохраняется активность фосфодиэстераз

**Таблица 7.14. Рекомендации по последовательной комбинированной терапии [2]\***  
**Table 7.14. Recommendations for sequential combination therapy [2]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется осуществлять эскалацию ЛАГ-специфической терапии на основании данных оценки риска смертности и проведения общих лечебных стратегий [2].	<b>I</b>	<b>C</b>
Рекомендовано назначение мацитентана больным ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении ИФДЭ-5 или ингаляционного илопроста, для снижения риска заболеваемости/смертности [2,5,9,22,116].	<b>I</b> для пациентов II-III ФК	<b>B</b> для пациентов II-III ФК
	<b>IIa</b> для пациентов IV ФК	<b>C</b> для пациентов IV ФК
Рекомендуется назначение риоцигуата больным с ЛАГ, не достигшим целей лечения при назначении бозентана или ингаляционного илопроста, для улучшения переносимости физической нагрузки [2,5,9,22,199].	<b>I</b> для пациентов II-III ФК	<b>B</b> для пациентов II-III ФК
	<b>IIa</b> для пациентов IV ФК	<b>C</b> для пациентов IV ФК
Пациентам с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов, ЛАГ-СЗСТ, резидуальной ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов при достижении промежуточного риска на фоне терапии ИФДЭ-5 и/или АРЭ для снижения риска заболеваемости/ смертности рекомендуется добавление селексипага [2,5,9,22,207,223].	<b>I</b> для пациентов II-III ФК	<b>B</b> для пациентов II-III ФК
	<b>IIa</b> для пациентов IV ФК	<b>C</b> для пациентов IV ФК
Для улучшения переносимости физических нагрузок у пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/ токсинов возможно рассмотреть добавление тадалафила к бозентану [2,5,10,195].	<b>IIa</b>	<b>C</b>
Для улучшения переносимости физической нагрузки для у пациентов ЛАГ с ФК II-III (ВОЗ) возможно рассмотреть добавление амбризентана к ИФДЭ-5 или риоцигуату [2,9,22,214,215,221].	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Для улучшения переносимости физической нагрузки возможно рассмотреть добавление мацитентана к риоцигуату [9,22,214,215,222].	<b>IIb</b>	<b>C</b>
Для улучшения переносимости физической нагрузки возможно рассмотреть добавление ингаляционного илопроста к бозентану [2,5,9,22,204,205,214,215].	<b>I</b> для пациентов III ФК	<b>B</b> для пациентов III ФК
	<b>IIb</b> для пациентов IV ФК	<b>B</b> для пациентов IV ФК
Присоединение бозентана к силденафилу не рекомендуется для снижения риска заболеваемости/ смертности [9,22,224].	<b>III</b>	<b>B</b>

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

других типов, способствующих деградации цГМФ. Риоцигуат, обладающий двойным механизмом действия, напрямую стимулирует рГЦ и высокоэффективен не только при сниженной продукции NO, но и в условиях окислительного стресса [198,228].

Первый опыт в поддержку гипотезы о преимуществах риоцигуата над ИФДЭ-5 был получен в проспективном исследовании RESPITE у пациентов с ЛАГ ФК III, не достигших клинического ответа на терапию ИФДЭ-5 в виде монотерапии в высоких дозах или в сочетании с АРЭ, при переключении на риоцигуат [226]. Стратегия замены терапии приводила к улучшению дистанции в Т6МХ, ФК, NT-proBNP, ЛСС и СИ, систолической функции ПЖ, сопряжения ПЖ и ЛА за счет уменьшения эффективной жесткости ЛА [226,228]. В работе Таран И.Н. и соавт. показано, что у пациентов с ИЛГ или неоперабельной ХТЭЛГ при недостижении целей лечения на фоне терапии силденафилом, замена последнего на риоцигуат к 24 неделе лечения оказала положительное влияние на показатели функционального и гемодинамического статуса, но и на процессы обратного ремоделирования правых отделов сердца с улучшением систолической функции ПЖ [227]. В РКИ REPLACE при изучении стратегии замены ИФДЭ-5 на риоцигуат в сравнении с продолжением ИФДЭ-5 у больных с ЛАГ промежуточного риска показано достижение клинического улучшения (первичная конечная точка) – как минимум двух из трех параметров: прирост дистанции в Т6МХ  $\geq 10\%$ /  $\geq 30$  м, достижение ФК I/II и снижение NT-proBNP  $\geq 30\%$  по сравнению с исходным при отсутствии клинического ухудшения) у 41% пациентов в группе риоцигуата по сравнению с 20% в группе ИФДЭ-5 [230].

В неконтролируемых, краткосрочных исследованиях показана безопасность замены бозентана/ амбризентана на мацитентан, хотя результаты получены у небольшого числа пациентов. Следует рассматривать стратегию замены АРЭ только у клинически стабильных пациентов. При замене бозентана на мацитентан, в том числе при применении его комбинации с силденафилом, для поддержания эффектов АРЭ рекомендуется начинать прием мацитентана в дозе 10 мг однократно в

сутки через 24 часа после приема бозентана (табл. 7.15.) [9]. В 2019 г. Евразийскими экспертами предложены основные клинические ситуации в пользу оптимизации лечения АРЭ – замены бозентана/ амбризентана на мацитентан [4,229].

1. Предпочтительно совместное назначение мацитентана и силденафила в связи с отсутствием межлекарственного взаимодействия. При назначении комбинации бозентана и силденафила в результате межлекарственного взаимодействия отмечается снижение концентрации силденафила [229,231].

2. При применении лекарственных препаратов, воздействующих на СYP3A4 (симвастатин, силденафил) или СYP2C9 (варфарин) совместно с бозентаном, как умеренного индуктора СYP3A4 и СYP2C9 и, возможно, СYP2C19, может повышаться их концентрация в плазме крови, что требует контроля и, возможно, коррекции дозы [9]. При приеме бозентана снижается эффективность гормональных контрацептивов, что требует применения двойной контрацепции у женщин детородного возраста. Мацитентан не влияет на фармакокинетику вышеперечисленных препаратов [4,9,231].

3. Мацитентан, риоцигуат, селексипаг – препараты 2-го поколения, доказали эффективность в отношении долгосрочных исходов в РКИ у пациентов с ЛАГ в отличие от препаратов 1-го поколения, оказывающих влияние, в основном, на симптоматику ЛАГ. Замена бозентана на мацитентан должна рассматриваться у пациентов с ЛАГ-СЗСТ, ЛАГ-ВИЧ, которые имеют худший прогноз среди всех подгрупп ЛАГ [9,229,231].

4. У пациентов с впервые выявленной ЛАГ следует рассматривать мацитентан в качестве препарата первого выбора, в связи с наилучшими показателями эффективности (влияние на риск и частоту госпитализаций, риск событий прогрессирования заболевания/ смерти) [9,116,229]

5. Замена других АРЭ на мацитентан может рассматриваться у пациентов с нарушениями функции печени, в т.ч. в анамнезе, а также при отсутствии возможности проведения печеночных проб.

6. Однократный прием мацитентана повышает приверженность пациентов к лечению. Период полувыведения мацитен-

**Таблица 7.15. Рекомендации по стратегии переключения [9]\***  
**Table 7.15. Recommendations on switching strategy [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендации	Уровень доказательности
У пациентов с ЛАГ, получающих ИФДЭ-5 в комбинации с АРЭ, при сохранении промежуточного риска следует рассмотреть замену ИФДЭ-5 на риоцигуат [9,210,230].	IIa	B
Прием риоцигуата рекомендуется через 24 часа после последнего приема силденафила и через 72 часа после последнего приема тадалафила [226].	IIb	B
У пациентов с ЛАГ, сохраняющих высокий риск на фоне тройной терапии, включающей силденафил или риоцигуат, АРЭ и селексипаг, целесообразно рассмотреть возможность замены селексипага на ингаляционный илопрост.	IIa	C
У пациентов с ЛАГ при достижении низкого риска на фоне комбинированной терапии, включающей ингаляционный илопрост, возможно рассмотреть переключение на селексипаг в условиях экспертного центра.	IIb	C
Переключение с одного препарата на другой в рамках одного класса ЛАГ-специфической терапии или на лекарственный препарат другого класса возможно рассмотреть при развитии клинически значимого нежелательного эффекта и невозможности продолжения терапии [22].	IIb	C
Замена бозентана на мацитентан в связи с установленным межлекарственным взаимодействием рекомендуется у пациентов, получающих силденафил, варфарин, гормональные контрацептивы [9,229].	IIb	C
Прием мацитентана рекомендуется через 24 часа после приема последней дозы бозентана или амбризентана [9]	IIb	C
Переключение с ИФДЭ-5 на риоцигуат не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [9].	III	C
Переключение с бозентана/ амбризентана на мацитентан не рекомендуется у пациентов с высоким риском летальности, клинически нестабильных пациентов или при развитии клинического ухудшения [9].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

тана и его активного метаболита АСТ-132577 составляют 16 и 48 часов соответственно. После однократного ежедневного приема концентрация мацитентана и его активного метаболита в плазме крови достигают устойчивого уровня примерно через 7 дней [9,229].

По данным метаанализа 9 проспективных когортных исследований у 408 больных ЛАГ показано, что замена бозентана или амбризентана на мацитентан способствовала улучшению дистанции в ТШХ, ФК с хорошим профилем безопасности при отсутствии значимого влияния на уровни NT-proBNP, гемодинамику и параметры ЭхоКГ [232]. В связи с отсутствием многоцентровых РКИ по изучению влияния переключения АРЭ на клиническое течение ЛАГ целесообразна замена только при развитии НЯ или неблагоприятных межлекарственных взаимодействиях.

### 7.2.5. Потенциальные лекарственные взаимодействия

Важно учитывать особенности межлекарственных взаимодействий при применении ЛАГ-специфических препаратов (табл. 7.16.).

### 7.2.6. Перечень ЛАГ-специфических препаратов в странах Евразийского содружества

В таблице 7.17. перечислены препараты ЛАГ-специфической терапии, формы выпуска, рекомендуемые дозировки и показания к применению в различных странах Евразийского содружества.

## 7.3. Хирургическое лечение

### 7.3.1. Предсердная септостомия

Принцип предсердной септостомии заключается в создании и длительном сохранении межпредсердного сообщения с величиной вено-артериального сброса, обеспечивающей декомпрессию правых отделов сердца (с уменьшением клинических проявлений ПЖ СН) и увеличение преднагрузки ЛЖ (с увеличением СВ и доставки к тканям кислорода) без выраженной гипоксемии [2,233-237]. Данные метаанализа 16 наблюдательных исследований у 204 пациентов, перенесших предсердную септостомию, продемонстрировали снижение ДПП ( $p < 0,001$ ) и увеличение СИ ( $p < 0,001$ ) наряду со снижением  $SpO_2$  ( $p < 0,001$ ) [237]. Предсердная септостомия должна выполняться только в экспертных центрах, располагающих достаточным опытом проведения подобных вмешательств [9,233-237] (табл. 7.18.). Процедура противопоказана при ДПП  $> 20$  мм рт. ст. и  $SpO_2$  в покое  $< 90\%$  [9,233,236].

### 7.3.2. Трансплантация лёгких или комплекса сердце-легкие

Совершенствование лекарственной терапии у пациентов с ЛАГ существенно уменьшило потребность в проведении трансплантации лёгких [5,9,14,22,238]. Однако примерно у 25% больных с ИЛГ не отмечается существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных зависит от этиологии ЛАГ: наилучший прогноз отмечается у больных с ЛАГ-СЗСТ; при ЛВОБ или ЛКГА [2,10]. Трансплантация лёгких или комплекса сердце-легкие остается выбором для пациентов с ФК III-IV [2,5].

Больные ЛАГ/неоперабельной ХТЭЛГ с высоким риском фатального исхода должны включаться в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации лёгких при назначении тройной комбинированной специфической терапии (табл. 7.18.). Пациенты ЛАГ с промежуточным или высоким риском, с клиническим ухудшением, несмотря на максимально возможную ЛАГ-специфическую терапию, нуждаются в своевременной консультации трансплантолога для включения в лист ожидания трансплантации лёгких или комплекса сердце-легкие [2].

В настоящее время операцией выбора является билатеральная трансплантация лёгких или трансплантация комплекса сердце-лег-

кие [3,5,22,238]. С трансплантацией связаны такие проблемы, как дефицит донорских органов, пожизненное применение иммуносупрессантов, хронические инфекции. Вместе с тем, существуют конкретные факторы, влияющие на исходы ХТЭЛГ. Риск осложненный значительно выше у пациентов, которым была проведена ЛЭЭ с развитием резидуальной ЛГ. В лист ожидания не включаются пациенты с ожидаемой продолжительностью жизни менее одного года при ФК III-IV (ВОЗ) с недавно развившимся ухудшением в виде тяжелой одышки или гемодинамической нестабильности. Веноартериальная ЭКМО может применяться у пациентов в терминальной стадии заболевания, ожидающих трансплантации [239].

В последние годы существенно улучшилась медиана выживаемости пациентов с ЛАГ после трансплантации лёгких: с 4,1 года (1990-1997 гг.) до 6,1 года (2005-2012 гг.) и трансплантации комплекса сердце-легкие с 1,9 (1982-1991 гг.) до 5,6 года (2002-2012 гг.) [5,238]. 5-летняя выживаемость у больных с ЛАГ составляет 45-50% [5]. Современные данные указывают на улучшение исходов трансплантации: выживаемость к 5-и годам наблюдения достигла 52-75%, к 10-му – 45-66% [2,238]. Смертность после трансплантации у пациентов с ХТЭЛГ составляет около 20%, независимо от типа трансплантации (односторонняя, билатеральная или комбинация [сердце-легкие]) с 5-летней выживаемостью – около 50% [87]. Чаще выполняется двусторонняя трансплантация лёгких. Однако выживаемость после проведения трансплантации одного или двух лёгких примерно одинакова. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и лёгких, при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией ВПС может быть методом выбора [5,238].

## 8. ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ЛАГ И ЛГ

### 8.1. Группа I – ЛАГ

#### 8.1.1. ЛАГ, ассоциированная с врождёнными пороками сердца

ЛГ, ассоциированная с ВПС, включена в четыре основные группы ЛГ из пяти в клинической классификации (табл. 8.1.) [2,9,14]:

- ЛАГ при ВПС (синдром Эйзенменгера, при ВПС с левым сбросом, при малых/сопутствующих дефектах и после коррекции ВПС);
- ЛГ при патологии левых отделов сердца (врождённая/приобретённая сердечно-сосудистая патология с посткапиллярной ЛГ);
- ЛГ при обструкции ЛА (другая обструкция – врождённые стенозы ЛА);
- ЛГ неизвестного и/или смешанного генеза (сложные ВПС – пороки с унивентрикулярной гемодинамикой, сегментарная ЛГ, др.).

Полный перечень ВПС, приводящих к развитию ЛГ, приведен в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых – 2021 [14]. В России ЛАГ при ВПС по распространенности среди всех форм ЛАГ занимает одно из первых мест, в ряде регионов – первое.

Диагностика ЛГ при ВПС имеет специфические особенности [14,35,240-250]. Оценка вазореактивности у взрослых пациентов с ЛАГ при ВПС не целесообразна из-за отсутствия общепринятых критериев, указывающих на операбельность ВПС, а также из-за крайне редкого ответа пациентов с «малыми/сопутствующими дефектами» и после коррекции ВПС на терапию БКК [2,14,240,243,245,250]. Больным с синдромом Эйзенменгера БКК противопоказаны, т.к. могут способствовать увеличению веноартериального шунтирования и усугублять гипоксемию [14,35].

Таблица 7.16. Потенциальные лекарственные взаимодействия при применении ЛАГ-специфической терапии [9]\*  
 Table 7.16. Potential drug interactions with P4H-specific therapy [9]\*

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан	—	циклоспорин	Соблюдать осторожность при совместном назначении. Доза амбризентана должны быть ↓ до 5 мг.
Бозентан	Индуктор CYP3A4	силденафил	Концентрация силденафила снижается на 50%, бозентана повышается на 50%. Не требуется коррекция доз других любых лекарств.
	Субстрат CYP3A4	циклоспорин	Концентрация циклоспорина снижается на 50%, концентрация бозентана увеличивается в 4 раза.
	Субстрат CYP3A4	эритромицин	Увеличивается концентрация бозентана. При кратковременном назначении коррекция дозы может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	кетоконазол	Концентрация бозентана ↑ в 2 раза.
	Субстрат CYP3A4+ ингибитор помпы желчных солей	глибенкламид	↑ вероятность повышения трансаминаз. Потенциальный риск снижения гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано.
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	флуконазол, Амиодарон	Значительно ↑ концентрация бозентана. Сочетание потенциально противопоказано.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	рифампицин, фениитоин	Концентрация бозентана уменьшается на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена.
	Индукторы CYP2C9	ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Концентрация симвастатина ↓ на 50%. Эффект вероятен при назначении аторвастатина. Необходим контроль за уровнем холестерина.
	Индукторы CYP2C9	варфарин	↑ метаболизм варфарина, вызывает потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии необходим контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется.
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	гормональные контрацептивы	↓ концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается.
Мацитентан	Мощный ингибитор CYP3A4	кетоконазол	Соблюдать осторожность в связи с повышением экспозиции мацитентана в плазме крови.
	Мощный индуктор изофермента CYP3A4	рифампицин	↓ эффективности мацитентана
Силденафил	Субстрат CYP3A4	бозентан	Концентрация силденафила ↓ на 50%, концентрация бозентана ↑ на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться.
	Субстрат CYP3A4	ингибиторы ГМГКоА-редуктазы	Может ↑ концентрация симвастатина/аторвастатина. Возможно ↑ риска рабдомиолиза. Концентрация силденафила может ↑.
	Субстрат CYP3A4	ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир, саквинавир значительно ↑ концентрацию силденафила. Требуется коррекция дозы последнего.
	Индуктор CYP3A4	Фениитоин	Концентрация силденафила может снижаться.
	Субстрат CYP3A4	эритромицин	↑ концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	кетоконазол	↑ концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	циметидин	↑ концентрация силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего.
	цГМФ	нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано.
Тадалафил	Субстрат CYP3A4	ингибиторы протеаз (ритонавир, саквинавир)	Ритонавир, саквинавир значительно ↑ концентрацию тадалафила. Требуется коррекция дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	эритромицин	↑ концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	итраконазол	↑ концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Субстрат CYP3A4	кетоконазол	↑ концентрация силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего.
	Мощный индуктор изофермента CYP3A4	рифампицин	↓ концентрации тадалафила
Риоцигуат	цГМФ	нитраты, донаторы NO (амилнитрит)	Противопоказано совместное назначение: в РКИ показано снижение артериального давления при сочетании риоцигуата с силденафилом или варденафилом
	Сильный ингибитор CYP3A4 и P-gp	кетоконазол, итраконазол	↑ на 150% (диапазон до 370%) средней АУС риоцигуата и ↑ C <sub>max</sub> на 46%. Период полувыведения увеличился с 7,3 до 9,2 часов, а общий клиренс риоцигуата ↓ с 6,1 до 2,4 л/ч.
	Сильный ингибитор множественных метаболических путей с участием изоферментов цитохрома и P-gp/BCR	ритонавир	Не рекомендуется совместное применение
	Ингибиторы CYP1A1	эрлотиниб, gefитиниб	Применять с осторожностью: усиление эффекта риоцигуата, особенно у курящих пациентов

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Риоцигуат	Сильные индукторы CYP3A4	фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, препараты, содержащие зверобой продырявленный	↓ концентрации риоцигуата в плазме крови
	Субстрат CYP3A4	циклоспорин А	Соблюдать осторожность при совместном назначении
	—	препараты ↑ рН желудочно-кишечного тракта	↓ биодоступности: растворимость риоцигуата при нейтральной рН по сравнению с кислой средой

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

Таблица 7.17. ЛАГ-специфические препараты, зарегистрированные в странах Евразийского содружества [9]\*

Table 7.17. PAH-specific drugs registered in the Eurasian countries [9]\*

Лекарственный препарат	Форма	Дозировки	Страна	Показания к применению	ФК (ВОЗ)
Бозентан	Табл.	62,5 мг 125 мг	Беларусь, Казахстан, Россия	Лёгочная артериальная гипертензия	II-IV
Амбризентан	Табл.	5 мг 10 мг	Россия, Казахстан	Лёгочная артериальная гипертензия	II-IV
Мацитентан	Табл.	10 мг	Россия	Лёгочная артериальная гипертензия	II-III
Илопрост	Ингал.	10 мкг/мл	Россия	– идиопатическая (первичная)/ семейная ЛАГ, – ЛАГ, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; – ЛГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболии лёгочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения	III-IV
Илопрост	Ингал.	10 мкг/мл	Казахстан	лечение первичной ЛГ у взрослых пациентов для улучшения переносимости физической нагрузки и симптомов	III
Селексипаг	Табл.	200 мкг 800 мкг	Россия	Лёгочная артериальная гипертензия	–
Риоцигуат	Табл.	0,5 мг 1,0 мг 1,5 мг 2,0 мг 2,5 мг	Беларусь, Россия, Казахстан	ХТЭЛГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок, при: – неоперабельной ХТЭЛГ, – персистирующей или рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения. ЛАГ Для лечения взрослых пациентов с целью увеличения переносимости физических нагрузок: – в монотерапии, – в комбинированной терапии с АРЭ	II-III
Силденафил	Табл.	20 мг	Армения, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Россия, Узбекистан	ЛАГ с целью улучшения толерантности к физической нагрузке	II-III
Тадалафил	Табл.	20 мг	Россия	ЛАГ с целью повышения толерантности к физическим нагрузкам	II-III

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted.

Таблица 7.18. Рекомендации по предсердной септостомии и трансплантации [9]\*

Table 7.18. Recommendations on atrial septostomy and transplantation [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Предсердную септостомию следует проводить в экспертных центрах с достаточным опытом проведения процедур [5,9,233,235,237].	IIa	B
Проведение предсердной септостомии следует рассмотреть у пациентов с ЛГ III-IV ФК (ВОЗ), частыми синкопе и/или рефрактерной к максимальной ЛАГ-специфической терапии правожелудочковой сердечной недостаточностью, а также при недоступности ЛАГ-специфической терапии [3,9,237].	IIa	C
Проведение предсердной септостомии не рекомендуется при давлении в правом предсердии выше 20 мм рт. ст. и сатурации O <sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом менее 90% [3,9,233,237].	III	C
Проведение билатеральной трансплантации лёгких или комплекса сердце-легкие следует рассмотреть у пациентов с ЛАГ и неоперабельной ХТЭЛГ при неэффективности комбинированной ЛАГ-специфической лекарственной терапии [2,5,9,22,238].	IIa	C
Пациентов ЛАГ с высоким риском, несмотря на прием комбинированной специфической терапии, следует направить к трансплантологу для решения вопроса о возможности включения в лист ожидания трансплантации билатеральной трансплантации лёгких или комплекса сердце-легкие [5,22,239].	IIa	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

Лечение ВПС с ЛГ включает хирургическую коррекцию (для операбельных пациентов) и медикаментозную терапию (для неоперабельных больных и в случае сохранения резидуальной ЛГ после операции) [2,14]. Общие меры и поддерживающая терапия при ЛГ, ассоциированной с ВПС, идентичны подходам к лечению ЛАГ. Особого внимания могут заслуживать эритроцитоз (рутинная флеботомия не рекомендуется, при гематокрите >65% следует обратить внимание на адекватную гидратацию), восстановление дефицита железа и профилактика воздушной эмболии при использовании венозного доступа [2,14,35,131,132,241].

Терапия специфическими легочными вазодилаторами показана пациентам с прекапиллярными формами ЛГ: ЛАГ

при ВПС и прекапиллярной ЛГ при сложных ВПС [2,14,251-254]. Накапливаются данные по так называемому «*treat-and-repair approach*» (хирургическая коррекция после курса ЛАГ-специфической терапии), однако доказательная база этого подхода пока недостаточна [14,251].

При анализе 59 клинических исследований (из них 14 РКИ) по терапии одобренными в РФ специфическими легочными вазодилаторами показано, что наиболее аргументированно может применяться бозентан, особенно при синдроме Эйзенменгера (РКИ BREATHE-5 [253]), однако и другие препараты (амбризентан, мацитентан, силденафил, ингаляционный илопрост, риоцигуат и селексипаг) имеют доказательную базу при «простых» и

**Таблица 8.1. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС [9]\***

**Table 8.1. Recommendations for the diagnosis of PH associated with CHD [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам с ЛГ, ассоциированной с ВПС, рекомендуется обследование по стандартному диагностическому алгоритму ЛГ с обязательным использованием современных визуализирующих методов (КТ, МРТ) и КПОС [2,14,35,127,240-250].	I	C
Пациентам с ЛГ при ВПС рекомендуется пульсоксиметрия отдельно на руках и ногах в покое и при физической нагрузке [2,14,35,245].	I	C
Пациентам с ЛГ при ВПС оценку гемодинамики, включая отношение лёгочного кровотока к системному (Qp/Qs), рекомендуется проводить только с помощью прямого или непрямого метода Фика [2,14,35,127,248,250].	I	C
Взрослым пациентам с ЛАГ при ВПС проведение теста на вазореактивность не рекомендуется [2,14,240,243,250].	III	C
Пациентам с ЛАГ при ВПС и отношением Qp/Qs >1,5:1 радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция рекомендуется при индексе ЛСС < 4 ЕД Вуда × м <sup>2</sup> [14,35,132,243].	I	C
Пациентам с ЛАГ при ВПС и отношением Qp/Qs >1,5:1 при индексе ЛСС 4-8 ЕД Вуда × м <sup>2</sup> возможность радикальной хирургической/эндоваскулярной коррекции с сохранением фенестрации межпредсердной перегородки рекомендуется рассмотреть индивидуально в зависимости от других клинических и гемодинамических показателей [5,14,35,132].	IIa	C
Пациентам с ЛАГ при ВПС и индексом ЛСС >8 ЕД Вуда × м <sup>2</sup> , при синдроме Эйзенменгера и «малых/сопутствующих дефектах с ЛАГ» радикальная хирургическая/эндоваскулярная коррекция противопоказана [2,5,14,35,131,132].	III	C
Пациентам с претрикуспидальными ВПС и индексом ЛСС >8 ЕД Вуда × м <sup>2</sup> рекомендуется рассмотреть возможность короткого (несколько месяцев) курса ЛАГ-специфической терапии с последующей повторной оценкой операбельности [2,35,251].	IIb	C
Пациентам с синдромом Эйзенменгера рутинная флеботомия для снижения повышенного гематокрита не рекомендуется [2,14,35].	III	C
Пациентам с синдромом Эйзенменгера при использовании венозного доступа рекомендуется тщательная профилактика эмболий [2,14,35].	I	C
Терапия специфическими легочными вазодилаторами рекомендуется следующим пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС: 1) с синдромом Эйзенменгера; 2) с резидуальной ЛАГ после радикальной бивентрикулярной коррекции ВПС; 3) с ЛАГ при малых/сопутствующих дефектах; 4) после операции Фонтена и двунаправленного cavoпюльмонального анастомоза без дополнительных источников лёгочного кровотока при отсутствии дисфункции системного желудочка и при наличии лёгочной сосудистой болезни (средний транспюльмональный градиент >6 мм рт. ст. и индекс ЛСС >3 ЕД Вуда × м <sup>2</sup> ) и/или недостаточности кровообращения [2,14,35, 131,132, 243,252,253].	I IIa IIb	B C
Пациентам с синдромом Эйзенменгера для улучшения физической работоспособности и гемодинамических показателей рекомендуется бозентан [2,14,253,254].	I	B
Пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС рекомендуются другие специфические легочные вазодилаторы (амбризентан, мацитентан, силденафил, риоцигуат, ингаляционный илопрост и селексипаг) [2,12,252,254].	IIa	C
Пациентам с прекапиллярной ЛГ при ВПС рекомендуется комбинированная (начальная и последовательная) терапия специфическими легочными вазодилаторами [2,14,254].	IIa	C
При отсутствии клинически значимого кровохарканья у больных ЛАГ при ВПС может рассматриваться назначение оральных антикоагулянтов при наличии тромбозов или явлений правожелудочковой СН [2,5,14,176].	IIb	C
Назначение БКК не рекомендуется больным с синдромом Эйзенменгера [2,5,14,22].	III	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

«сложных» ВПС с прекапиллярной ЛГ [14,35,252,254]. При этом в инструкциях по применению показания «ЛАГ, ассоциированная с ВПС и синдромом Эйзенменгера», или «ЛАГ, ассоциированная с корригированными простыми ВПС» обозначены для трех (бозентан, мацитант и селексипаг) из 7 зарегистрированных в РФ специфических лёгочных вазодилататоров [254].

Показания к радикальной хирургической/ эндоваскулярной коррекции и к некоторым видам паллиативных эндоваскулярных операций (эмболизации лёгочных коллатеральных артерий при кровохарканье, стентированию ствола левой коронарной артерии при ишемии миокарда и др.) подробно рассмотрены в Евразийских рекомендациях по диагностике и лечению ЛГ, ассоциированной с ВПС у взрослых – 2021 [14]

### 8.1.2. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани

Распространенность ЛАГ среди пациентов с ССД – аутоиммунным СЗСТ неизвестной этиологии, составляет 6,4% (95%

ДИ: 5–8,3%), а общая заболеваемость 18,2 случая на 1000 пациенто-лет (95% ДИ: 12–27,4), по данным метаанализа [255]. ЛАГ при других СЗСТ встречается довольно редко: более 70% всех пациентов с ЛАГ-СЗСТ приходится на случаи ССД [256-259].

У больных СЗСТ можно выявить различные формы ЛГ – ЛАГ (группа I); ЛГ, обусловленную заболеванием лёгких и/или гипоксемией; посткапиллярную ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца (систолическая/диастолическая дисфункция); ЛВОБ; ХТЭЛГ у пациентов с антифосфолипидным синдромом, в том числе после перенесенной ТЭЛА (табл. 8.2.) [260].

Программы скрининга ЛАГ при ССД доказали возможность выявления заболевания при менее выраженных гемодинамических нарушениях с достижением лучшей выживаемости пациентов [139,256,257]. В алгоритмы включались комбинации клинических признаков, иммунологических маркеров, ЭхоКГ, функциональных лёгочных тестов (ФЖЭЛ и DLCO) и NT-proBNP для отбора пациентов с ССД для КПОС (DETECT) [142,260].

Таблица 8.2. Рекомендации по диагностике ассоциированных форм ЛАГ (группа I) [9]\*

Table 8.2. Recommendations for the diagnosis of associated forms of PAH (group I) [9]\*

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется направлять в экспертный центр ЛГ скринированных пациентов с ССД, др. СЗСТ при наличии факторов риска ЛАГ, средней и высокой вероятности ЛГ по данным эхокардиографии [2,9,22].	I	A
Рекомендуется обследование пациентов с ЛГ при СЗСТ по стандартному диагностическому алгоритму пациентов с ЛГ с исключением наиболее частых причин ЛГ – патология лёгких и/или гипоксемия и заболевания левых отделов сердца [2,9,22].	I	B
Рекомендуется ежегодный ЭхоКГ-скрининг у пациентов с ССД при наличии ЛАГ-ассоциированного фенотипа (синдром Рейно более 12 лет, наличие телеангиэктазий, положительных антицентромерных антител, повышение уровня мочевой кислоты >340 мкмоль/л, отсутствие антител к топоизомеразе-1) [2,5,261,262].	I	B
Рекомендуется использовать оценку уровня мочевой кислоты в качестве дополнительного диагностического и прогностического маркера ЛАГ у пациентов с ССД [263-265].	I	B
Рекомендуется проведение КПОС во всех случаях подозрения на ассоциированную ЛАГ-СЗСТ [2,5,9,22].	I	C
Не рекомендуется проведение теста на вазореактивность при КПОС пациентам с ассоциированной ЛАГ-СЗСТ [2,5,9,22].	III	C
Рекомендуется наблюдение пациентов с СЗСТ и ЛГ, обусловленной ИЗЛ или заболеваниями левого желудочка, многопрофильной группой специалистов, включая кардиолога, пульмонолога, ревматолога и др. [2,5,9,22].	I	A
Рекомендуется проведение эхокардиографии у пациентов с симптомами ЛГ при наличии патологии печени или портальной гипертензии и у всех кандидатов на трансплантацию печени [2,5,9,22,266].	I	C
Не рекомендуется проведение эхокардиографии у бессимптомных пациентов с ВИЧ-инфекцией [2,5,9,22,267].	III	C
Пациентов с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА рекомендуется в срочном порядке направлять в экспертный центр ЛГ для верификации диагноза [2,5,9,22].	I	C
Пациентов с ЛАГ вследствие портальной гипертензии рекомендуется направлять в экспертные центры [3,9,22,266].	I	C
ЭхоКГ показана всем пациентам с ВИЧ с жалобами на одышку для исключения сердечно-сосудистых осложнений, в частности ЛАГ [3,9,22,267].	I	C
Скрининг с помощью ЭхоКГ не рекомендуется пациентам с ВИЧ при отсутствии симптомов ЛАГ [2,3,267].	III	C
Пациенты с подозрением на ЛВОБ/ ЛКГА должны наблюдаться в экспертных центрах из-за высокого риска отека лёгких при подборе ЛАГ-специфической терапии [2,3,5,9,22].	Ila	C
Для диагностики ЛВОБ/ ЛКГА рекомендуется оценивать клинические данные, проводить бронхоскопию и КТ лёгких [2,3,9,22].	I	C
У больных с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА выявление би-аллельной мутации EIF2AK4 указывает на наследуемую форму заболевания и не требует гистологической верификации [5,9,22].	I	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

Выявление ЛГ группы II и III в ходе динамического наблюдения у этих пациентов свидетельствуют о прогрессировании ИЗЛ и/или поражения левых отделов сердца, ухудшает прогноз, и требует, в первую очередь, оптимизации терапии ИЗЛ и/или поражения левых отделов сердца, поскольку рутинное назначение ЛАГ-специфических препаратов этим пациентам может привести к ухудшению [139].

ЛАГ-ассоциированный фенотип ССД можно установить при анализе анамнестических сведений (длительность синдрома Рейно более 12 лет до первых признаков ЛАГ), клинических (телеангиэктазии, лимитированное поражение кожи или его отсутствие) и лабораторных (гиперурикемия, наличие антицентромерных антител, отсутствие антител к топоизомеразе-1) показателей, связанных с развитием ЛАГ при ССД [270].

У пациентов с ССД гиперурикемия является маркером повреждения микрососудов, демонстрируя хорошую корреляцию

с уровнем креатинина в сыворотке и показателями гемодинамики [263]. Гиперурикемия является частым явлением при тканевой гипоксии: повышенный уровень мочевой кислоты – побочного продукта окисления пуринов, повышается при нарушении окислительного метаболизма и обнаруживается у пациентов с ЛАГ различной этиологии при доказанной корреляции с ФК по NYHA, смертностью и дистанцией 6МХ [264]. ЛАГ-специфическая терапия приводит к значительному снижению уровня мочевой кислоты в периферической крови [22,139].

Для решения вопроса о необходимости КПОС предложены алгоритмы ранней диагностики ЛАГ, ассоциированной с ССД: в исследовании PHAROS предлагается оценка данных спирометрии и DLCO: соотношение ФЖЕЛ/ DLCO  $\geq 1,6$ ; DLCO  $< 55\%$ ; расчетное давление в ПЖ  $> 35$  мм рт. ст. [2,265]. В исследовании DETECT для пациентов с лимитированной формой ССД в течение не менее 3 лет, диагностика основывалась на оценке

**Таблица 8.3. Рекомендации по лечению ассоциированных форм ЛАГ (группа I) [9]\***  
**Table 8.3. Recommendations for the treatment of associated forms of PAH (group I) [9]\***

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендовано у пациентов с ассоциированными формами ЛАГ (СЗСТ, резидуальная ЛАГ после коррекции простых системно-лёгочных шунтов) применять тот же алгоритм лечения, что и у пациентов с ИЛГ, НЛАГ, ЛАГ при приеме лекарств/токсинов [2,5,9,22].	I	C
Рекомендуется применять стратегию оценки риска с для оценки эффективности ЛАГ-специфической терапии у пациентов ассоциированной ЛАГ [2,5,9,22].	I	C
Не рекомендуется назначение иммуносупрессивной и противовоспалительной терапии для лечения ЛАГ у пациентов с ССД [129].	III	A
Не рекомендуется рутинное назначение оральных антикоагулянтов пациентам с ассоциированной ЛАГ (при отсутствии дополнительных показаний [139,175,268]).	III	B
У пациентов с портолёгочной гипертензией рекомендуется применять алгоритм для лечения пациентов с ЛАГ (группа I), учитывая тяжесть заболевания печени [2,5,9,22].	I	C
Для лечения пациентов с портоЛГ следует рассмотреть начальную ЛАГ-специфическую монотерапию с последующим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом основного заболевания и показаний к трансплантации печени [2,178,266].	IIa	C
Не рекомендуется назначение ЛАГ-специфической терапии пациентам с портальной гипертензией при повышении среднего ДЛА и сердечного выброса при нормальном ЛСС [2,178].	III	C
У пациентов с оптимальным гемодинамическим ответом на ЛАГ-специфическую терапию следует рассмотреть возможность трансплантации печени [2,5,22].	IIa	C
Не рекомендуется проводить трансплантацию печени пациентам с тяжелой портоЛГ [5,266].	III	C
Не рекомендуется рутинное назначение оральных антикоагулянтов пациентам с портоЛГ и ЛАГ-ВИЧ [2,5,9,22,176].	III	C
Рекомендовано назначение высокоактивной антиретровирусной терапии всем пациентам с ЛАГ-ВИЧ для улучшения прогноза [2,267,269].	I	A
Рекомендуется начальная монотерапия пациентам с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией с дальнейшим назначением, при необходимости, последовательной комбинированной терапии с учетом сопутствующих заболеваний и межлекарственных взаимодействий [2,210].	IIa	C
У пациентов ЛВОБ/ЛКГА возможно рассмотреть назначение ЛАГ-специфической терапии в индивидуальном порядке под контролем клинических симптомов и показателей газообмена, учитывая высокий риск развития отека лёгких [2,5,9,22].	IIb	C
Пациенты с ЛВОБ/ЛКГА должны наблюдаться в экспертных центрах с учетом высокого риска развития отека лёгких при назначении специфической терапии [5].	IIa	C
Рекомендуется направление пациентов с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА в центр трансплантологии для включения в лист ожидания трансплантации лёгких или комплекса сердце-легкие [2,5,9,22].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

соотношения ФЖЕЛ/DLCO, наличия телеангиэктазий, антицентромерных антител, уровня NT-proBNP и мочевой кислоты, учитывались такие данные, как отклонение электрической оси сердца вправо на ЭКГ, площадь ПП и скорость трикуспидальной регургитации по данным ЭхоКГ [142]. Отрицательная предсказательная ценность данного алгоритма составила 96%. Учитывая финансовые затраты и недоступность некоторых инструментальных методов (DLCO), связанные с необходимостью ежегодного обследования, выделение групп риска, обозначенных в рекомендации, представляется наиболее целесообразным. Изолированное снижение DLCO наблюдается как при ЛАГ, так и с начальным ИЗЛ, показано, что прогностическое значение данного метода уступает диагностическому [271].

При проведении ОФП у пациентов с ЛАГ-СЗСТ положительный тест выявляется менее, чем в 1% случаев, оценка вазореактивности при КПОС у данной категории пациентов не определяет выбор терапии в связи с отсутствием доказательств в пользу долгосрочной эффективности БКК у данной категории пациентов [139]. В большинстве случаев БКК применяют для терапии синдрома Рейно.

Пациенты с СЗСТ включались в РКИ по изучению всех ЛАГ-специфических препаратов (табл. 8.3.). Назначение специфической терапии больным с ЛАГ-ССД позволило увеличить трехлетнюю выживаемость пациентов с 45 до 56% [139,271]. РКИ по изучению эффективности/ безопасности ЛАГ-специфической терапии исключительно в группе пациентов с ЛАГ-СЗСТ до настоящего времени не проводились, как и РКИ, сравнивающих эффективность различных ЛАГ-специфических препаратов при назначении в виде монотерапии. Пациенты с СЗСТ в сравнении с ИЛГ более старшего возраста, часто имеют скелетно-мышечные проблемы и сопутствующую патологию, что ограничивает выполнение и интерпретацию нагрузочных проб [5,9,22,118]. У пациентов с ЛАГ-СЗСТ отмечался меньший прирост дистанции в 6МХ по сравнению с больными с ИЛГ. Поэтому результаты долгосрочных РКИ SERAPHIN и GRIPHON [116,207] по оценке комбинированной конечной точки заболеваемости/ смертности, представляют особый интерес в когорте пациентов с ЛАГ-СЗСТ. Следует иметь в виду неоднородность группы пациентов с ЛАГ-СЗСТ в РКИ. Течение заболевания, поражение лёгких и сердца, формирование ЛВОБ, сопутствующая терапия и осложнения могут существенно различаться между пациентами с системной красной волчанкой, ССД и другими СЗСТ. В большинстве РКИ патология лёгких исключалась на основании данных исследования функции внешнего дыхания, тогда как выполнение КТ органов грудной клетки требуется для выявления фиброза/эмфиземы лёгких. У пациентов с СЗСТ часто поражаются левые отделы сердца, что значительно ухудшает прогноз у пациентов с ЛГ при СЗСТ [2,139,256,257].

Выбор ЛАГ-специфических препаратов определяется на основании риска межлекарственных взаимодействий, наличия поражения печени (билиарный цирроз печени) и почек. Применение стартовой комбинированной и последовательной ЛАГ-специфической терапии при ЛАГ-СЗСТ продемонстрировало положительные эффекты, как и у пациентов с ИЛГ, в отношении уменьшения рисков неблагоприятных событий [2,139,217].

### **8.1.3. Порталёгочная гипертензия**

У 2-6% пациентов с портальной гипертензией при наличии/отсутствии поражения печени развивается портоЛГ (группа I), которую следует дифференцировать с гепатопульмональным синдромом. Последний развивается при заболеваниях печени, врождённых порто-системных шунтах и сопровождается дилатацией сосудов лёгких в ответ на гипоксемию при нормаль-

ном ЛСС [4,114,178]. Гепатопульмональный синдром может предшествовать или развиваться одновременно с портоЛГ [10,266]. Трансторакальная ЭхоКГ является методом выбора при подозрении на ЛГ; рекомендуется в качестве инструмента скрининга у пациентов, ожидающих трансплантацию печени (табл. 8.2.) [2].

Следует учитывать, что пациенты с портоЛГ не включались в РКИ по оценке эффективности/ безопасности ЛАГ-специфической терапии (табл. 8.3.). Пациентам с портоЛГ наиболее часто назначаются ИФДЭ-5. В неконтролируемом исследовании при КПОС у пациентов с портоЛГ отмечалось снижение ЛСС и срДЛА через 3 года лечения, что у одного из 11 пациентов позволило успешно выполнить трансплантацию печени [266,273]. При умеренных/тяжелых нарушениях функции печени рекомендуется избегать назначения гепатотоксичных препаратов, в частности APЭ [274]. В плацебо-контролируемом РКИ PORTICO у пациентов с портоЛГ (56% пациентов с алкогольным циррозом печени, 41% – вирусным гепатитом С) 12-недельная терапия мацитаном приводила к достоверному снижению ЛСС и срДЛА, повышению СИ при отсутствии существенной динамики ФК и случаев клинически значимого повышения уровня трансаминаз [192].

Данные о применении ингаляционных простаноидов ограничены единичными клиническими случаями. Наличие тромбоцитопении и высокого риска геморрагических осложнений требует осторожности применения этой группы препаратов. В РКИ PATENT-1 11 пациентов с портоЛГ получали терапию риоцигуатом 2,5 мг 3 раза в день, однако анализа эффективности/ безопасности лечения в этой подгруппе не проводилось [199]. Данные о применении агониста рецепторов ПЦ селексипага у пациентов с портоЛГ пока отсутствуют.

Трансплантацию печени следует рассматривать в индивидуальном порядке у пациентов с портоЛГ, достигающих близкой к нормальной величине ЛСС [2,178,266].

Развитие ЛАГ сопряжено с высоким риском смертности у пациентов после трансплантации печени по причине тяжелой печеночной патологии: при срДЛА  $\geq 50$  мм рт. ст. отмечалась 100% периоперационная смертность, при срДЛА 35–50 мм рт. ст. и ЛСС  $>3$  ЕД Вуда – 50% [2,5,22]. Международное общество трансплантологов в качестве абсолютных противопоказаний к трансплантации печени предложило гемодинамические критерии, которые нуждаются в дальнейшей валидации: срДЛА  $\geq 35$  мм рт. ст. и ЛСС  $>5$  ЕД Вуда у пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию [247]. После успешной трансплантации решение о деэскалации или отмене терапии принимается на индивидуальной основе [2].

Пациенты с портоЛГ имеют высокий риск кровотечения, вследствие нарушенного синтеза факторов свертывания и неконтролируемой гипокоагуляции на фоне приема антикоагулянтов, наличием варикозно расширенных вен пищевода и геморроидальных вен [4,10,22,178]. Антикоагулянтная терапия может обсуждаться при наличии жизнеугрожающих состояниях, например, острой ТЭЛА [2].

### **8.1.4. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией**

Применение высокоактивной антиретровирусной терапии и достижения в лечении оппортунистических инфекций способствовали увеличению продолжительности жизни пациентов с ВИЧ [2,15,269].

В спектре сердечно-сосудистых осложнений ЛАГ развивается лишь у 0,5% пациентов с ВИЧ-инфекцией и является независимым фактором риска смертности. За счет применения ЛАГ-специфической терапии удалось улучшить клинические

исходы с достижением трехлетней выживаемости 72–84% [5,9,10]. Патогенез ЛАГ-ВИЧ требует изучения: в воспалительных инфильтратах лёгких вирус не обнаруживается, что указывает на роль факторов воспаления и роста в качестве триггеров лёгочной сосудистой болезни у предрасположенных пациентов ВИЧ [249]. При ЛАГ-ВИЧ не выявлено корреляции между тяжестью гемодинамических нарушений и стадией основного заболевания или выраженностью иммунодефицита, могут выявляться дополнительные факторы риска ЛАГ, такие как заболевание печени (хронический вирусный гепатит В или С) или воздействие лекарств/ токсинов [2,266,267].

Из-за его низкой распространенности ЛАГ при ВИЧ-инфекции ЭхоКГ-скрининг считается нерациональным у бессимптомных пациентов. ЭхоКГ следует проводить у пациентов с необъяснимой одышкой для выявления сердечно-сосудистых осложнений, связанных с ВИЧ, таких как миокардит, кардиомиопатия, ЛАГ [5,10]. Алгоритм диагностики при ЛАГ-ВИЧ соответствует общепринятому. КПОС обязательна для подтверждения прекапиллярного типа ЛГ [2,9,22].

В современных рекомендациях высокоактивная антиретровирусная терапия рекомендуется всем пациентам с ВИЧ вне зависимости от уровня CD4+ и вирусной нагрузки [2,15]. Применение высокоактивной антиретровирусной терапии не предупреждает развитие ЛАГ и не оказывает влияния на гемодинамические параметры. Анализ 509 случаев ЛАГ-ВИЧ за период 1987–2009гг. показал, что выживаемость была выше у пациентов, получающих антиретровирусную терапию (55% против 22%,  $p < 0,01$ ), у пациентов, получающих только ЛАГ-специфическую терапию (76% против 32%), при сочетании антиретровирусной и ЛАГ-специфической терапии (69% против 38%,  $p < 0,01$ ) [267].

Пациенты с ЛАГ-ВИЧ не включались в большинство РКИ. БКК не назначаются этой категории больных в связи с отсутствием вазореактивности [2,5]. Убедительные доказательства в пользу преимущества того или иного класса ЛАГ-специфических препаратов у пациентов с ЛАГ-ВИЧ не получены. Целесообразность использования комбинированной терапии основывается на данных регистров, полученных у пациентов с ИЛГ [9,39,210]. Следует принимать во внимание риск возникновения новых

**Таблица 8.4. Характерные диагностические признаки у пациентов с различными формами ЛГ [2]\***  
**Table 8.4. Characteristic diagnostic signs in patients with various forms of PH [2]\***

Диагностический метод	Результаты/признаки	Группа 1 (ЛАГ)	Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца)	Группа 3 (ЛГ вследствие заболеваний лёгких)	Группа 4 (ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий)
Клинические проявления	Клинические признаки	Пациенты разных возрастных групп, но преимущественно молодые женщины. Клиническая картина зависит от наличия ассоциированных заболеваний/ состояний и фенотипа	Преимущественно пациенты пожилого возраста, преобладание женского пола при СНсФВ. Анамнез заболевания и клинические данные, указывающие на ПЛОС	Преимущественно пациенты пожилого возраста, преобладание мужского пола. Анамнез заболевания и клинические данные, указывающие на заболевание лёгких. Часто курение в анамнезе	Пациенты разного возраста, с одинаковой встречаемостью у пациентов мужского и женского пола. ВТЭ в анамнезе (ХТЭЛГ может возникать и при отсутствии ВТЭ в анамнезе). Факторы риска ХТЭЛГ
	Потребность в кислороде при гипоксемии	Нечасто, за исключением состояний с низкой DLCO или веноартериальным шунтом	Нечасто	Обычно имеется; часто выраженная гипоксемия при тяжелой ЛГ	Нечасто; встречается в тяжелых случаях с преимущественно дистальными поражениями лёгочной артерии
Рентгенография органов грудной клетки		↑ размера ПП/ПЖ/ЛА. Диффузное обеднение периферического сосудистого рисунка	↑ размера ЛП/ЛЖ. Признаки венозного застоя в лёгких, интерстициального отека. Сочетание признаков венозной и артериальной ЛГ	Признаки паренхиматозного заболевания лёгких	↑ размера ПП/ПЖ/ЛА ↓ количества и размера периферических сосудов, зоны локальной олигемии, деформация корней лёгких, зоны пневмофиброза как исход перенесенных инфарктов легкого

Исследование функции внешнего дыхания и анализ газового состава артериальной крови	Отклонения от нормы при спирометрии/исследовании ФВД	В норме или небольшие отклонения	В норме или небольшие отклонения	Отклонения от нормы, тяжесть которых зависит от основного заболевания лёгких	В норме или небольшие отклонения
	DLCO	Нормальная или снижение легкой/средней степени (низкое значение DLCO при ССД-ЛАГ, ЛВОБ и некоторых фенотипах ИЛГ)	Нормальная или со снижением легкой/средней степени, особенно при СНсФВ	Часто очень низкая (<45% от должного значения)	Нормальная или со снижением легкой/средней степени
	Газовый состав артериальной крови				
	PaO <sub>2</sub>	Нормальное или снижено	Нормальное или снижено	Снижено	Нормальное или снижено
	PaCO <sub>2</sub>	Снижено	Обычно в пределах нормы	Снижено, в пределах нормы или повышено	Нормальное или снижено
Эхокардиография		Признаки ЛГ (повышение СДЛА, увеличение ПП/ПЖ), диагностика ВПС (простые системно-легочные шунты)	Признаки патологии левых отделов сердца (СНнФВ, СНсФВ, клапанные пороки) и ЛГ (повышенное СДЛА, возможно увеличение размеров ПП/ПЖ)	Признаки ЛГ (увеличение СДЛА, размеров ПП/ПЖ)	Признаки ЛГ (увеличение СДЛА, размеров ПП/ПЖ)
Сцинтиграфия лёгких	Планарная – В/П ОФЭКТ	Норма или соответствие В/П дефектов	Норма или В/П соответствие	Норма или В/П соответствие	Несоответствие дефектов перфузии и вентиляции
КТ органов грудной клетки		Признаки ЛГ или ЛВОБ	Признаки патологии левых отделов сердца, застойных изменений в малом круге кровообращения, ЛГ	Признаки паренхиматозного заболевания лёгких, ЛГ	Дефекты внутрисосудистого наполнения, мозаичная перфузия, расширение бронхиальных артерий Признаки ЛГ
Кардиопульмональный нагрузочный тест (спирометрия)		Увеличение угла наклона VE/VCO <sub>2</sub> , Низкое PETCO <sub>2</sub> , со снижением во время физической нагрузки Отсутствует феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	Небольшое повышение наклона VE/ VCO <sub>2</sub> , Нормальное PETCO <sub>2</sub> , повышающееся во время физической нагрузки Феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	Небольшое повышение наклона VE/ VCO <sub>2</sub> , Нормальное PETCO <sub>2</sub> , с повышением во время физической нагрузки	Сильный наклон VE/VCO <sub>2</sub> , Низкое PETCO <sub>2</sub> , со снижением во время физической нагрузки Отсутствует феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции
Катетеризация правых отделов сердца		Прекапиллярная ЛГ	Изолированная посткапиллярная, либо комбинированная пост-/прекапиллярная ЛГ	Прекапиллярная ЛГ	Прекапиллярная ЛГ

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

состояний и заболеваний, которые могут существенно изменять как течение ВИЧ и ЛАГ, так и проводимую терапию с учетом межлекарственных взаимодействий. Развитие ХОБЛ при ЛАГ-ВИЧ может способствовать развитию гипоксемии [22].

Применение неселективного АРЭ бозентана в проспективном открытом исследовании BREATHE-4 у 16 пациентов с ЛАГ-ВИЧ через 16 недель приводило к улучшению ФК (ВОЗ) и дистанции в 6МХ, увеличению СИ и снижению срдЛА при хорошей переносимости препарата [250]. С учетом потенциального взаимодействия с антиретровирусными препаратами требуется тщательный лабораторный мониторинг при назначении бозентана [2,9,22]. Единичные пациенты с ЛАГ-ВИЧ включались в РКИ ARIES-1/2, GRIPHON и SERAPHIN [22,116,189,207,271,275].

ИФДЭ-5 наиболее часто применяются для лечения пациентов с ЛАГ-ВИЧ, приводят к улучшению ФК и уменьшению срдЛА. Хотя при совместном приеме с ингибиторами протеаз установлено повышение концентрации силденафила в крови, в рутинной клинической практике не описано нежелательных явлений и системной гипотонии [267]. При ЛАГ-ВИЧ пока отсутствуют данные о применении стимулятора рГЦ риоцигуата, а также комбинированной терапии. Следует назначать ЛАГ-специфическую монотерапию на фоне антиретровирусных препаратов, в последующем под контролем профиля безопасности рекомендуется принятие индивидуальных решений о комбинированной терапии у пациентов с ЛАГ-ВИЧ, не достигших статуса низкого риска [2].

В комплексной терапии ЛАГ-ВИЧ оральные антикоагулянты обычно не применяются в связи с высоким риском кровотечений на фоне тромбоцитопении и сопутствующей патологии, а также вследствие межлекарственных взаимодействий [3,5,176]. При наличии жизнеугрожающих клинических ситуаций (острая ТЭЛА), высоком риске тромботических событий антикоагулянтная терапия может обсуждаться в индивидуальном порядке.

### **8.1.5. Лёгочная веноокклюзионная болезнь и лёгочный капиллярный гемангиоматоз**

ЛВОБ и ЛКГА – редкие формы ЛГ с характерным ремоделированием венул малого круга кровообращения [2,5,10,16,22]. Верификация диагноза нередко возможна только при выполнении аутопсии. Гистологическое исследование остается золотым стандартом для подтверждения диагноза ЛВОБ/ЛКГА, однако проведение биопсии лёгких не рекомендуется в связи с высоким риском осложнений [2,5]. В результате полногеномного генетического обследования 13 семей с ЛВОБ выявлены биаллельные мутации в гене EIF2AK4, установлен аутосомно-рецессивный тип наследования, что позволяет у пациентов с семейными формами подтвердить диагноз ЛВОБ/ЛКГА без проведения биопсии [2,5,22,143]. Наряду с генетической предрасположенностью ФР ЛВОБ/ЛКГА являются применение алкилирующих цитостатиков, органических растворителей и, возможно, лучевая терапия [22,27]. При СЗСТ и ВИЧ-инфекции может наблюдаться морфологический тип ЛВОБ/ЛКГА, что приводит к осложнениям ЛАГ-специфической терапии у таких пациентов [40,275,276].

Для диагностики ЛВОБ/ЛКГА применяется сочетание клинических и рентгенологических данных, резкое снижение (<50%) DLCO на фоне отсутствия существенных нарушений механики дыхания и лёгочных объёмов, генетического тестирования для подтверждения ЛАГ с вовлечением лёгочных венул/капилляров [3,5,93]. Рентгенография лёгких позволяет выявить линии Керли, увеличение лимфатических узлов средостения и интерстициальную инфильтрацию в дополнение к другим призна-

кам ЛГ [10]. КТ органов грудной клетки является основным методом неинвазивной диагностики ЛВОБ, выявляющим триаду характерных признаков: центрлобулярный симптом «матового стекла», утолщение междольковых перегородок, увеличение лимфатических узлов средостения [2,5,277].

ЛВОБ/ЛКГА может сопровождаться альвеолярными кровотечениями, поэтому в бронхоальвеолярном лаваже часто присутствует высокий процент сидерофагов [3,4]. Несмотря на локализацию патологического процесса в лёгочных венулах и капиллярах, ДЗЛА у пациентов часто бывает ниже 15 мм рт. ст. Проведение вазореактивного теста при подозрении на ЛВОБ не рекомендуется в связи с риском отека лёгких. При назначении длительной ЛАГ-специфической терапии следует учитывать высокую вероятность развития отека лёгких [22].

### **8.2. Группа I – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца**

ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа II) – наиболее частая форма ЛГ (до 80% всех случаев) [2,18], развивающаяся за счёт повышения давления в ЛП и нарушения оттока из лёгочных вен. Давление в ЛП может увеличиваться одновременно с давлением наполнения ЛЖ при ХСН со сниженной или сохранной ФВ ЛЖ, при пороках митрального (чаще митральном стенозе) или аортального клапанов, при врожденной/приобретенной обструкции путей притока/оттока левых камер сердца, кардиомиопатиях; редкими причинами ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца служат стенозы лёгочных вен (врождённые или приобретённые – после повторных радиочастотных абляций устьев лёгочных вен у пациентов с фибрилляцией предсердий) [17,18,30,278-280,291].

ЛГ группы II является посткапиллярной и характеризуется средним ДЛА >20 мм рт. ст. при ДЗЛА (суррогат среднего давления в ЛП) >15 мм рт. ст. В начале заболевания имеет место изолированная посткапиллярная ЛГ, возникающая вследствие простой пассивной передачи давления из лёгочных вен в лёгочную артерию при нормальном ЛСС ( $\leq 2$  ЕД Вуда); морфологические изменения сосудов МКК при этом ограничиваются посткапиллярным руслом (расширение и утолщение стенок лёгочных вен). В случае длительного существования изолированной посткапиллярной ЛГ присоединяется ремоделирование прекапиллярных сосудов (артериол) с повышением ЛСС >2 ЕД Вуда и формированием комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ; последняя может приводить к значимой перегрузке ПЖ и ПЖ СН [2,5,9,17,18,291]. Повышение ЛСС >5 ЕД Вуда свидетельствует о выраженном «прекапиллярном компоненте» и сопряжено с ухудшением прогноза хирургических вмешательств (коррекция клапанных пороков, трансплантация сердца, имплантация устройств вспомогательного кровообращения) и требует внимания специалистов в области ЛГ [2].

Хотя в соответствии с общепринятыми представлениями о патогенезе ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца и предполагается, что комбинированная пост/прекапиллярная форма развивается со временем на фоне изолированной, в последнее время появились данные, указывающие на возможность генетической предрасположенности к формированию «прекапиллярного» компонента посткапиллярной ЛГ [281].

Наиболее частой жалобой у пациентов с ЛГ группы II, как и при других формах ЛГ, является одышка при физической нагрузке. Для посткапиллярной ЛГ характерно наличие в анамнезе эпизодов ортопноэ и приступов пароксизмальной ночной одышки, что связано с усугублением застойных явлений в малом круге кровообращения при увеличении венозного возврата в положении лежа [290].

Дифференциально-диагностические признаки ЛГ группы II представлены в таблице 8.4. Пациентам с высокой вероятностью патологии левых отделов сердца как основной причины ЛГ, либо при наличии патологии левых отделов сердца с начальной ЛГ инвазивная оценка гемодинамики обычно не показана. КПОС при патологии левых отделов сердца рекомендуется в следующих случаях [2]: 1) при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ; 2) когда предполагается комбинированная пост/прекапиллярной ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом, а полученная при катетеризации информация может быть полезна для диагностики и выбора тактики лечения; 3) при подготовке к трансплантации сердца у пациентов с тяжелой СН (табл. 8.5.).

При проведении КПОС с целью дифференциального диагноза между пре- и посткапиллярной формами ЛГ следует помнить о необходимости отмены мочегонных препаратов перед исследованием, о возможности проведения пробы с водной нагрузкой в случае пограничных величин ДЗЛА (13-15 мм рт. ст.), особенно у получавших диуретики пациентов, либо при наличии ФР лёгочной гипертензии вследствие патологии левых отделов сердца [2,17,30]. Если полученная величина ДЗЛА > ДДЛА, очевидно имела место методическая ошибка при измерении ДЗЛА. В подобной ситуации рекомендуется оценить КДД ЛЖ [280].

Поскольку дифференциальный диагноз между тяжелой ЛГ у больных с СНсФВ и ИЛГ с коморбидностью может представлять большие трудности, пациентам с неясным диагнозом, особенно с преобладающим прекапиллярным компонентом

ЛГ (ЛСС >5 ЕД Вуда), следует направлять в экспертный центр ЛГ для уточнения диагноза и назначения терапии. При диагностике ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца важно учитывать клинические, ЭхоКГ и другие признаки заболевания, указанные в таблице 8.6.

Лечение ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца строится на оптимизации терапии основного заболевания [2,9,18,281,291]. Однако прогрессирующая правожелудочковая дисфункция, как самостоятельный фактор ухудшения прогноза [292], делает поддержание функции правых отделов сердца важной стратегической задачей [2]. Несмотря на то, что при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца имеется поражение лёгочного сосудистого эндотелия с повышением уровня ЭТ-1 и нарушением NO-зависимой лёгочной вазодилатации [10], данные о применении специфических лёгочных вазодилататоров ограничены и противоречивы: при положительном результате небольшого числа краткосрочных и малых по мощности исследований [293-295] большая часть РКИ не подтвердила их эффективности и даже продемонстрировала потенциальный вред. Рассмотрим РКИ при ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, в дизайн которых входила КПОС (позволяющая подтвердить наличие ЛГ и дифференцировать изолированную и комбинированную посткапиллярную ЛГ).

Пациенты с СН с сохранной фракцией выброса ЛЖ (СНсФВ) нуждаются в оптимизации лечения основного заболевания в соответствии с рекомендациями [2,81,281]. Снизить наполнение левых отделов сердца и улучшить легочную гемодинамику в известной мере позволяют диуретическая терапия, контроль

**Таблица 8.5. Рекомендации по диагностике и лечению пациентов с ЛГ группы II [9]\***  
**Table 8.5. Recommendations for the diagnosis and treatment of patients with PH group II [9]\***

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
У больных ЛГ с патологией левых отделов сердца рекомендуется исключать сопутствующую патологию в качестве возможной причины ЛГ (ХОБЛ, синдром обструктивного апноэ сна, ХТЭЛГ) [2,9,30].	I	A
Пациентам с заболеваниями левых отделов сердца рекомендуется оптимизировать терапию основного заболевания перед оценкой ЛГ [2,9,22,281].	I	A
При подозрении на ЛГ у пациентов с заболеваниями левых отделов сердца рекомендуется КПОС, если это целесообразно для определения стратегии лечения [2,17,22].	I	C
Больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в экспертные центры по проблеме ЛГ [2,5,9,17,22,30].	I	C
Пациентам с тяжелой трикуспидальной регургитацией на фоне патологии левых отделов сердца перед коррекцией клапанной патологии рекомендуется проведение КПОС [2,22,282].	I	C
Рекомендуется тщательное наблюдение за пациентами с ЛГ и множественными факторами риска патологии левых отделов сердца, имеющими нормальное ДЗЛА в покое, но патологический ответ ДЗЛА на физическую или волемическую нагрузку и получающими ЛАГ-специфическую терапию [2,22].	I	C
У пациентов с ЛГ, пограничным ДЗЛА (13-15 мм рт. ст.) и признаками СНсФВ могут быть рассмотрены дополнительные тесты с физической или волемической нагрузкой для выявления посткапиллярной ЛГ [2,22,283,284].	IIb	C
При ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца ЛАГ-специфическая терапия не рекомендуется [2].	III	A
Пациентам с комбинированной посткапиллярной ЛГ с выраженным прекапиллярным компонентом (ЛСС >5 ЕД Вуда) рекомендуется индивидуальный подход к лечению [2].	I	C

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

АД и, по некоторым данным, имплантация в межпредсердную перегородку устройств для артериовенозного сброса [2,81,281,296].

В одноцентровом плацебо-контролируемом РКИ Guazzi и соавт., 2011 г. у пациентов с преимущественно комбинированной посткапиллярной ЛГ при СНсФВ ИФДЭ-5 силденафил улучшал гемодинамику, функцию ПЖ и качество жизни [2,297]. ИФДЭ-5 показали улучшение переносимости физической нагрузки, ФК и VNP (при большей частоте отмены из-за НЯ) у 226 пациентов с комбинированной посткапиллярной ЛГ при СНсФВ из регистра COMPERA [298]. При этом в одноцентровом плацебо-контролируемом РКИ Hoendermis и соавт., 2015 при СНсФВ и преимущественно изолированной посткапиллярной ЛГ силденафил не продемонстрировал эффективности [299].

В мультицентровых плацебо-контролируемых РКИ Koller и соавт., 2017 г. (пациенты с СНсФВ) и MELODY, 2018 г. (пациенты с комбинированной посткапиллярной ЛГ при СНсФВ) АРЭ бозентан и мацитентан не показали эффективности, приведя к большому числу НЯ (в частности, к задержке жидкости) [285,286].

В мультицентровом плацебо-контролируемом РКИ IIb фазы DYNAMIC, 2022 у пациентов с СНсФВ (часть – с изолированной, часть – с комбинированной посткапиллярной ЛГ) стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат продемонстрировал увеличение СВ (первичная конечная точка), снижение ЛСС и

транспульмонального градиента при отсутствии влияния на ФК, дистанцию в 6МХ, NT-proBNP и качество жизни [300].

Пациенты с сердечной недостаточностью и низкой фракцией выброса (СНнФВ) нуждаются в оптимизации медикаментозного лечения основного заболевания и, по показаниям – в имплантации ресинхронизирующих и устройств вспомогательного кровообращения [2,81,281,301].

В плацебо-контролируемом РКИ IIb фазы LERNT, 2013 г. при СНнФВ и ЛГ (пациенты с изолированной и комбинированной посткапиллярной ЛГ не анализировались отдельно) стимулятор рГЦ риоцигуат продемонстрировал отсутствие динамики срДЛА (первичная конечная точка) на фоне улучшения некоторых других гемодинамических показателей и хорошей переносимости [302].

При первичной (приобретенной и врожденной) патологии клапанов сердца хирургическая или интервенционная коррекция в большинстве случаев позволяет устранить ЛГ, значимая же резидуальная ЛГ после оперативного лечения сопряжена с ухудшением прогноза [2,22,303,304].

Вторичная митральная недостаточность может усугублять ЛГ при СНнФВ и СНсФВ. Уменьшение степени митральной недостаточности у пациентов с СНнФВ само по себе играет решающую роль, приводя к снижению срДЛА, ДЗЛА и повышению СИ [305,306].

Таблица 8.6. Вероятность наличия ЛГ при патологии левых отделов сердца [2]\*

Table 8.6. Probability of the presence of PH in pathology of the left heart [2]\*

Данные	Маловероятно	Промежуточная вероятность	Вероятно
Возраст	<60 лет	60–70 лет	>70 лет
Ожирение, АГ, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе/сахарный диабет	отсутствуют	1–2	>2
Наличие заболеваний левых отделов сердца	нет	да	да
Вмешательства на сердце в анамнезе	нет	нет	да
Фибрилляция предсердий	отсутствует	пароксизмальная	постоянная/персистирующая
Структурные заболевания сердца	нет	нет	присутствуют
ЭКГ	в норме или признаки перегрузки ПЖ	умеренная ГЛЖ	БЛНПГ или ГЛЖ
ЭхоКГ	– отсутствие дилатации ЛП – E/e' <13	– отсутствие дилатации ЛП – начальная диастолическая дисфункция миокарда ЛЖ (нарушение расслабления миокарда)	– дилатация ЛП – индекс объема ЛП >34 мл/м <sup>2</sup> – ГЛЖ – выраженные нарушения диастолической функции ЛЖ (рестриктивный тип трансмитрального потока)
СВЭМ	– высокий VE/VCO <sub>2</sub> – отсутствует феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	– повышенный VE/VCO <sub>2</sub> – феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции	– умеренно повышенный VE/VCO <sub>2</sub> – феномен нагрузочной осцилляторной вентиляции
MPT сердца	– отсутствие патологии левых отделов сердца	–	– ГЛЖ – дилатация ЛП (деформация или отношение ЛП/ПП >1)

Примечание: \* адаптировано. БППГ – блокада правой ножки пучка Гиса, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек.

Note: \* adapted. RBBB – right bundle branch block, LVH – hypertrophy of the left ventricle, LA – left atrium, RV – right ventricle.

Многоцентровое плацебо-контролируемое РКИ SIOVAC выявило клиническое ухудшение при приеме силденафила пациентами с резидуальной ЛГ после протезирования или пластики клапанов сердца; возможной причиной авторы считают неспособность левых отделов сердца пожилых пациентов с длительным анамнезом заболевания и сохраняющейся в большинстве случаев фибрилляции предсердий приспособиться к повышению лёгочного кровотока [287]. Однако больные с изолированной и комбинированной посткапиллярной ЛГ в РКИ отдельно не анализировались.

Резюмируя результаты РКИ, следует подчеркнуть противоречие данных об эффективности ИФДЭ-5 у пациентов с посткапиллярной ЛГ при СНсФВ и недостаток данных об эффективности ИФДЭ-5 у пациентов с комбинированной посткапиллярной ЛГ. Назначение ИФДЭ-5 при изолированной посткапиллярной и других формах ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца (помимо комбинированной посткапиллярной при СНсФВ), а также других групп специфических лёгочных вазодилататоров по данным РКИ сопровождалось клиническим ухудшением.

### **8.1.3. Группа III – ЛГ вследствие патологии лёгких и/или гипоксемии**

ЛГ часто наблюдается у пациентов с ХОБЛ и/или эмфиземой, ИЗЛ, комбинацией лёгочного фиброза и эмфиземы и синдромом ожирения-альвеолярной гиповентиляции, однако при нарушениях дыхания во время сна встречается редко при отсутствии сопутствующей патологии – ХОБЛ или дневной гиповентиляции [2,9,31,32]. ЛГ, вызванная гипоксией, развивается у 0,5% населения, проживающего на высокогорье (>2500 м), что связано с географическими и генетическими факторами [43,307,308].

На основании гемодинамической оценки ЛГ группы III классифицируется на нетяжелую или тяжелую формы. Ранее тяжелая ЛГ устанавливалась при срДЛА >35 мм рт. ст. или при сочетании срДЛА  $\geq$ 25 мм рт. ст. и СИ <2,5 л/мин/м<sup>2</sup> [5,12]. В настоящее время ЛСС >5 ЕД Вуда признано пороговым значением для прогнозирования неблагоприятных исходов при ЛГ у пациентов с ХОБЛ и ИЗЛ [309]. Развитие тяжелой ЛГ при патологии лёгких и/или гипоксемии часто не зависит от показателей функции дыхания, и как правило, сопровождается гипоксемией и/или гиперкапнией и значительным снижением DLCO (лёгочно-сосудистый фенотип) [2,31,32]. Важно отметить, что и нетяжелая ЛГ отрицательно влияет на симптомы и выживаемость пациентов и связана с увеличением частоты госпитализаций [310-312].

У пациентов с заболеваниями лёгких следует исключать все возможные причины развития ЛГ (заболевания сердца, перенесенную ТЭЛА и др.) [2,9]. Критерии дифференциального диагноза между группами ЛГ I и III представлены в таблице 8.7. При подозрении на ЛГ группы III следует учитывать клинические признаки и особенности течения заболевания (например, быстрое ухудшение после стабильного многолетнего течения, потребность в кислороде); ФВД, оценку DLCO и газового состава артериальной крови); наличие возможных факторов риска ЛАГ или ХТЭЛГ; уровень NT-proBNP; данные ЭКГ, ЭхоКГ, визуализации с помощью КТ с контрастным усилением или скантинграфии лёгких и, в отдельных случаях, МРТ для оценки необходимости проведения КПОС (табл. 8.7.).

СВЭМ применяется для оценки дыхательной или СН у пациентов с заболеваниями лёгких [2], хотя данные о клиническом использовании для выявления пациентов с ЛГ при заболеваниях лёгких ограничены.

Показания к КПОС при ЛГ группы III включают оценку показаний к хирургическому лечению (при рассмотрении вопроса о возможности проведения трансплантации лёгких и операции по уменьшению объёма лёгких), подозрение на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в клинических ситуациях, когда дополнительная информация поможет фенотипированию заболевания для выбора тактики лечения [12,314,315]. Предпочтительно проведение инвазивного обследования в экспертных центрах ЛГ при достижении клинически стабильного состояния в результате оптимизации лечения основного заболевания лёгких.

Подходы к лечению пациентов с ЛГ группы III основываются на оптимизации лечения основного заболевания лёгких, включая назначение кислородотерапии и неинвазивной вентиляции лёгких, при наличии показаний, а также участие в программах лёгочной реабилитации (табл. 8.8.) [9,22]. Имеются ограниченные и противоречивые данные о назначении ЛАГ-специфических препаратов пациентам с нетяжелой ЛГ, недостаточно доказательств и для применения препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, пациентам с ЛГ при ХОБЛ и ИЗЛ [2,5]. Пациенты с подозрением или подтвержденной тяжелой ЛГ должны быть направлены в центры ЛГ для принятия индивидуального решения. В настоящее время имеются данные об эффективности силденафила у пациентов с ИЗЛ и тяжелой ЛГ: показано улучшение выживаемости, функциональных лёгочных тестов, увеличение толерантности к физическим нагрузкам [315]. При назначении амбризентана пациентам с ИЗЛ с/без ЛГ были получены неблагоприятные сигналы о безопасности, связанные с повышенным риском клинического ухудшения [316]. Применение риоцигуата было связано с повышенным риском событий клинического ухудшения, включая риск смертности, у пациентов с ЛГ при идиопатических интерстициальных пневмониях [317].

#### **8.1.3.1. Высокогорная лёгочная гипертензия**

ВЛГ – клинический синдром, который развивается у лиц, постоянно/длительно проживающих на высотах >2500 м над уровнем моря и характеризуется повышением срДЛА  $\geq$ 30 мм рт. ст. и/или СДЛА  $\geq$ 50 мм рт. ст., измеренными на высоте проживания, гипертрофией и/или дилатацией ПЖ и отсутствием полицитемии (уровень гемоглобина для мужчин <210 г/л, для женщин <190 г/л), при исключении ЛГ на фоне хронических заболеваний органов дыхания или сердечно-сосудистых заболеваний [21]. Однако следует отметить, что в основе ЛГ у жителей высокогорья могут лежать и/или способствовать ей иные причины, помимо гипоксии [371]. Значительное повышение ДЛА может наблюдаться также у здоровых жителей низкогорья во время восхождения в горы, что может предрасполагать к развитию у них высокогорного отека лёгких.

Распространенность и факторы риска развития ВЛГ у постоянных жителей высокогорья остаются малоизученными. Недавно был проведен систематический обзор и метаанализ исследований по неинвазивной оценке рсДЛА с помощью доплероэхокардиографии у здоровых людей, проживающих на высокогорье [372]. В анализ были включены 12 исследований с 834 участниками. Согласно данному анализу на высотах от 3600 до 4300 м транстрикуспидальный градиент давления составил 25 мм рт. ст., что примерно на 7 мм рт. ст. выше значений жителей на уровне моря [372].

Недавнее поперечное исследование, проведенное среди 1129 тибетцев, проживающих на высоте 3200 м в провинции Сычуань, выявило общую распространенность ЛГ на уровне 6,2% [317]. Кроме того, данное исследование продемонстрировало более высокую частоту возникновения ЛГ у мужчин по

сравнению с женщинами (8,6% против 4,6%). Примечательно, что в исследовании независимыми факторами риска ЛГ явились метаболический синдром, пожилой возраст (>60 лет) и снижение насыщения крови кислородом ( $SpO_2$ ) [317].

На ранних стадиях ВЛГ протекает бессимптомно. Одышка при физической нагрузке является наиболее частым симптомом при прогрессировании заболевания или чрезмерных стрессовых воздействиях (перемещение на еще большую высоту, интенсивные физические нагрузки). В последующем присоединяются другие симптомы ЛГ [318]. В объективном статусе обращает на себя внимание диффузный теплый цианоз, в тяжёлых случаях появляется эпигастральная и прекардиальная пульсация, отмечается расширение границ сердца вправо, выслушивается акцент и расщепление II тона над ЛА, шум Грэхема Стилла. Диагностический алгоритм включает ЭКГ и рентгенологическое исследование лёгких. Спирометрия позволяет исключить нарушения вентиляции лёгких. ЭхоКГ – наиболее ценный метод диагностики ВЛГ, так как позволяет провести как неинвазивную оценку уровня ДЛА, так и изучить структуру и функцию ПЖ. Для подтверждения диагноза рекомендуется КПОС, которая выполняется только в экспертных центрах.

Наиболее эффективным и безопасным методом лечения ВЛГ является спуск больных на низкогорье [373-375]. В случае невозможности переезда больного на более низкие высоты для проживания методом выбора является *длительная оксигенотерапия (более 18 часов в сутки с обязательным охватом ночного периода)*.

Учитывая значительную роль гипоксии в патогенезе ВЛГ, смена места проживания на более низкие высоты может существенно улучшить и даже потенциально излечить пациентов. Показано двукратное снижение ДЛА у здоровых горцев через два года после переселения на малые высоты [319,374]. Аналогичным образом, у большинства временных жителей высокогорья симптомы ЛГ постепенно исчезают после возвращения на уровень моря [376].

Однако спуск на более низкие высоты по разным причинам может быть невозможным для жителей высокогорья, что требует применения фармакологической терапии. На сегодняшний день

ни один препарат не получил одобрения для терапии хронической ВЛГ. Обширный клинический опыт применения вазодилататоров у пациентов с ЛАГ позволяет предположить их потенциальную эффективность при лечении ВЛГ. Однако влияние лекарственной терапии на ЛГ у жителей высокогорья изучалось лишь в нескольких исследованиях. Максимальная длительность назначения препаратов в этих исследованиях составила от 2-3 недель до 3-6 месяцев [320,321,377]. Поэтому, основываясь на имеющихся данных, для лечения ВЛГ можно рекомендовать назначение БКК (дилтиазем, амлодипин) [321], ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (силденафил 75 мг в сутки) [320], ингибиторов карбоангидразы (ацетазолamid 250-500 мг в сутки) [377]. Диуретики и сердечные гликозиды используются при развитии правожелудочковой сердечной недостаточности и мерцательной аритмии. Отсутствуют данные о пользе использования антикоагулянтов (варфарин) при ВЛГ, тем не менее, возможно их использование при лечении ВЛГ, особенно при ПЖ СН (под контролем МНО 2-3).

Поскольку большинство горцев проживает в странах с ограниченными ресурсами, доступ к фармакологическим препаратам, одобренным в настоящее время для лечения ЛАГ, может быть ограничен их доступностью и стоимостью [378,379]. Поэтому перепрофилирование лекарственных препаратов, которые уже используются для лечения других заболеваний, может представлять собой еще один привлекательный подход [380,381].

Профилактика распространенных причин вторичной ЛГ имеет решающее значение для предотвращения ее развития у жителей высокогорья. Ранняя диагностика и своевременное лечение бактериальной ангины могут снизить риск ревматической лихорадки и впоследствии предотвратить ЛГ, возникающую в результате ревматической болезни сердца. Внедрение программ профилактического скрининга врождённых пороков сердца и ревмокардита с использованием эхокардиографии способствует раннему выявлению и лечению этих состояний. Основной целью лечения ЛГ на высокогорье является устранение основной причины посредством первичной терапии. До начала лечения следует приложить значительные усилия для диагностики основного состояния, ответственного за ЛГ в данном случае. Следовательно, осведомленность местных врачей о различных клинических формах ЛГ имеет решающее значение, позволяя учитывать все

**Таблица 8.7. Критерии дифференциального диагноза ЛАГ (группа I) с сопутствующим заболеванием лёгких или ЛГ вследствие заболеваний лёгких (группа III) [9]**

**Table 8.7. Criteria for the differential diagnosis of PAH (group I) with concomitant lung disease or PH due to lung diseases (group III) [9]**

Критерии в пользу ЛГ группы I (ЛАГ)	Параметр	Критерии в пользу ЛГ группы III (ЛГ вследствие патологии лёгких и/или гипоксемии)
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	КТ лёгких высокого разрешения	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 $CO/VO_2$		Нормальный наклон $CO/VO_2$
Снижение насыщения кислорода смешанной венозной крови		Насыщение кислорода смешанной венозной крови выше нижней границы
Нет изменений или снижение $PaCO_2$ во время физической нагрузки		Повышение $PaCO_2$ во время физической нагрузки

потенциальные причины посредством использования классических диагностических инструментов, таких как тщательный сбор анамнеза и физическое обследование, дополненное лабораторно-инструментальными методами исследования [371].

#### 8.1.4. Группа IV – ЛГ вследствие обструкции лёгочных артерий

ХТЭЛГ – редкое позднее осложнение ТЭЛА, характеризуется посттромбоэмболическим обструктивным ремоделированием ветвей ЛА в сочетании с вторичной дистальной васкулопатией сосудов малого круга кровообращения с формированием прекапиллярной ЛГ [5,7,8,9,45,49]. Считается, что заболеваемость ХТЭЛГ составляет 5-15 случаев на миллион населения в год, а распространенность 8-40 пациентов на миллион населения [2,5,87]. Частота ХТЭЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых двух лет после эпизода симптомной ТЭЛА [51,95].

Диагноз устанавливается при выявлении следующих критериев:

1. Критерии прекапиллярной ЛГ (срДЛА >20 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст. и ЛГС >2 ЕД Вуда).
2. Как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких или обструкция, как минимум, одной сегментарной ЛА по дан-

ным КТ-ангиопульмонографии или селективной ангиопульмонографии.

3. Проведение эффективной антикоагулянтной терапии в течение, как минимум, трех месяцев (для дифференциальной диагностики ХТЭЛГ от подострой ТЭЛА).

Диагноз ХТЭЛГ основывается на результатах обследования пациента с жалобами на одышку и/или снижение толерантности к физическим нагрузкам, проведенного спустя, как минимум, три месяца антикоагулянтной терапии в терапевтических дозах при выявлении критериев прекапиллярной ЛГ в сочетании с визуализацией посттромбоэмболического поражения ЛА по данным КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием и/или селективной ангиопульмонографией и/или наличия дефектов перфузии при перфузионной сцинтиграфии лёгких при отсутствии вентиляционных дефектов (табл. 8.9., рис. 3) [2,7,45,49]. При наличии посттромбоэмболических поражений ЛА по данным методов визуализации у пациентов без прекапиллярной ЛГ диагностируется ХТЭБЛ [45].

Клинические симптомы ХТЭЛГ неспецифичны, у четверти пациентов в анамнезе отсутствует указание на эпизод ТЭЛА [22,95]. Следует учитывать, что острая ТЭЛА у пациента может развиваться на фоне существующей ХТЭЛГ. Об этом могут сви-

**Таблица 8.8. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ вследствие патологии лёгких и/или гипоксемии (группа III) [9]\***  
**Table 8.8. Recommendations for the diagnosis and treatment of PH due to pulmonary pathology and/or hypoxemia (group III) [9]\***

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Рекомендуется оптимизировать лечение основного заболевания, включая гипоксемию, нарушения дыхания во время сна и/или альвеолярную гиповентиляцию, у всех пациентов с заболеваниями лёгких перед проведением обследования при подозрении на тяжёлую ЛГ [2,22].	I	C
Рекомендуется направление в экспертный центр пациентов с заболеваниями лёгких при подозрении на тяжёлую ЛГ с целью дообследования и выбора индивидуальной тактики ведения [2,9,22,27].	I	C
При подозрении на ЛГ у пациентов с заболеванием лёгких рекомендуется выполнение эхокардиографии в сочетании с анализом газового состава крови, исследованием функции внешнего дыхания, включая диффузионную способность лёгких, и данными КТ лёгких [5,9,22].	I	C
ЭхоКГ рекомендуется для неинвазивного скрининга при подозрении на наличие ЛГ у больных с патологией лёгких [5,9,22].	I	C
Рекомендуется проведение катетеризации правых отделов сердца при тяжёлых заболеваниях лёгких при подозрении на ЛАГ или ХТЭЛГ, а также в случае тяжёлой правожелудочковой сердечной недостаточности, при отборе кандидатов на трансплантацию лёгких и хирургическую редукцию лёгочного объёма [2,9,22].	I	C
Рекомендуется проведение чрезвенозной катетеризации сердца пациентам с заболеванием лёгких и подозрением на легочную гипертензию при необходимости определения стратегии лечения [2,5,27,314].	I	C
Рекомендуется оптимальное лечение основного заболевания лёгких, включая длительную оксигенотерапию, у пациентов с ЛГ вследствие заболеваний лёгких и хронической гипоксемией [2,5,3,9].	I	C
Рекомендуется индивидуальный подход к лечению пациентов с тяжёлой ЛГ вследствие заболеваний лёгких [2,5,22].	I	C
Рекомендуется рассмотреть назначение силденафила пациентам с тяжёлой ЛГ на фоне ИЗЛ [2,315].	IIa	C
Назначение ЛАГ-специфической терапии не рекомендуется пациентам с нетяжёлой ЛГ при заболеваниях лёгких [2,5,9,22].	III	C
Не рекомендуется назначение амбризентана пациентам с ЛГ вследствие ИЛФ [2,316].	III	B
Не рекомендуется назначение риоцигуата пациентам с ЛГ при идиопатической интерстициальной пневмонии [2,10,32,317].	III	B

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

детельствовать такие признаки, как повышение расчетной СДЛА >60 мм рт. ст. по данным ЭхоКГ и признаки ХТЭЛГ при КТ [49,94].

Сохранение жалоб на снижение толерантности к физическим нагрузкам, одышку через три месяца антикоагулянтной терапии после эпизода ТЭЛА, особенно при наличии факторов риска ХТЭЛГ (*антифосфолипидный синдром, истинная полицитемия, спленэктомия, гомозиготное носительство полиморфного варианта гена V фактора свертывания крови, высокодозовая заместительная гормональная терапия при гипотиреозе, наличие внутрисердечных устройств, воспалительные заболевания кишечника, активное онкологическое заболевание*) требует выполнения ЭхоКГ и оценки вероятности ЛГ [323]. При низкой вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ и наличии у симптомного пациента факторов риска ХТЭЛГ целесообразно выполнение СВЭМ для дифференциальной диагностики и отбора пациентов для дообследования [45,324-326].

КТ органов грудной клетки с внутривенным болюсным контрастированием является важным инструментом дифференциального диагноза и оценки операбельности пациентов с ХТЭЛГ [92,96,97,327,328]. Альтернативные методы визуализации перфузии, такие как построение перфузионных карт по данным двухэнергетической КТ или МРТ имеют диагностический потенциал, но ограниченную доступность. При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ следует исключать другие причины обструкции ЛА (саркома ЛА, эмболия опухолевыми клетками, паразитические (эхинококковые кисты), эмболии инородными телами, врожденные или приобретенные стенозы ЛА). КПОС и селективная ангиопульмонография должны выполняться в условиях экспертного центра для оценки операбельности пациента и определения тактики лечения [327-329].

В стратегии лечения пациентов с ХТЭЛГ ключевую роль играет мультимодальный подход с выбором в пользу хирургического лечения у всех технически операбельных пациентов. Лёгочная тромбэндартерэктомия (ЛЭЭ) – билатеральная эн-

дартерэктомия из ветвей ЛА, как основной метод лечения пациентов с ХТЭЛГ, проводится в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения [328,330-333]. Решение об операбельности больного принимается мультидисциплинарной командой (кардиолог/ пульмонолог - специалист по ЛГ, врач лучевой диагностики, сердечно-сосудистый хирург эндоваскулярный хирург) в экспертном центре ЛГ, обладающем достаточным опытом выполнения хирургического и интервенционного лечения [2,5,45,49]. В случае неоперабельности пациента решение должно приниматься, как минимум, двумя независимыми экспертными центрами. Критериями отбора пациентов для хирургического лечения служит доступность тромбов в стволе ЛА, долевых или сегментарных ЛА. Возраст пациента не является противопоказанием к оперативному лечению, так же, как и величина ЛСС и наличие дисфункции ПЖ. Смертность после ЛЭЭ в крупных европейских центрах составляет ≤3,5% [7,45,329]. Трехлетняя выживаемость пациентов после ЛЭЭ составляет 90% [45,87,326].

С учетом прекапиллярного характера ЛГ, наличием дистальной лёгочной васкулопатии при ХТЭЛГ обосновано применение ЛАГ-специфической терапии у неоперабельных пациентов [38,44,52,326,327]. При технической возможности проведения эндоваскулярного лечения пациентам проводятся сессии баллонной ангиопластики ЛА [285-287].

У многих пациентов с ХТЭЛГ применяются комбинированные подходы лечения – сочетание ЛЭЭ, эндоваскулярного и медикаментозного лечения, при этом выбор методов и их последовательности определяется анатомическим вариантом поражения ЛА, выраженностью гемодинамических нарушений, сопутствующей патологией [7,45,333-336]. У пациентов с ХТЭБЛ решение о необходимости оперативного лечения должно приниматься с тщательным анализом соотношения риск/польза [2,7,9,22,44,45,87].

Через 3-6 месяцев после ЛЭЭ необходимо контрольное об-

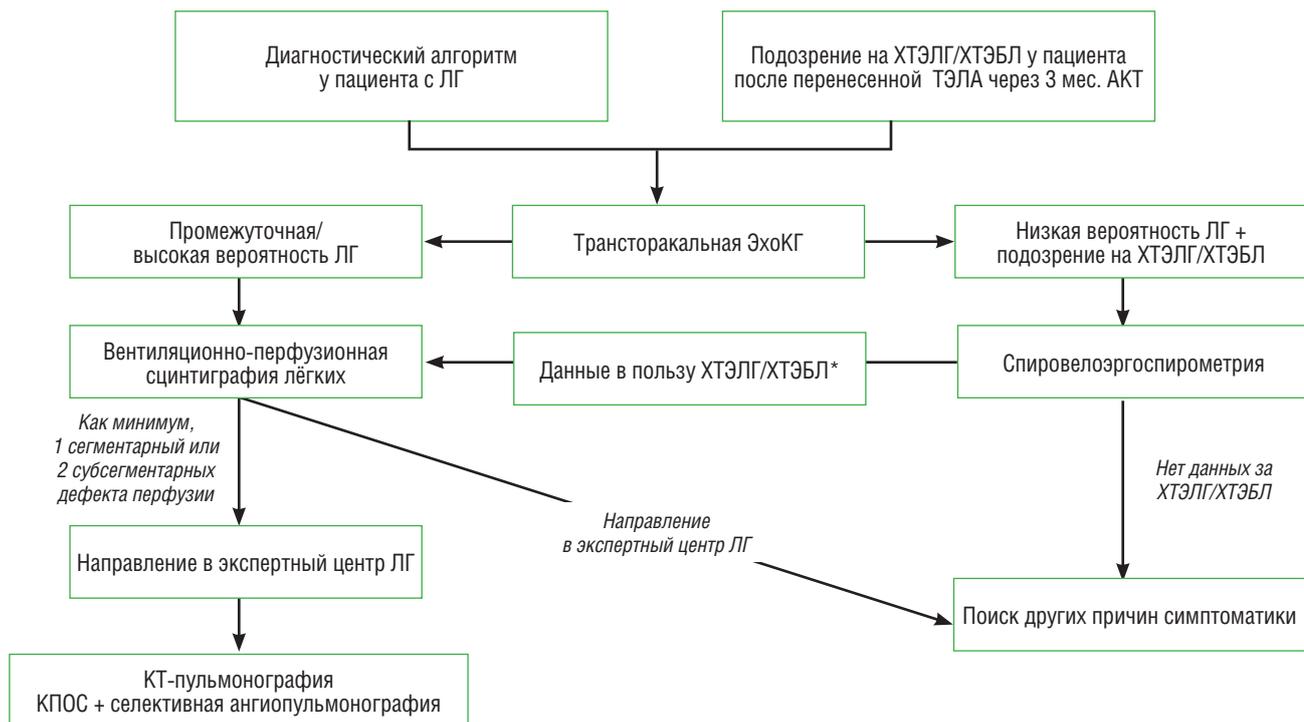


Рисунок 3. Диагностика ХТЭЛГ [2]\*

Figure 3. CTEPH diagnostic [2]\*

Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

следование пациентов с оценкой гемодинамики при КПОС. Резидуальная ЛГ после ЛЭЭ развивается у 25-36% пациентов. По данным наблюдательных исследований и РКИ, критериями резидуальной ЛГ после ЛЭЭ являются: срДЛА >25 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст. и ЛСС >4 ЕД Вуда [334-338]. По решению ервасийских экспертов критериями резидуальной ЛГ после ЛЭЭ предложено использовать ахарактеристики прекапиллярной ЛГ: срДЛА >20 мм рт. ст., ДЗЛА <15 мм рт. ст. и ЛСС >2 ЕД Вуда. Динамическое наблюдение должно осуществляться ежегодно с выполнением неинвазивной стратификации риска. Допустимо использование трехуровневой шкалы риска неблагоприятных исходов для ЛАГ и шкалу REVEAL, однако данные о точности прогнозирования риска для пациентов с ХТЭЛГ при использовании этих шкал на сегодняшний день отсутствуют [339-341].

Пациентам с ХТЭЛГ показана пожизненная антикоагулянтная терапия (рис. 4). С учетом отсутствия данных РКИ, сравнивающих эффективность ПОАК и антагонистов витамина К, приоритет в назначении должен отдаваться последним (при условии оптимальной приверженности пациента терапии и возможности контроля МНО с целевыми значениями 2,5-3,5 [49,342,343]. Это мнение экспертов поддержано данными нескольких наблюдательных исследований, свидетельствующих о большей частоте повторных тромбозов при использовании ПОАК при сравнении с применением антагонистов витамина К у пациентов с ХТЭЛГ [45,342,344]. У пациентов с ХТЭЛГ решение о длительной антикоагулянтной терапии принимается индивидуально после дообследования и оценки риска повторного эпизода венозного тромбоза [7,45,87].

Пациентам ХТЭЛГ в случае подтверждения антифосфолипидного синдрома назначается антикоагулянтная терапия АВК, поскольку при применении ПОАК имеется риск рецидива венозных тромбозов [345,346].

Эффективность препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, у пациентов с неоперабельной/ резидуальной ХТЭЛГ в настоящее время доказана исключительно у пациентов со срДЛА  $\geq$ 25 мм рт. ст. и ЛСС  $\geq$ 3 ЕД Вуда [2,8].

В РКИ CHEST-1 16-недельная терапия риоцигуатом у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ (при невозможности выполнения ЛЭЭ) или у больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ (n=261) приводила к улучшению дистанции в 6МХ и параметров гемодинамики, включая ЛСС [200]. АРЭ, ИФДЭ-5, аналоги ПЦ у больных ХТЭЛГ не доказали эффективность в проведенных РКИ, поэтому могут использоваться off-label для терапии неоперабельных пациентов или больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ, в том числе в составе комбинированной терапии [188,353,354].

В Евразийских рекомендациях по лечению ХТЭЛГ с учетом результатов РКИ в спектре дополнительных специфических препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, рекомендуются ингаляционный илопрост, как препарат 2-го выбора; мацитантан и силденафил как препараты 3-го выбора; назначение комбинированной терапии, включающей риоцигуат или ИФДЭ-5 в сочетании с АРЭ или ингаляционным илопростом рассматривается у неоперабельных пациентов при невозможности проведения эндоваскулярного лечения [49].

#### 8.1.4.1. Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий

Транслюминальная баллонная ангиопластика лёгочных артерий (ТЛА) представляет собой эндоваскулярный способ лечения пациентов с ХТЭЛГ. Принцип заключается в восстановлении кровотока в ветвях ЛА при помощи дилатированным баллоном посттромботических фиброзных масс, препятствующих прохождению крови через сосуд [87,351,352,355,356]. После восстановления кровотока происходит нормализация перфузии в соответствующих областях и постепенное увеличение диаметра ветвей ЛА в течение следующих 4–6 недель (положительное ремоделирование).

ТЛА представляет собой сложную процедуру, поскольку необходимо учитывать анатомическую вариабельность строения ЛА [349,352]. Поражения ветвей ЛА при ХТЭЛГ, как правило, располагаются близко к бифуркациям сосудов. Существует классификация типов поражения ЛА: концентрические стенозы типа А; сетчатые поражения типа В при ангиографии предстают в виде дефектов наполнения и резких сужений сосуда,

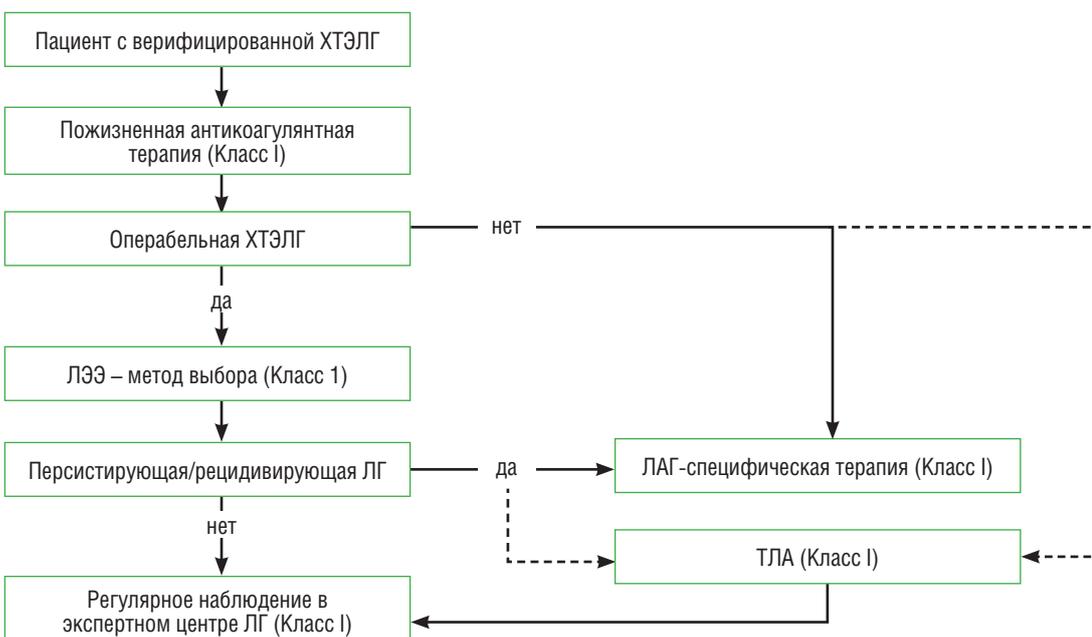


Рисунок 4. Алгоритм лечения пациентов с ХТЭЛГ [2]\*

Figure 4. Treatment algorithm for patients with CTEPH [2]\*

Примечание: \* адаптировано. Note: \*adapted

которые могут иметь различную конфигурацию, например, в виде сложных перепонок или щелей; поражения типа С представляют собой конусовидные субтотальные поражения, которые имеют признаки слабого антеградного кровотока дистальнее препятствия; поражения в виде тотальной окклюзии типа D проявляются в виде культей; извитые поражения типа E любой вид поражения в извитых участках сосуда (рис. 5).

Поскольку ЛЭЭ остается «золотым стандартом» лечения пациентов с ХТЭЛГ, ранее возможность выполнения ТЛА рекомендовалось рассматривать прежде всего при неоперабельной/резидуальной ЛГ после ЛЭЭ в экспертном центре ЛГ [2,7,22,45,49,87]. Тем не менее в последнее время появились данные о достаточной безопасности и эффективности выполнения ТЛА и у операбельных пациентов с ХТЭЛГ [357-359], в том числе при проксимальном варианте поражения [360,361]. В настоящее время ТЛА по решению команды в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиохирурга, радиолога может сочетаться с медикаментозным и оперативным вариантом лечения ХТЭЛГ в любом порядке, в том числе с последовательным применением всех трех методов, например: выполнение этапов ТЛА с улучшением гемодинамики пациента позволяет перевести его из группы неоперабельных в группу операбельных, после ТЭЭ из ЛА в связи с сохранением резидуальной ХТЭЛГ выполняется еще один этап ТЛА и присоединяется ЛАГ-специфическая терапия. В настоящее время продолжаются проспективные исследования по изучению эффективности и безопасности ЛАГ-специфической терапии до ТЛА [87].

Принципиальной особенностью ТЛА является многоэтапность. Среднее количество этапов у одного пациента – от трех до шести с интервалами от нескольких дней до нескольких месяцев [356,360,361].

При отборе пациентов для выполнения ТЛА учитываются следующие факторы:

- Тип и объём поражения ветвей ЛА по результатам КТ-ангиопульмонографии (в т.ч. с оценкой перфузии лёгких) и инвазивной ангиопульмонографии.
- Невозможность выполнения операции ЛЭЭ из ЛА (в том числе отказ пациента от операции).
- Отсутствие противопоказаний к введению контрастного вещества (аллергия на контрастный препарат, дисфункция почек и/или щитовидной железы) [352,355].
- ТЛА после ТЭЭ из ЛА, срДЛА >45 мм рт. ст., выполнение вмешательства на поражениях типа окклюзии повышает риск осложнений процедуры.
- Пациенты ХТЭБЛ с симптомами заболевания также могут быть направлены на ТЛА [353,355].

Целью ТЛА является уменьшение или купирование симптомов ПЖ СН, гипоксии, что достигается путем максимально полного восстановления кровотока по ветвям ЛА, нормализация лёгочной гемодинамики [362] (в т.ч. срДЛА, ЛСС), биомаркеров сердечной недостаточности и газообмена (SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub>). Целевое срДЛА после ТЛА составляет <30 мм рт. ст.

Подготовка пациента к ТЛА заключается в снижении уровня МНО <3,0 при приеме антагонистов витамина К [363], при приеме новых пероральных антикоагулянтов – их отмене за 24 часа. Техника доступа соответствует КПОС: наиболее безопасным является кубитальный доступ [364]. Процедура проводится на фоне введения гепарина под контролем активированного времени свертывания крови и ингаляции увлажненного кислорода для поддержания SaO<sub>2</sub> >92%.

Осложнения после ТЛА, помимо стандартных для любого эндоваскулярного вмешательства (аллергические реакции, кон-

**Таблица 8.9. Рекомендации по диагностике и лечению ЛГ группы IV [2]\***  
**Table 8.9. Recommendations for the diagnosis and treatment of group IV PH [2]\***

Рекомендация	Класс рекомендаций	Уровень доказательности
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА при появлении симптомов ЛГ рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ [6-8,45,49].	IIa	C
Проведение скрининга ХТЭЛГ не рекомендуется у бессимптомных пациентов после перенесенной острой ТЭЛА [2,6-8,49].	III	C
Проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии лёгких рекомендуется у пациентов с ЛГ для исключения ХТЭЛГ [3,4,6,9,22,49,86].	I	C
При невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии следует рассмотреть проведение сочетанного исследования перфузионной сцинтиграфии и КТ лёгких для исключения изменений лёгочной ткани – фиброзных и воспалительных изменений, буллезной эмфиземы и др. в областях сниженной перфузии [3,6,9,49].	IIa	C
Проведение компьютерной пульмонография рекомендуется у пациентов с ХТЭЛГ [3,4,6,9,22,49,92].	I	C
Рекомендуется проведение лабораторного скрининга на антифосфолипидный синдром у пациентов с ХТЭЛГ [2,45,49].	I	C
Рекомендуется проведение оценки операбельности мультидисциплинарной командой в экспертном центре ЛГ для выполнения лёгочной тромбэндартерэктомии у всех пациентов с верифицированным диагнозом ХТЭЛГ [2,19,45,49,87].	I	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя три мес. от начала эффективной антикоагулянтной терапии [5,6].	I	C
При обследовании больных с ХТЭЛГ селективная ангиопульмонография рекомендуется в дополнение КПОС [3,49,87].	I	C

Рекомендуется пожизненная антикоагулянтная терапия в терапевтических дозах всем больным с ХТЭЛГ для профилактики рецидива венозных тромбоэмболических осложнений [2,7,45,49,87].	I	C
Рекомендуется назначение варфарина как препарата первого выбора у пациентов с ХТЭЛГ [49,177].	I	C
Рекомендуется пожизненный прием антагонистов витамина К пациентам ХТЭЛГ с подтвержденным антифосфолипидным синдромом [2,7,322].	I	C
В качестве альтернативы варфарину пациентам ХТЭЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимостью препарата, рекомендуется назначение низкомолекулярных гепаринов [2,3,49].	IIa	B
Назначение прямых оральных антикоагулянтов может рассматриваться у пациентов с ХТЭЛГ при невозможности назначения варфарина или низкомолекулярных гепаринов [49,177].	IIb	C
Рекомендуется проведение лёгочной тромбэндартерэктомии в условиях глубокой гипотермии и остановки кровообращения у технически операбельных пациентов с ХТЭЛГ [2,7,9,45,49,326].	I	B
Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения лёгочной тромбэндартерэктомии или баллонной ангиопластики лёгочных артерий у симптомных пациентов с ХТЭЛГ на индивидуальной основе с учетом анатомического поражения лёгочной артерии в условиях экспертного центра [45,49].	IIa	C
Пациентам с ХТЭЛГ через 3-6 месяцев после лёгочной тромбэндартерэктомии рекомендуется проведение комплексного обследования, включая проведение катетеризации правых отделов сердца [2,5,7,45].	I	C
Назначение ЛАГ-специфической терапии рекомендуется пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ при срДЛА $\geq 25$ мм рт. ст. и ЛСС $\geq 3$ ЕД Вуда в соответствии с доказательной базой по применению препаратов [49].	I	A
Рекомендуется назначение риоцигуата пациентам с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV (ВОЗ) для улучшения переносимости физических нагрузок и гемодинамических показателей [200].	I	B
Больным с неоперабельной или резидуальной ХТЭЛГ с ФК II-IV рекомендуется терапия другими ЛАГ-специфическими препаратами [2,7,45,346-348].	IIb	B
Рекомендовано рассмотреть возможность комбинированной специфической терапии у пациентов с неоперабельной/резидуальной ХТЭЛГ [2,5,7,45,346-348].	IIb	C
Рекомендуется рассмотреть назначение ЛАГ-специфической терапии в течение 2-3 месяцев пациентам ХТЭЛГ с тяжелыми нарушениями гемодинамики в качестве предоперационной подготовки перед выполнением лёгочной тромбэндартерэктомии [49].	IIb	C
Рекомендуется проведение баллонной ангиопластики лёгочной артерии у пациентов с неоперабельной/резидуальной ЛГ с ФК II-IV (ВОЗ), получающим специфическую терапию, в экспертном центре ЛГ [2,5,7,45,49,337,349].	I	B
Выполнение баллонной ангиопластики лёгочных артерий рекомендуется только в экспертных центрах для минимизации риска осложнений [2,49].	I	B
Проведение баллонной ангиопластики лёгочных артерий предпочтительно с использованием кубитального доступа [49].	I	C
При выполнении эндоваскулярного лечения у пациентов с неоперабельной/резидуальной ЛГ после лёгочной тромбэндартерэктомии рекомендуется поэтапное вмешательство на ограниченном числе ветвей лёгочной артерии для снижения риска осложнений [2,5,7,45,49].	I	B
Для профилактики и лечения реперфузионного отека лёгких после баллонной ангиопластики лёгочных артерий рекомендуется проведение PAF-терапии в течение 3-72 часов.	I	C
Пациентам с ХТЭЛГ рекомендуется комбинированное лечение в виде ЛЭЭ, ЛАГ-специфической терапии, баллонной ангиопластики лёгочных артерий в различных сочетаниях по решению команды в составе кардиолога, рентгенэндоваскулярного хирурга, кардиохирурга, радиолога [2].	I	C
Пациентам с ХТЭЛГ с проксимальным поражением ветвей ЛА рекомендуется выполнение баллонной ангиопластики лёгочных артерий при наличии противопоказаний для выполнения ЛЭЭ.	IIa	C
Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения эндоваскулярного лечения в условиях экспертного центра ЛГ у технически операбельных пациентов с ХТЭЛГ в случае, если проведение лёгочной тромбэндартерэктомии сопряжено с высоким периоперационным риском [2,350-352].	IIa	C

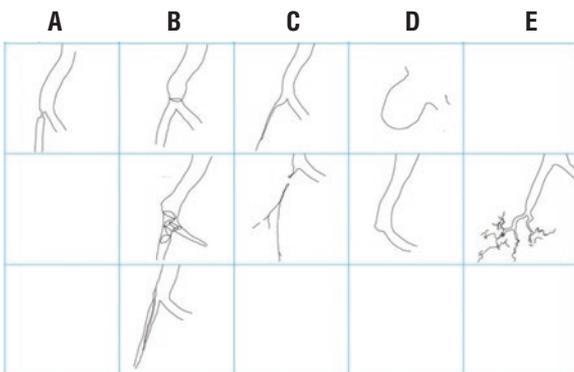
Примечание: \* адаптировано. Note: \* adapted

травм-индуцированная нефропатия, инфекции и т.д.) с частотой не более 1%, представлены реперфузионным отеком лёгких, кровохарканьем, перфорацией ветвей ЛА. Кровохарканье, возникающее как, правило вследствие повреждения ЛА, в зависимости от выраженности поражения может потребовать длительного раздувания баллона в месте поражения, эмболизации гемостатической губкой, временной отмены антикоагулянтной терапии и введения протамина сульфаты. Повреждение ЛА без «активной струи» не требует специального лечения и может не являться причиной для прекращения вмешательства.

Реперфузионный отек лёгких – наиболее распространенное и потенциально тяжелое осложнение ТЛА, которое может возникать в 40% случаев [361]. Клинически отек обычно проявляется малопродуктивным кашлем, снижением сатурации, выраженной общей слабостью, рентгенологически – появлением участков типа «матового стекла», консолидации в области выполненного вмешательства, а также плевральным выпотом. Тяжесть клинических проявлений не всегда соответствует степени отека по данным рентгенографии [365]. Наиболее эффективным способом как профилактики, так и лечения реперфузионного отека является неинвазивная вентиляция лёгких в режиме Positive Airway Pressure (PAP) в течение 3–72 часов после вмешательства [365]. Также снижению риска реперфузионного отека способствует поэтапное выполнение ТЛА с расчетом Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (безопасное значение индекса – до 35,5): (степень восстановления кровотока в сегментарных артериях за 1 процедуру) \* количество баллонированных сегментарных артерий/ЛСС в ЕД Вуда [355], либо дилатация максимального количества ветвей в рамках одной процедуры баллоном малого диаметра. Важно отметить, что вероятность развития осложнений уменьшается с опытом оператора [87,355]. Частота летальных исходов, связанных с ТЛА, может варьировать от 0 до 10% по данным разных центров [361].

Поэтапная ТЛА является эффективным методом лечения: у неоперабельных пациентов с ХТЭЛГ, у больных с резидуальной ЛГ после ЛЭЭ отмечалось улучшение параметров гемодинамики (снижения ЛСС на 34–66%, срДЛА на 18–48%), функции ПЖ и функционального статуса пациентов [2, 352,].

Для снижения частоты и выраженности реперфузионного поражения лёгких, согласно мнению экспертов, основанном на результатах РКИ RACE при ЛСС >4 ЕД Вуда целесообразно применение риоцигуата перед проведением сессий ТЛА [237,311,349,360,365].



**Рисунок 5. Ангиографические типы поражения ветвей ЛА при ХТЭЛГ [45]**

**Figure 5. Angiographic types of lesions of the branches of the pulmonary artery in STEPH [45]**

Решение о проведении ЛЭЭ или ТЛА у пациентов ХТЭБЛ принимается в условиях экспертного центра ЛГ с тщательной оценкой соотношения риск/ польза [7,45,49].

• Рекомендуется рассмотреть возможность выполнения лёгочной тромбэндартерэктомии или ТЛА у симптомных пациентов с ХТЭБЛ на индивидуальной основе с учетом анатомического поражения лёгочной артерии в условиях экспертного центра ЛГ [12,15,44].

#### **Класс рекомендации/ Уровень доказательности: EOK IIaC**

В зарубежной практике считается, что применение ЛАГ-специфической терапии может быть отсрочкой оперативного лечения [49,87,366], однако по данным российского регистра почти 80% имеют ФК III-IV с проявлениями тяжелой СН (44,1%) [367]. Это указывает на необходимость назначения ЛАГ-специфической терапии технически операбельным больным ХТЭЛГ в течение 2–3 мес. в рамках предоперационной подготовки для улучшения функционального и гемодинамического статуса.

### **9. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ**

Для оптимизации медицинской помощи больным с ЛГ целесообразно формирование структуры экспертных центров. Критерии экспертного центра: наблюдение, как минимум, за 50 больными с ЛАГ или ХТЭЛГ при ежемесячном выявлении не менее 2 новых случаев, а также ежегодном проведении не менее 20 ОФП во время КПОС.

Экспертный центр должен:

- 1) располагать высококвалифицированным персоналом:
  - как минимум два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ);
  - врач-радиолог (эксперт в области ЛГ);
  - врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ;
  - квалифицированная медицинская сестра;
  - специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов;
  - обмен информацией (телефон, интернет).
- 2) иметь палаты для больных с ЛАГ, отделение интенсивной терапии, поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка лёгочной функции, оценка гемодинамики с ОФП);
- 3) располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:
  - генетическая лаборатория;
  - ревматологический центр;
  - центр планирования семьи;
  - хирургический стационар (опыт в области ЛГ);
- 4) осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных);
- 5) участвовать в РКИ у пациентов с различными формами ЛГ, включая фазы II и III;
- 6) осуществлять образовательные программы;
- 7) взаимодействовать с ассоциациями пациентов.

Для реализации успешной работы экспертного центра возможно включение в мультидисциплинарную команду консультантов из других учреждений (пульмонолог, ревматолог, психолог, акушер-гинеколог и др.) [2,5,9,22].

### **10. ПРИЛОЖЕНИЯ**

#### **Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы**

Т6МХ следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3–4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум,

за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30 м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете идти по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут».

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Всё хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем, как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

#### Приложение 1.1. Шкала оценки одышки по Боргу Appendix 1.1. Borg Dyspnoea Rating Scale

0	отсутствует
0,5	очень, очень слабая (едва заметная)
1	очень слабая
2	слабая
3	умеренная
4	более тяжелая
5	тяжелая
6; 7	очень тяжелая
8; 9	очень-очень тяжелая
10	максимальная

#### Приложение 2. Информация для пациентов

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

• 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 инфек-

ции.

• 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, у которых наблюдаются и лечатся большие группы больных ЛГ, так как опыт врача имеет очень большое значение.

• Есть несколько различных типов лёгочной 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 лёгких. 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), объём крови также увеличивается, что повышает нагрузку 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 объёма выпитой жидкости также поможет избежать или уменьшить отеки и задержку жидкости. Не рекомендуется выпивать более 2 литров в день, однако объём должен определяться индивидуально, для определения питьевого режима проконсультируйтесь с Вашим врачом.

• Для нормализации водного баланса вам могут помочь следующие советы: измерьте количество жидкости, которую Вы пьёте 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 лёгочной 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 Лёгочная гипертензия, образом жизни и лечением, Вам поможет врач – специалист по лёгочной гипертензии.

• В настоящее время нет лекарства, излечивающего ЛГ. Однако имеются другие лекарственные препараты, способствующие улучшению и помогающие больным улучшать своё физическое состояние. Врач, являющийся специалистом по ЛГ, подберёт 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 подберёт 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 приёма диуретиков – ежедневный контроль веса и диуреза, варфарина – МНО ежемесячно, при приеме АРЭ – ежемесячный контроль печеночных тестов.

• Лёгочная артериальная гипертензия не является противопоказанием для авиаперелетов. Однако пациентам с низкой сатурацией по кислороду в покое (<92% по данным пульсоксиметрии) целесообразно информировать авиакомпанию о возможной потребности в кислородной поддержке во время авиаперелета.

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

• Пациенты с ЛАГ чувствительны к возникновению пневмонии, которая может стать причиной смерти. Рекомендуется проводить вакцинацию против вируса гриппа, пневмококка, SARS-CoV2. Исключением могут быть пациенты с системными заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией, решение о вакцинации, у которых должно приниматься с учётом активности основной патологии ревматологами и инфекционистами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
2. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG). *Eur Heart J* 2022; 43(38):3618–3731. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>
3. Чазова И.Е., Авдеев С.Н., Царева Н.А., др. Клинические рекоменда-

ции по диагностике и лечению лёгочной гипертензии. *Терапевтический архив* 2014;9:4–23.

[Chazova IE, Avdeev SN, Tsareva NA, et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(9):4-23 (In Russ.)]

4. Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия: диагностика и лечение. Москва, 2018. Серия Библиотека ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России. ISBN 978-5-6040008-0-9
- [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. Moscow, 2018. Series Library "National Medical Research Center of Cardiology" of the Ministry of Health of Russia (In Russ.). ISBN 978-5-6040008-0-9]
5. 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). *Eur Respir J* 2015;46(4):903-975. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01177-2015>
6. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии. (I часть). *Терапевтический архив* 2016; 88(9):90-101. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688990-101> [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Filippov E.V., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. (Part I). *Therapeutic Archive* 2016;88(9):90-101 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/terarkh201688990-101>]
7. Kim N.H., Delcroix M., Jais X, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801915. <https://doi.org/10.1183/13993003.01915-2018>
8. Wilkens H, Konstantinides S, Lang IM, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): Updated Recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018 Dec 1;272S:69-78. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.079>
9. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии (2019). *Евразийский Кардиологический Журнал* 2020; 1:78-122. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122> [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension (2019). *Eurasian heart journal*. 2020;(1):78-122. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-1-78-122>]
10. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Лёгочная гипертензия. – Москва. Практика. 2015; 928с. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. – Moscow. Practice. 2015; 928 pp. (In Russ.)]
11. Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2005;111:3105–3111. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.488486>
12. Чазова И.Е., Архипова О.А., Мартынюк Т.В. Лёгочная артериальная гипертензия в России: анализ шестилетнего наблюдения по данным Национального регистра. *Терапевтический архив* 2019; 91(1):10–31. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024> [Chazova IE, Arkhipova OA, Martynyuk TV. Pulmonary arterial hypertension in Russia: six-year observation analysis of the National Registry. *Ter Arkh*. 2019 Mar 10;91(1):24-31. (in Russ.). <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.01.000024>]
13. Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. Clinical and Instrumental Characteristics of Newly Diagnosed Patients with Various Forms of Pulmonary Hypertension according to the Russian National Registry. *BioMed Research International*. 2020:6836973. PMID: 32626754. <https://doi.org/10.1155/2020/6836973>
14. Чазова И.Е., Горбачевский С.В., Мартынюк Т.В., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца у взрослых (2021). *Евразийский кардиологический журнал*. 2022;2:6–70. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70> [Chazova I.E., Gorbachevskij S.V., Martynyuk T.V., et al. Eurasian guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects in adults (2021). *Eurasian heart journal*. 2022;(2):6-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-6-70>]
15. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:108–113. <https://doi.org/10.1164/rccm.2007.15.2711>

- doi.org/10.1164/rccm.200704-541oc
16. Montani D, Price LC, Dorfmueller P, et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur Respir J* 2009;33:189–200. <https://doi.org/10.1183/09031936.00090608>
  17. Rosenkranz S, Gibbs JS, Wachter R, et al. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016 Mar 21;37(12):942–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv512>
  18. Мартынюк Т.В. «Лёгочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца». Глава в руководстве для врачей «Лёгочная гипертензия» под ред. Авдеева С.Н. (2 издание). ГЭОТАР-МЕДИА, Москва, 2019. С. 213-254.  
[Martynuk T.V. «Pulmonary hypertension due to pathology of the left heart». Chapter in the manual for doctors «Pulmonary hypertension», ed. Avdeeva S.N. (2nd edition). GEOTAR-MEDIA, Moscow, 2019. pp. 213-254 (in Russ.)]
  19. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-006oc>
  20. Maripov A, Mamazhakypov A, Karagulova G, et al. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. *Int J Cardiol* 2013; 168(3):e89–e90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.129>
  21. Leon-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, et al. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol* 2005; 6:147–157. <https://doi.org/10.1089/ham.2005.6.147>
  22. Авдеев С.Н., Барбараш О.Л., Баутин А.Е., др. Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;26(12):4683. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>  
[Avdeev S.N., Barbarash O.L., Bautin A.E., et al. 2020 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(12):4683. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4683>]
  23. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in adults carrying a BMPR2 mutation. *Eur Respir J* 2020; 58: 2004229. <https://doi.org/10.1183/13993003.04229-2020>
  24. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J* 2009; 34(4):888–894. <https://doi.org/10.1183/09031936.00145608>
  25. Pieske B, Tschope C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297–3317. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
  26. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8:873–884. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30317-9](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30317-9)
  27. Frost A, Badesch D, Simon JR, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801904. <https://doi.org/10.1183/13993003.01904-2018>
  28. Morrell N, Adnot S, Archer S, et al. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:S20-S31. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.018>
  29. Olschewski A, Berghausen EM, Eichstaedt CA, et al. Pathobiology, pathology and genetics of pulmonary hypertension: Update from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S:4–10. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.070>
  30. Rosenkranz S, Lang IM, Blindt R, et al. Pulmonary hypertension associated with left heart disease: Updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S:53–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.080>
  31. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur Respir J* 2013; 41:1292–1301. <https://doi.org/10.1183/09031936.00079512>
  32. Nathan SD, Barbera JA, Gaine SP, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia. *Eur Respir J* 2019; 53:1801914. <https://doi.org/10.1183/13993003.01914-2018>
  33. Наконечников С.Н., Зыков К.А., Мартынюк Т.В., др. Профиль провоспалительных маркеров у пациентов с различными формами лёгочной гипертензии. Системные гипертензии 2010; 3:61-67. <https://doi.org/10.26442/SG28888>  
[Nakonechnikov SN, Zykov KA, Martynuk TV, et al. Profil provospalitel'nykh markerov u patsientov s razlichnymi formami legochnoy gipertenzii. *Sistemnye gipertenzii* 2010;7(3):61-66. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/SG28888>]
  34. Simonneau G, Torbicki A, Dorfmueller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26(143):160112. <https://doi.org/10.1183/16000617.0112-2016>
  35. Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Лёгочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врождёнными пороками сердца у взрослых. Методическое пособие / ИЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 2016 г. ISBN: 978-5-7982-0368-0  
[Bockeria L.A., Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart defects in adults. *Methodological manual / Bakulev Center for Cardiovascular Surgery*, 2016. (in Russ.). ISBN: 978-5-7982-0368-0]
  36. Hoepfer MM, Humbert M, Souza R, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med* 2016; 4:306–322. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(15\)00543-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(15)00543-3)
  37. Leber L, Beaudet A, Muller A. Epidemiology of pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: identification of the most accurate estimates from a systematic literature review. *Pulm Circ* 2021; 11:2045894020977300. <https://doi.org/10.1177/2045894020977300>
  38. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987; 107(2):216–223. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-107-2-216>
  39. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122(2):156–163. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.911818>
  40. Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010; 137(2):376–387. <https://doi.org/10.1378/chest.09-1140>
  41. Hoepfer MM, Huscher D, Ghofrani HA, et al. Elderly patients diagnosed with idiopathic pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Int J Cardiol* 2013; 168(2):871–880. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.10.026>
  42. Чазова И.Е., Архипова О.А., Валиева З.С., др. Лёгочная гипертензия в России: первые результаты национального регистра. Терапевтический архив 2014; 86(9):56-64.  
[Chazova IE, Arkhipova OA, Valieva ZS, et al. Pulmonary hypertension in Russia: The first results of the national register. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2014;86(9):56-64. (In Russ.)]
  43. Naeije R. Pulmonary hypertension at high altitude. *Eur Respir J* 2019; 53(6):1900985. <https://doi.org/10.1183/13993003.00985-2019>
  44. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2001; 345:1465-1472. <https://doi.org/10.1056/nejmra010902>
  45. Delcroix M, Torbicki A, Gopalan D, et al. ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2021; 57(6):2002828. <https://doi.org/10.1183/13993003.02828-2020>
  46. Kramm T, Wilkens H, Fuge J, et al. Incidence and characteristics of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2018 Jul;107(7):548-553. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1215-5>
  47. Чазова И.Е., Валиева З.С., Наконечников С.Н. др. Особенности клинико-функционального и гемодинамического профиля, лекарственной терапии и оценка прогноза у пациентов с неоперабельной хронической тромбоэмболической и идиопатической лёгочной гипертензией по данным Российского регистра. Терапевтический архив 2019; 91(9):77-87. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000343>  
[Chazova IE, Valieva ZS, Nakonechnikov SN, et al. Features of clinical, functional and hemodynamics profile, medical treatment and prognosis evaluation in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension and idiopathic pulmonary arterial hypertension according to the Russian registry. *Terapevticheskii arkhiv* 2019;91(9):77-87. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.09.000343>]
  48. Boucly A, Cottin V, Nunes H, et al. Management and long-term outcomes of sarcoidosis-associated pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50:1700465. <https://doi.org/10.1183/13993003.00465-2017>
  49. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Евразийские рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (2020). Евразий-

- ский Кардиологический Журнал. 2021;(1):6-43. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>
- [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Valieva Z.S., et al. Eurasian association of cardiology (eac) guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (2020). *Eurasian heart journal*. 2021;(1):6-43. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-1-6-43>]
50. Алокова Ф.Х., Блинова Е.В., Сахнова Т.А., др. Изменения электрокардиограммы в 12 отведениях у больных с идиопатической легочной гипертензией. *Медицинский алфавит*. 2018;4(36):29-35. [Alokova F.Kh., Blinova E.V., Sakhnova T.A., et al. Changes of the electrocardiogram in 12 leads in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Medical alphabet*. 2018;4(36):29-35. (In Russ.)]
  51. Klok FA, Surie S, Kempf T, et al. A simple non-invasive diagnostic algorithm for ruling out chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;128:21-26. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.03.004>
  52. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153:127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.008>
  53. Kamphuis VP, Haeck ML, Wagner GS, et al. Electrocardiographic detection of right ventricular pressure overload in patients with suspected pulmonary hypertension. *J Electrocardiol* 2014; 47(2):175-182. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2013.10.010>
  54. Сахнова Т.А., Блинова Е.В., Белевская А.А., др. Сопоставление интегральных показателей векторкардиограммы с данными эхокардиографического исследования у больных идиопатической и хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензией. *Терапевтический архив* 2019;3:11-16. <https://doi.org/10.26442/00403660.0.2019.03.000043> [Sakhnova TA, Blinova EV, Belevskaya AA, et al. Comparison of the integral indices of the vectorcardiogram with the data of echocardiography in patients with idiopathic and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2019;91(3):11-16. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000043>]
  55. Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Schiebler ML, et al. Imaging of pulmonary hypertension in adults: a position paper from the Fleischner Society. *Eur Respir J* 2021;57:2004455. <https://doi.org/10.1183/13993003.04455-2020>
  56. Коробкова И.З., Лазуткина В.К., Низовцова Л.А., Ридэн Т.В. Методические аспекты рентгенологической оценки лёгочной гипертензии. *BPP* 2015;4:45-53. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-14-21> [Korobkova I.K., Lazutkina V.K., Nizovtsova L.A., Riden T.V. Radiographic assessment of pulmonary hypertension: Methodical aspects. *Journal of radiology and nuclear medicine*. 2015;(4):46-53. (In Russ.) <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2015-0-4-14-21>]
  57. Ascha M, Renapurkar RD, Tonelli AR. A review of imaging modalities in pulmonary hypertension. *Ann Thorac Med* 2017;12:61-73. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.203742>
  58. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1028-1035. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)02964-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)02964-9)
  59. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23:685-713. <https://doi.org/10.1016/j.echo.2010.05.010>
  60. Белевская А.А., Дадачева З.Х., Саидова М.А., др. Возможности эхокардиографии в диагностике лёгочной гипертензии и оценке ремоделирования сердца. *Лечебное дело* 2015;1:111-121. [Belevskaya A.A., Dadacheva Z.Kh., Saidova M.A., et al. The Role of Echocardiography in Diagnosis of Pulmonary Hypertension and Assessment of Heart Remodeling. *General Medicine* 2015;1:111-121. (in Russ.)]
  61. Rich JD, Shah SJ, Swamy RS et al. Inaccuracy of Doppler echocardiographic estimates of pulmonary artery pressures in patients with pulmonary hypertension: implications for clinical practice. *Chest* 2011; 139(5):988-993. <https://doi.org/10.1378/chest.10-1269>
  62. Finkelhor RS, Lewis SA, Pillai D. Limitations and strengths of doppler/echo pulmonary artery systolic pressure-right heart catheterization correlations: a systematic literature review. *Echocardiography* 2015;32(1):10-18. <https://doi.org/10.1111/echo.12594>
  63. Magnino C, Omede P, Avenatti E, et al. Inaccuracy of right atrial pressure estimates through inferior vena cava indices. *Am J Cardiol* 2017; 120(9):1667-1673. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.07.069>
  64. Berger M, Haimowitz A, Van Tosh A, et al. Quantitative assessment of pulmonary hypertension in patients with tricuspid regurgitation using continuous wave Doppler ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6(2):359-65. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(85\)80172-8](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(85)80172-8)
  65. Greiner S, Jud A, Aurich M et al. Reliability of noninvasive assessment of systolic pulmonary artery pressure by Doppler echocardiography compared to right heart catheterization: analysis in a large patient population. *J Am Heart Assoc*. 2014; 3(4): e001103. <https://doi.org/10.1161/jaha.114.001103>
  66. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 22;9(12):e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>
  67. Amsallem M, Sternbach JM, Adigopula S, et al. Addressing the Controversy of Estimating Pulmonary Arterial Pressure by Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(2):93-102 <https://doi.org/10.1016/j.echo.2015.11.001>
  68. Willis J, Henry F, Wild C, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a real world audit comparing 2015 and 2022 ESC guidelines. Abstract presented at ESC Congress 2023. *Eur Heart J* 2023; Vol. 44, Issue Supplement\_October 2023; in press.
  69. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013;168(4):4058-62. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.005>
  70. Dimopoulos K, Condliffe R, Tulloh RMR, et al. Echocardiographic Screening for Pulmonary Hypertension in Congenital Heart Disease: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72(22):2778-2788. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.2201>
  71. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(6):1527-33. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(97\)00344-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(97)00344-6)
  72. Todaro MC, Carerj S, Zito C, et al. Echocardiographic evaluation of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Cardiovasc Dis*. 2020;10(4):272-283. PMID: 33224574
  73. Vizza CD, Lang IM, Badagliacca R, et al. Aggressive Afterload Lowering to Improve the Right Ventricle: A New Target for Medical Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension? *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205(7):751-760. <https://doi.org/10.1164/rccm.202109-2079pp>
  74. Wright LM, Dwyer N, Celermajor D, et al. Follow-Up of Pulmonary Hypertension With Echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016; 9(6):733-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2016.02.022>
  75. Wright L, Dwyer N, Wahi S, Marwick TH. Relative Importance of Baseline and Longitudinal Evaluation in the Follow-Up of Vasodilator Therapy in Pulmonary Arterial Hypertension. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Nov;12(11 Pt 1):2103-2111. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.08.017>
  76. Farmakis IT, Demerouti E, Karyofyllis P, et al. Echocardiography in Pulmonary Arterial Hypertension: Is It Time to Reconsider Its Prognostic Utility? *J Clin Med*. 2021;10(13):2826. <https://doi.org/10.3390/jcm10132826>
  77. Restrepo CS, Carswell AP. Aneurysms and pseudoaneurysms of the pulmonary vasculature. *Semin Ultrasound CT MR*. 2012;33(6):552-66. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2012.04.001>
  78. Berger T, Siepe M, Simon B, et al. Pulmonary artery diameter: means and normal limits-assessment by computed tomography angiography. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2022 Mar 31;34(4):637-644. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivab308>
  79. Reisenauer JS, Said SM, Schaff HV, et al. Outcome of Surgical Repair of Pulmonary Artery Aneurysms: A Single-Center Experience With 38 Patients. *Ann Thorac Surg*. 2017;104(5):1605-1610. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.077>
  80. Duijnhouwer AL, Navarese EP, Van Dijk AP, et al. Aneurysm of the Pulmonary Artery, a Systematic Review and Critical Analysis of Current Literature. *Congenit Heart Dis*. 2016;11(2):102-109. <https://doi.org/10.1111/chd.12316>
  81. Алеевская А.М., Выборов О.Н., Грамович В.В., Мартынюк Т.В. Особенности дифференциальной диагностики тромбоза лёгочной артерии у пациентов с лёгочной гипертензией (клиническое

- наблюдение). Пульмонология. 2019;29(5):620-624. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624>
- [Aleevskaia A.M., Vyborov O.N., Gramovich V.V., Martynuk T.V. Diagnosis of pulmonary embolism in patients with pulmonary hypertension (a case report). *Pulmonologiya*. 2019;29(5):620-624. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2019-29-5-620-624>]
82. Mesquita SM, Castro CR, Ikari NM et al. Likelihood of left main coronary artery compression based on pulmonary trunk diameter in patients with pulmonary hypertension. *Am J Med*. 2004 Mar 15;116(6):369-74. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.015>
  83. Galiè N, Saia F, Palazzini M, et al. Left Main Coronary Artery Compression in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension and Angina. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(23):2808-2817. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.597>
  84. Kreibich M, Siepe M, Kroll J et al. Aneurysms of the pulmonary artery. *Circulation* 2015;131(3):310-316. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.114.012907>
  85. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med* 2007; 48:680-684. <https://doi.org/10.2967/jnumed.106.039438>
  86. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Самойленко Л.Е., др. Перфузионная сцинтиграфия лёгких у больных с лёгочной гипертензией различной этиологии. *Евразийский Кардиологический Журнал*. 2015;(4):20-25. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-20-25> [Arkhipova O.A., Martynuk T.V., Samoilenko L.E., et al. Perfusion lung scintigraphy in patients with a pulmonary hypertension of a various etiology. *Eurasian heart journal*. 2015;(4):20-25. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2015-4-20-25>]
  87. Хроническая тромбоэмболическая лёгочная гипертензия: Руководство для врачей/ Под ред. Т.В. Мартынюк, акад. РАН И.Е. Чазовой. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2023. 416 с. ISBN 978-5-907098-61-9 [Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A guide for doctors / Ed. T.V. Martynuk, acad. RAS I.E. Chazovoy. – Moscow: Medical Information Agency LLC, 2023. 416 p. (In Russ.) ISBN 978-5-907098-61-9]
  88. Bajc M, Schümichen C, Grüning T, et al. EANM guideline for ventilation/perfusion single-photon emission computed tomography (SPECT) for diagnosis of pulmonary embolism and beyond. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019; 46:2429-2451. <https://doi.org/10.1007/s00259-019-04450-0>
  89. Masy M, Giordano J, Petyt G, et al. Dual-energy CT (DECT) lung perfusion in pulmonary hypertension: concordance rate with V/Q scintigraphy in diagnosing chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). *Eur Radiol* 2018; 28:5100-5110. <https://doi.org/10.1007/s00330-018-5467-2>
  90. Dissaux B, Le Floch PY, Robin P, et al. Pulmonary perfusion by iodine subtraction maps CT angiography in acute pulmonary embolism: comparison with pulmonary perfusion SPECT (PASEP trial). *Eur Radiol* 2020;30:4857-4864. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06836-3>
  91. Johns CS, Swift AJ, Rajaram S, et al. Lung perfusion: MRI vs. SPECT for screening in suspected chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Magn Reson Imaging* 2017; 46: 1693-1697. <https://doi.org/10.1002/jmri.25714>
  92. Swift AJ, Dwivedi K, Johns C, et al. Diagnostic accuracy of CT pulmonary angiography in suspected pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2020;30:4918-4929. <https://doi.org/10.1007/s00330-020-06846-1>
  93. Dong C, Zhou M, Liu D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10:e0126985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126985>
  94. Ende-Verhaar YM, Meijboom LJ, Kroft LJM, et al. Usefulness of standard computed tomography pulmonary angiography performed for acute pulmonary embolism for identification of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of the InShape III study. *J Heart Lung Transplant* 2019;38:731-738. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.03.003>
  95. Guerin L, Couturaud F, Parent F, et al. Prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. Prevalence of CTEPH after pulmonary embolism. *Thromb Haemost* 2014;112:598-605. <https://doi.org/10.1160/th13-07-0538>
  96. Tamura M, Yamada Y, Kawakami T, et al. Diagnostic accuracy of lung subtraction iodine mapping CT for the evaluation of pulmonary perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: correlation with perfusion SPECT/CT. *Int J Cardiol* 2017;243:538-543. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.006>
  97. Веселова Т.Н., Демченкова А.Ю., Ен М.Ю., др. Оценка перфузии лёгких у больных хронической тромбоэмболической легочной гипертензией методами компьютерной томографии и сцинтиграфии. *РЕЖР*. 2022;12(2):94-103. <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-2-94-103> [Veselova T.N., Demchenkova A.Yu., En M.Yu., et al. The assessment of lung perfusion in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension using CT and scintigraphy. *REJR* 2022;12(2):94-103. (In Russ.) <https://doi.org/10.21569/2222-7415-2022-12-2-94-103>]
  98. Meyer GMB, Spillimbergo FB, Altmayer S, et al. Correction to: Multiparametric magnetic resonance imaging in the assessment of pulmonary hypertension: initial experience of a one-stop study. *Lung* 2018;196:497. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0130-x>
  99. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:40-50. <https://doi.org/10.1186/1532-429x-14-40>
  100. Hatabu H, Ohno Y, Geffer WB, et al. Expanding applications of pulmonary MRI in the clinical evaluation of lung disorders: Fleischner society position paper. *Radiology* 2020; 297(2): 286-301. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201138>
  101. Kiely DG, Levin D, Hassoun P, et al. EXPRESS: Statement on imaging and pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI). *Pulm Circ*. 2019; 9:2045894019841990. <https://doi.org/10.1177/2045894019841990>
  102. Van de Veerdonk MC, Marcus JT, Bogaard HJ, et al. State of the art: advanced imaging of the right ventricle and pulmonary circulation in humans (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014;4(2):158-168. <https://doi.org/10.1086/675978>
  103. Vonk Noordegraaf A, Galie N. The role of the right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* 2011; 20(122):243-253. <https://doi.org/10.1183/09059180.00006511>
  104. Swift AJ, Wild JM, Nagle SK, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of pulmonary hypertension a practical approach to the current state of the art. *J Thorac Imag* 2014; 29(2):68-79. <https://doi.org/10.1097/rti.0000000000000079>
  105. Simpson CE, Damico RL, Kolb TM, Mathai SC, Khair RM, Sato T, Bourji K, Tedford RJ, Zimmerman SL, Hassoun PM. Ventricular mass as a prognostic imaging biomarker in incident pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2019 Apr 4;53(4):1802067. <https://doi.org/10.1183/13993003.02067-2018>
  106. Johns CS, Kiely DG, Rajaram S, et al. Diagnosis of pulmonary hypertension with cardiac MRI: derivation and validation of regression models. *Radiology*. 2019;290:61-68. <https://doi.org/10.1148/radiol.2018180603>
  107. Johns CS, Swift AJ, Hughes PJC, Ohno Y, Schiebler M, Wild JM. Pulmonary MR angiography and perfusion imaging-A review of methods and applications. *Eur J Radiol*. 2017 Jan;86:361-370. <https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2016.10.003>
  108. Rajaram S, Swift AJ, Capener D, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced MR angiography and unenhanced proton MR imaging compared with CT pulmonary angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Radiol* 2012; 22:310-317. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2252-x>
  109. Alabed S, Shahin Y, Garg P, et al. Cardiac-MRI predicts clinical worsening and mortality in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2020;29:S1936-878X(20)30731-2. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.08.013>
  110. Saunders LC, Johns CS, Stewart NJ, et al. Diagnostic and prognostic significance of cardiovascular magnetic resonance native myocardial T1 mapping in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20:78. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0501-8>
  111. Maschke SK, Schoenfeld CO, Kaireit TF, et al. MRI-derived regional biventricular function in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension before and after pulmonary endarterectomy. *Acad Radiol*. 2018;25:1540-1547. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.04.002>
  112. Sieren MM, Berlin C, Oechtering TH, et al. Comparison of 4D flow MRI to 2D flow MRI in the pulmonary arteries in healthy volunteers and patients with pulmonary hypertension. *PLoS One* 2019;

- 14(10):e0224121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224121>
113. Saunders LC, Johns CS, Stewart NJ, Oram CJE, Capener DA, Puntmann VO, Elliot CA, Condliffe RC, Kiely DG, Graves MJ, Wild JM, Swift AJ. Diagnostic and prognostic significance of cardiovascular magnetic resonance native myocardial T1 mapping in patients with pulmonary hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018 Dec 3;20(1):78. <https://doi.org/10.1186/s12968-018-0501-8>
  114. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *SwissMed Wkly* 2003; 133:163–169. <https://doi.org/10.4414/smw.2003.10016>
  115. Rosenkranz S, Howard LS, Gomberg-Maitland M, Hoepfer MM. Systemic consequences of pulmonary hypertension and right-sided heart failure. *Circulation* 2020; 141:678–693. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022362>
  116. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809–818. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1213917>
  117. Chu JW, Kao PN, Faul JL, Doyle RL. High prevalence of autoimmune thyroid disease in pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2002; 122:1668–1673. <https://doi.org/10.1378/chest.122.5.1668>
  118. Шмальц А.А. Динамика дистанции шестиминутной ходьбы как показатель эффективности специфических лёгочных вазодилататоров. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2022;18(3):342–349. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-09> [Shmalts A.A. Dynamics of 6-Minute Walk Distance as a Predictor of Efficiency Specific Pulmonary Vasodilators. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2022;18(3):342–349. (In Russ.) <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-06-09>]
  119. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension? A meta-analysis of 22 randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 60(13): 1192–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.01.083>
  120. Таран И.Н., Валиева З.С., Мартынюк Т.В., др. Вклад спирометрии в диагностический алгоритм обследования больных с лёгочной артериальной гипертензией. Медицинский алфавит. Больница (кардиология). 2016;3:19–23. [Taran I.N., Valieva Z.S., Martynyuk T.V., et al. Relevance of cardiopulmonary test in diagnostic algorithm in patients with pulmonary arterial hypertension. *Medical alphabet. Hospital (cardiology)*. 2016;3:19–23. (in Russ.)]
  121. Sherman AE, Saggat R. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Arterial Hypertension. *Heart Fail Clin* 2023;19(1):35–43. <https://doi.org/10.1016/j.hfc.2022.08.015>
  122. Dumitrescu D, Nagel C, Kovacs G, et al. Cardiopulmonary exercise testing for detecting pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Heart* 2017; 103:774–782. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-309981>
  123. Torres-Castro R, Gimeno-Santos E, Vilaró J, et al. Effect of pulmonary hypertension on exercise tolerance in patients with COPD: a prognostic systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2021; 30:200321. <https://doi.org/10.1183/16000617.0321-2020>
  124. Hoepfer MM, Lee SH, Voswinckel R, et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2546–2552. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.07.061>
  125. Kovacs G, Avian A, Olschewski A, Olschewski H. Zero reference level for right heart catheterization. *Eur Respir J* 2013;42:1586–1594. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050713>
  126. Куропий Т.С., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г. Сосудистые доступы к правым отделам сердца и легочным артериям: современное состояние вопроса. Кардиологический вестник 2022;17(3):23–28. <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703123> [Kuropii TS, Danilov NM, Matchin YuG. Vascular accesses for right heart interventions: state of the art. *Russian Cardiology Bulletin*. 2022;17(3):23–28. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/Cardiobulletin20221703123>]
  127. Шмальц А.А., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Расчет гемодинамики методом Фика при лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Евразийский кардиологический журнал 2022;(2):96–102. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-96-102> [Shmalts A.A., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Calculation of hemodynamics by the Fick method in pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. *Eurasian heart journal*. 2022;(2):96–102. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-2-96-102>]
  128. Opatowsky AR, Hess E, Maron BA, et al. Thermodilution vs estimated Fick cardiac output measurement in clinical practice: an analysis of mortality from the Veterans Affairs Clinical Assessment, Reporting, and Tracking (VA CART) Program and Vanderbilt University. *JAMA Cardiol*. 2017; 2:1090–1099. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2945>
  129. Viray MC, Bonno EL, Gabrielle ND, et al. Role of pulmonary artery wedge pressure saturation during right heart catheterization: a prospective study. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e007981. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.007981>
  130. Kubiak GM, Ciarka A, Binięcka M, et al. Right heart catheterization – background, physiological basics, and clinical implications. *J Clin Med* 2019;8:1331. <https://doi.org/10.3390/jcm8091331>
  131. Kaemmerer H, Apitz C, Brockmeier K, et al. Pulmonary hypertension in adults with congenital heart disease: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol*. 2018;272S:79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.078>
  132. Stout KK, Daniels CJ, Aboulhosn JA, et al. 2018 AHA/ACC Guideline for the Management of Adults With Congenital Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019;139(14):e698–e800. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000603>
  133. Xu Q, Yang Y, Geng J, et al. Clinical Study of Acute Vasoreactivity Testing in Patients with Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chin Med J (Engl)* 2017;130(4):382–391. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.199829>
  134. Yang Y, Yu Y, Yuan P, et al. Sex differences of hemodynamics during acute vasoreactivity testing to predict the outcomes of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Clin Respir J* 2020; 14(7):611–621. <https://doi.org/10.1111/crj.13173>
  135. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгенография, рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография при лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Детские болезни сердца и сосудов 2021; 18(2):83–93. <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2021-18-2-83-93> [Yurpol'skaya L.A., Shmalts A.A. X-ray methods and magnetic resonance imaging in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Children's Heart and Vascular Diseases*. 2021; 18(2):83–93 (in Russ.). <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2021-18-2-83-93>]
  136. Shimokawahara H, Ogawa A, Mizoguchi H, et al. Vessel stretching is a cause of lumen enlargement immediately after balloon pulmonary angioplasty: intravascular ultrasound analysis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2018;11:e006010. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.117.006010>
  137. Weatherald J, Montani D, Jevnikar M, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Eur Respir J*. 2019;28:190023. <https://doi.org/10.1183/16000617.0023-2019>
  138. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med*. 2016;16:134. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0296-z>
  139. Волков А.В., Мартынюк Т.В. Лёгочная артериальная гипертензия при системных заболеваниях соединительной ткани: современное состояние проблемы. Научно-практическая ревматология 2018;56(4):474–485. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-474-485> [Volkov A.V., Martynyuk T.V. Pulmonary arterial hypertension in systemic connective tissue diseases: the current state of the problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(4):474–485. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-474-485>]
  140. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52:3792–3800. <https://doi.org/10.1002/art.21433>
  141. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011;63:3522–3530. <https://doi.org/10.1002/art.30541>
  142. Coghlan JG, Denton CP, Grunig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1340–134. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203301>

143. Morrell NW, Aldred MA, Chung WK, et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801899. <https://doi.org/10.1183/13993003.01899-2018>
144. Kiely DG, Lawrie A, Humbert M. Screening strategies for pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21:K9–K20. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz204>
145. Boon G, Ende-Verhaar YM, Bavalia R, et al. Non-invasive early exclusion of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: the InShape II study. *Thorax* 2021;76:1002–1009. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216324>
146. Kylhammar D, Kjellstrom B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:4175–4181. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx257>
147. Hoepfer MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50:1700740. <https://doi.org/10.1183/13993003.00740-2017>
148. Boucly A, Weatherald J, Savale L, et al. Risk assessment, prognosis and guideline implementation in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2017; 50:1700889. <https://doi.org/10.1183/13993003.00889-2017>
149. Benza RL, Kanwar MK, Raina A, et al. Development and validation of an abridged version of the REVEAL 2.0 risk score calculator, REVEAL Lite 2, for use in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2021;159: 337–346. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.08.2069>
150. Zelniker TA, Huscher D, Vonk-Noordegraaf A, et al. The 6MWT as a prognostic tool in pulmonary arterial hypertension: results from the COMPERA registry. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(6):460-70. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1207-5>
151. Provencher S, Chemla D, Herve P, et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2006;27:114–120. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00042705>
152. Khirfan G, Naal T, Abuhalimeh B, et al. Hypoxemia in patients with idiopathic or heritable pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2018;13: e0191869. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191869>
153. Sitbon O, Chin KM, Channick RN, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension: insights from the GRIPHON study. *J Heart Lung Transpl.* 2020;39:300–309. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.12.013>
154. Nickel N, Golpon H, Greer M, et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2012; 39:589–596. <https://doi.org/10.1183/09031936.00092311>
155. Farber HW, Miller DP, McGoon MD, et al. Predicting outcomes in pulmonary arterial hypertension based on the 6-minute walk distance. *J Heart Lung Transpl.* 2015; 34(3):362–368. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.08.020>
156. Groepenhoff H, Vonk-Noordegraaf A, van de Veerdonk MC, et al. Prognostic relevance of changes in exercise test variables in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One.* 2013; 8(9):e72013. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072013>
157. Schiebler ML, Bhalla S, Runo J, et al. Magnetic resonance and computed tomography imaging of the structural and functional changes of pulmonary arterial hypertension. *J Thorac Imaging.* 2013; 28(3):178–193. <https://doi.org/10.1097/rti.0b013e31828d5c48>
158. de Siqueira MEM, Pozo E, Fernandes VR, et al. Characterization and clinical significance of right ventricular mechanics in pulmonary hypertension evaluated with cardiovascular magnetic resonance feature tracking. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2016;18(1):39. <https://doi.org/10.1186/s12968-016-0258-x>
159. Leuchte HH, El Nounou M, Tuerpe JC, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest* 2007; 131(2):402–409. <https://doi.org/10.1378/chest.06-1758>
160. Mereles D, Ehlken N, Kreuzer S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114:1482–1489. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.618397>
161. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2021;42:2284–2295. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa696>
162. Morris N.R., Kermeen F.D., Holland A.E. Exercise-based rehabilitation programs for pulmonary hypertension. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;1(1):CD011285. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd011285.pub2>
163. Chia KSW., Wong PKK., Faux SG. et al. The benefit of exercise training in pulmonary hypertension: a clinical review. *Intern Med J* 2017; 47(4):361–369. <https://doi.org/10.1111/imj.13159>
164. Halvorsen S, Mehilli J, Cassese S, et al. 2022 ESC Guidelines on cardiovascular assessment and management of patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3826–3924. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac270>
165. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018, 3(155):91–134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>  
[Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases during pregnancy 2018. National guidelines. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;(3):91–134. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>]
166. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2018; 39: 3165–3241. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy340>
167. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ.* 2015; 5:435–465. <https://doi.org/10.1086/682230>
168. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, et al. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience. *Chest* 2013;143:1330–1336. <https://doi.org/10.1378/chest.12-0528>
169. Hill W., Holy R., Traiger G. EXPRESS: Intimacy, Contraception, and Pregnancy Prevention in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Are We Counseling Our Patients? *Pulm Circ.* 2018;10(4):2045894018785259. <https://doi.org/10.1177/2045894018785259>
170. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29:1–14. <https://doi.org/10.3109/09513590.2013.774591>
171. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, et al. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey. *Eur Respir J.* 2013;41:1302–1307. <https://doi.org/10.1183/09031936.00089212>
172. Thangamathesvaran L, Armenia SJ, Merchant AM. The effect of pulmonary hypertension on inpatient outcomes of laparoscopic procedures. *Updates Surg.* 2018 Dec;70(4):521–528. <https://doi.org/10.1007/s13304-018-0556-y>
173. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Валиева З.С., др. Оценка бремени хронической тромбоземболической лёгочной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив.* 2018; 9: 101–109. <https://doi.org/10.26442/terarkh2018909101-109>  
[Chazova IE, Martynyuk TV, Valieva ZS, et al. The economic burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Russian Federation. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90(9):101–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/terarkh2018909101-109>]
174. Wang P, Hu L, Yin Y, et al. Can anticoagulants improve the survival rate for patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2020;196:251–256. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.024>
175. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA). *Circulation* 2014; 129:57–65. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.004526>
176. Грацианская С.Е., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Проблемные аспекты применения оральных антикоагулянтов у пациентов с лёгочной артериальной гипертензией различного генеза. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2017;(4):122–132. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2017-4-122-132>  
[Gratsianskaya S.Ye., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Oral anticoagulants in patients with different forms of pulmonary arterial hypertension, aspects of the problem. *Eurasian heart journal.* 2017;(4):122–132. (in Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2017-4-122-132>]
177. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В., Филиппов Е.В., соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической тромбоземболической лёгочной гипертензии. (2 ЧАСТЬ). *Терапевтический архив* 2016; 88(10):63–73. <https://doi.org/10.17116/terarkh201688663-73>

- [Chazova I.E., Martynyuk T.V., Filippov E.V., et al. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension (Part 2). *Terapevticheskie arkhiv* 2016;88(10):63-73. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/terarkh201688663-73>]
178. Mancuso L, Scordato F, Pieri M, et al. Management of portopulmonary hypertension: new perspectives. *World J Gastroenterol*. 2013;19:8252–8257. <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8252>
  179. Condliffe R, Kiely DG. Critical care management of pulmonary hypertension. *BJA Education* 2017; 17(7):228–234. <https://doi.org/10.1093/bjaed/mkw074>
  180. Stickel S, Gin-Sing W, Wagenaar M, Gibbs JSR. The practical management of fluid retention in adults with right heart failure due to pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl*. 2019;21:K46–K53. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz207>
  181. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998;114:787-792. <https://doi.org/10.1378/chest.114.3.787>
  182. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, et al. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. *Am Heart J* 2007; 153:127-132. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2006.09.008>
  183. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoepfer MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2013; 167:2300–2305. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.06.024>
  184. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801906. <https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018>
  185. Jentzer JC, Mathier, MA. Pulmonary Hypertension in the Intensive Care Unit *J Intensive Care Med* 2016; 31(6):369–385. <https://doi.org/10.1177/0885066615583652>
  186. Szymf B, Souza R, Bertoletti I, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35:1286–1293. <https://doi.org/10.1183/09031936.00070209>
  187. 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; 327:76-81. <https://doi.org/10.1056/nejm199207093270203>
  188. Clozel M, Maresta A, Humbert M. Endothelin receptor antagonists. *Handb Exp Pharmacol*. 2013;218:199–227. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38664-0_9)
  189. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*. 2008; 117:3010–3019. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.742510>
  190. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346:896–903. <https://doi.org/10.1056/nejmoa012212>
  191. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, et al. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2007;30:338–344. <https://doi.org/10.1183/09031936.00138706>
  192. Sitbon J, Bosch J, Cottrel E, et al. Macitentan for the treatment of portopulmonary hypertension (PORTICO): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 4 trial. *Lancet Respir Med* 2019; 7(7):594-604. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(19\)30091-8](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(19)30091-8)
  193. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 353:2148–2157. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050010>
  194. Michelakis ED, Tymchak W, Noga M, et al. Long-term treatment with oral sildenafil is safe and improves functional capacity and hemodynamics in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2003;108:2066-2069. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000099502.17776.c2>
  195. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894–2903. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.839274>
  196. Lichtblau M., Harzheim, D., Ehlken, N., et al. Safety and long-term efficacy of transition from sildenafil to tadalafil due to side effects in patients with pulmonary arterial hypertension. *Lung* 193; 1:105–112. <https://doi.org/10.1007/s00408-014-9657-7>
  197. Garraffo R, Lavrut T, Ferrando S, et al. Effect of tipranavir/ritonavir combination on the pharmacokinetics of tadalafil in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1071–1078. <https://doi.org/10.1177/0091270010379808>
  198. Schermuly RT, Janssen W, Weissmann N, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary hypertension. *Expert Opin Investig Drugs*. 2011;20:567–576. <https://doi.org/10.1517/13543784.2011.565048>
  199. Ghofrani H-A, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209655>
  200. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F, et al. CHEST-1 Study Group. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2013; 369(4):319-329. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1209657>
  201. Ghofrani H-A, Grimminger F, Grünig E, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for pulmonary arterial hypertension: data from the PATENT-2 open-label, randomized, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016; 4:361–371. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30019-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30019-4)
  202. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015;45(5):1293-302. <https://doi.org/10.1183/09031936.00087114>
  203. Olschewski H. Inhaled iloprost for the treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev*. 2009; 18(111):29–34. <https://doi.org/10.1183/09059180.00011111>
  204. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, et al. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1257–1263. <https://doi.org/10.1164/rccm.200603-3580c>
  205. Hoepfer MM, Leuchte H, Halank M, et al. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2006;28:691–694. <https://doi.org/10.1183/09031936.06.00057906>
  206. Мартынюк Т.В. Оценка приверженности пациентов с лёгочной гипертензией лечению ингаляционным илопростом (Вентавис): итоги проспективного многоцентрового неинтервенционного исследования IVENT. Системные гипертензии. 2019;16(2):12-27. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.190352>  
[Martynyuk TV. Evaluation of compliance of pulmonary hypertension patients to the treatment with inhaled iloprost (Ventavis): results of prospective, multicenter, non-interventional IVENT study. *Systemic Hypertension* 2019;16(2):12-27. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.2.190352>]
  207. Sitbon O, Channick R, Chin KM, et al. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2015;373:2522–2533. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1503184>
  208. Резухина Е.А., Родненков О.В., Мартынюк Т.В. Портрет типичного пациента с лёгочной артериальной гипертензией для назначения агониста простаглицлиновых рецепторов селекспага. *Евразийский Кардиологический Журнал* 2023;(1):94-99. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>  
[Rezukhina E.A., Rodnenkov O.V., Martynyuk T.V. Patient and disease characteristics of pulmonary arterial hypertension patients for prostacyclin receptor agonist selexipag treatment initiation. *Eurasian heart journal*. 2023;(1):94-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2023-1-94-99>]
  209. Boucly A, Savale L, Jais X, et al. Association between Initial Treatment Strategy and Long-Term Survival in Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J of Respir and Crit Care Med*. 2021; 204(7):842–854. <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-36980c>
  210. Hoepfer MM, Apitz C, Grünig E, et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S:37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
  211. Hoepfer MM, McLaughlin VV, Barbera JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil and mortality in patients with pulmonary arterial hypertension: a secondary analysis of the results from the randomized, controlled AMBITION study. *Lancet Respir Med* 2016;4:894–901. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30307-1](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30307-1)
  212. McLaughlin VV, Vachieri, JL, Oudiz, RJ, et al. (AMBITION Study Group). Patients with pulmonary arterial hypertension with and without cardiovascular risk factors: Results from the AMBITION trial. *J of Heart and Lung transplantation: the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2019; 38(12):1286–1295. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2019.09.010>

213. Lang I M, Palazzini M. The burden of comorbidities in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J Suppl.* 2019; 21(Suppl K):K21–K28. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/suz205>
214. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Возможности и ограничения для начальной комбинированной специфической терапии лёгочной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Терапевтический архив* 2020; 92(12):80–85. <https://doi.org/10.26442/00403660.0.2020.12.000840>  
[Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Advantages and limitations of initial combination therapy in pulmonary arterial hypertension patients in Russia. *Terapevticheskii arkhiv* 2020;92(12):80–85. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.12.000840>]
215. Ляпина И.Н., Зверева Т.Н., Мартынюк Т.В. Возможности комбинированной терапии в лечении пациентов с впервые установленным диагнозом лёгочной артериальной гипертензии промежуточного риска. *Consilium Medicum* 2022; 24(10):688–695. <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201875>  
[Lyapina IN, Zvereva TN, Martynyuk TV. Combination therapy of newly diagnosed intermediate-risk pulmonary arterial hypertension: A review. *Consilium Medicum.* 2022;24(10):688–695. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/20751753.2022.10.201875>]
216. Galìè N, Barbera JA, Frost AE, et al. Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:834–844. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1413687>
217. Hassoun PM, Zamanian RT, Damico R, et al. Ambrisentan and tadalafil up-front combination therapy in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:1102–1110. <https://doi.org/10.1164/rccm.201507-1398oc>
218. Sitbon O, Cottin V, Canuet M, et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*;56(3):2000673. <https://doi.org/10.1183/13993003.00673-2020>
219. Macitentan/Tadalafil Fixed-Dose Combination in Pulmonary Arterial Hypertension - A DUE. Presented by Dr. Kelly Chin at the American College of Cardiology Annual Scientific Session (ACC.23/WCC), New Orleans, LA, March 6, 2023. <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Clinical-Trials/2023/03/01/23/47/a-due>
220. Chin KM, Sitbon O, Doelberg M, et al. Three versus two-drug therapy for patients with newly diagnosed pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1393–1403. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.07.057>
221. Thakrar MV, Weatherald JC, Varughese RA, et al. Initial Combination Therapy With Riociguat and Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension: A Prospective Open-label Study. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37(4S):S53–S54. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.01.115>
222. Satoshi A, Yoshihiro D, Kaori I, et al. Effects of Dual Initial Combination Therapy With Macitentan Plus Riociguat or Macitentan Plus Selexipag on Hemodynamics in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension (SETOUCHI-PH Study) – Protocol of a Multicenter Randomized Control Trial. *Circ Rep.* 2021;3(2):105–109. <https://doi.org/10.1253/circrep.cr-20-0133>
223. Gaine S, Sitbon O, Channick RN, et al. Relationship Between Time From Diagnosis and Morbidity/Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension: Results From the Phase III GRIPHON Study. *Chest* 2021; 160(1):277–286. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.066>
224. McLaughlin V, Channick RN, Ghofrani HA, et al. Bosentan added to sildenafil therapy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2015;46(2):405–413. <https://doi.org/10.1183/13993003.02044-2014>
225. Galìè N, Gaine S, Channick R, et al. Long-Term Survival, Safety and Tolerability with Selexipag in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension: Results from GRIPHON and its Open-Label Extension. *Advances in therapy* 2022; 39(1):796–810. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01898-1>
226. Hoepfer MM, Simonneau G, Corris PA, et al. RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J* 2017;50(3):1602425. <https://doi.org/10.1183/13993003.02425-2016>
227. Taran IN, Belevskaya AA, Saidova MA, et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular-Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* 2018; 196(6):745–753. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>
228. Мартынюк Т.В., Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Чазова И.Е. Оптимизация специфической терапии лёгочной гипертензии: возможности риоцигуата. *Терапевтический архив* 2021; 93(9):1117–1124. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>  
[Martynyuk TV, Shmalts AA, Gorbachevsky SV, Chazova IE. Optimization of specific therapy for pulmonary hypertension: the possibilities of riociguat. *Terapevticheskii arkhiv* 2021;93(9):1117–1124. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201014>]
229. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Новые горизонты применения антагониста рецепторов эндотелина второго поколения мацитентана у пациентов с лёгочной гипертензией. *Терапевтический архив* 2018; 2018:72–80. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32480>  
[Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IY. New horizons for the use of the second generation of endothelin receptor antagonist macitentan in patients with pulmonary hypertension. *Terapevticheskii arkhiv* 2018;90(4):72–80. (in Russ.) <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/32480>]
230. Hoepfer MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *The Lancet Respir Med* 2021; 9(6):573–584. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(20\)30532-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(20)30532-4)
231. Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. от имени авторов. Резолюция экспертного совета по проблеме лёгочной артериальной гипертензии «Меняя парадигму лечения пациентов с ЛАГ». *Терапевтический архив* 2019;91(3):114–116. <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000185>  
[Chazova IE, Martynyuk T.V. on behalf of the authors. Expert Council resolution on pulmonary arterial hypertension (PAH) "Changing the paradigm of treating patients with pulmonary arterial hypertension". *Terapevticheskii arkhiv* 2019;91(3):114–116. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.03.000185>]
232. Li J, Yang ZY, Wang S, et al. Efficacy and safety of switching from bosentan or ambrisentan to macitentan in pulmonary arterial hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:977110. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.977110>
233. Sandoval J, Gomez-Arroyo J, Gaspar J, Pulido-Zamudio T. Interventional and surgical therapeutic strategies for pulmonary arterial hypertension: Beyond palliative treatments. *J Cardiol.* 2015; 66(4):304–314. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2015.02.001>
234. Gorbachevsky SV, Shmalts AA, Dadabaev GM, et al. Outcomes of Atrioseptostomy with Stenting in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension from a Large Single-Institution Cohort. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(9):725. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10090725>
235. Горбачевский С.В., Пурсанов М.Г., Шмальц А.А., др. Результаты атриосептостомии со стентированием у больных с идиопатической и схожими формами лёгочной артериальной гипертензии. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2019; 61(2):100–113. <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-2-100-113>  
[Gorbachevsky S.V., Pursanov M.G., Shmalts A.A., et al. Results of stent fenestration of the interatrial septum in patients with idiopathic and similar forms of pulmonary arterial hypertension. *Russian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2019;61(2):100–113 (in Russ.). <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2019-61-2-100-113>]
236. Шмальц А.А., Нишоннов Н.А. Атриосептостомия у больных с лёгочной гипертензией. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2015;57(5):18–25. <https://dx.doi.org/10.24022/0236-2791-2015-57-5-18-25>  
[Shmal'ts A.A., Nishonov N.A. Atrial septostomy for patients with pulmonary hypertension; *Grudnaya i Serdechno-Sosudistaya Khirurgiya.* 2015;57(5):18–25. (in Russ.)]
237. Khan MS, Memon MM, Amin E, et al. Use of balloon atrial septostomy in patients with advanced pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2019; 156:53–63. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.03.003>
238. Bartolome SD., Torres F. Severe pulmonary arterial hypertension: stratification of medical therapies, mechanical support, and lung transplantation. *Heart Fail Rev.* 2016; 21(3):347–356. <https://doi.org/10.1007/s10741-016-9562-7>
239. Hoepfer MM, Benza RL, Corris P, et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53:1801906. <https://doi.org/10.1183/13993003.01906-2018>
240. Шмальц А.А., Горбачевский С.В., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н. Тест на вазореактивность при лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. *Евразийский кардиологический журнал* 2022; 3:58–64. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-3-58-64>

- [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V., Martynyuk T.V., Nakonechnikov S.N. Vasoreactivity testing in pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. *Eurasian heart journal*. 2022;(3):58-64. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2022-3-58-64>]
241. Горбачевский С.В., Шмальц А.А., Плотникова Л.Р. Лёгочная гипертензия у детей с врождёнными пороками сердца. М.: ООО «Кедр»; 2018. ISBN 978-5-91487-115-1  
[Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A., Plotnikova L.R. Pulmonary hypertension in children with congenital heart defects. М.: Kedr LLC; 2018. (In Russ.). ISBN 978-5-91487-115-1]
242. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Диагностика лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Часть 2. Эхокардиография. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2021;66(6):23–32. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32>  
[Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Diagnosis of pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Part 2. Echocardiography. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii* (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics). 2021;66(6):23-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2021-66-6-23-32>]
243. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of adult congenital heart disease. *Eur Heart J* 2021;42(6):563-645. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa554>
244. Соболев А.В., Шмальц А.А. Эндovasкулярная диагностика лёгочной гипертензии, ассоциированной с врождёнными пороками сердца. Часть 1. Катетеризация сердца и ангиокардиография. Эндovasкулярная хирургия 2021; 8(3):263–71. <https://doi.org/https://doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-3-263-271>  
[Sobolev A.V., Shmalts A.A. Endovascular diagnostics of pulmonary hypertension associated with congenital heart defects. Part 1. Cardiac catheterization and angiography. *Russian journal of endovascular surgery*. 2021;8(3):263-71. (In Russ.) <https://doi.org/10.24183/2409-4080-2021-8-3-263-271>]
245. Горбачевский С.В., Шмальц А.А. Первичное обследование. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:20-34. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. Primary examination. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:20-34. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
246. Барышникова И.Ю., Шмальц А.А. Эхокардиография. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:35-52. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Baryshnikova I.Yu., Shmalts A.A. Echocardiography. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:35-52. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
247. Юрпольская Л.А., Шмальц А.А. Рентгеновская компьютерная и магнитно-резонансная томография. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:53-67. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Yurpolskaya L.A., Shmalts A.A. X-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:53-67. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
248. Соболев А.В., Шмальц А.А. Катетеризация сердца и ангиокардиография. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:68-83. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Sobolev A.V., Shmalts A.A. Cardiac catheterization and angiography. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:68-83. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
249. Глушко Л.А., Шмальц А.А. Оценка состояния кардиореспираторной системы. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:109-124. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Glushko L.A., Shmalts A.A. Assessment of the state of the cardiorespiratory system. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:109-124. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
250. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Тест на вазореактивность. В кн.: Горбачевский С.В., Шмальц А.А. (ред.) Диагностика лёгочной гипертензии при врождённых пороках сердца. М.: ФГБУ «НМИЦ ССХ им. А.Н.Бакулева» МЗ РФ; 2023:99-108. ISBN: 978-5-7982-0450-2  
[Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Vasoreactivity test. In the book: Gorbachevsky S.V., Shmalts A.A. (ed.) Diagnosis of pulmonary hypertension in congenital heart defects. М.: A.N. Bakulev National medical research center for cardiovascular surgery Ministry of Health of the Russian Federation; 2023:99-108. (In Russ.) ISBN: 978-5-7982-0450-2]
251. Arvind B, Relan J, Kothari SS. “Treat and repair” strategy for shunt lesions: a critical review. *Pulm Circ* 2020;10:2045894020917885. <https://doi.org/10.1177/2045894020917885>
252. Шмальц А.А., Белкина М.В., Горбачевский С.В. Специфические лёгочные вазодилататоры после операции Фонтана. Детские болезни сердца и сосудов 2017;14(1):16-24. <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24>  
[Shmalts A.A., Belkina M.V., Gorbachevskiy S.V. Specific pulmonary vasodilators after Fontan operation. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov* (Children's Heart and Vascular Diseases). 2017;14(1):16-24 (in Russ.) <https://dx.doi.org/10.24022/1810-0686-2017-14-1-16-24>]
253. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, et al. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 2006; 114:48–54. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.630715>
254. Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Доказательная база специфических лёгочных вазодилататоров у взрослых с врождёнными пороками сердца. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1106-1116. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201022>  
[Shmalts AA, Gorbachevsky SV. Evidence base for specific pulmonary vasodilators in adults with congenital heart disease. *Terapevticheskiy arkhiv* 2021;93(9):1106-1116. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201022>]
255. Rubio-Rivas M, Royo C, Simeón CP, et al. Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(2):208-19. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.010>
256. McGoon MD, Miller DP. REVEAL: a contemporary US pulmonary arterial hypertension registry. *Eur Respir Rev*. 2012;21(123):8-18. <https://doi.org/10.1183/09059180.00008211>
257. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023-30. <https://doi.org/10.1164/rccm.200510-1668oc>
258. Гусева, Н.Г. Системная склеродермия – мультидисциплинарная проблема. *Научно-практическая ревматология* 2011;49(2):10-14. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-596>  
[Guseva N.G., Guseva H.G. Systemic scleroderma is a multidisciplinary problem. *Rheumatology Science and Practice*. 2011;49(2):10-14. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2011-596>]
259. Волков А.В., Мартынюк Т.В., Юдкина Н.Н. и др. Выживаемость пациентов с лёгочной артериальной гипертензией, ассоциированной с системной склеродермией. *Терапевтический архив* 2012;84(5):24-28. <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31020>  
[Volkov AV, Martynyuk TV, Yudkina NN, et al. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension, associated with systemic sclerosis. *Terapevticheskiy arkhiv* 2012;84(5):24-28. (In Russ.) <https://ter-arkhiv.ru/0040-3660/article/view/31020>]
260. Attanasio U, Cuomo A, Pirozzi F, et al. Pulmonary Hypertension Phenotypes in Systemic Sclerosis: The Right Diagnosis for the Right Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12):4430. <https://doi.org/10.3390/ijms21124430>
261. Николаева Е.В., Корсакова Ю.О., Курмуков И.А. и др. Возможности эхокардиографического определения давления в лёгочной артерии у пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани. *Терапевтический архив* 2021;93(9):1106-1116. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201022>

- тельной ткани: данные ревматологического экспертного центра. Научно-практическая ревматология 2015;53(1):51-57. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-51-57>  
[Nikolaeva E.V., Korsakova Yu.O., Kurmukov I.A., et al. Possibilities for echocardiographic determination of pulmonary artery pressure in patients with systemic connective tissue diseases: data of a rheumatology expert center. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):51-57. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-51-57>]
262. Юдкина Н.Н., Николаева Е.В., Мартынюк Т.В., Волков А.В. Клинический субтип системной склеродермии, ассоциированный с лёгочной артериальной гипертензией. Кардиологический вестник. 2017;12(4):66-75.  
[Yudkina N.N., Nikolaeva E.V., Martynyuk T.V., Volkov A.V. The clinical subtype of systemic scleroderma associated with pulmonary arterial hypertension. *Kardiologicheskiy vestnik (Cardiological Bulletin)*. 2017;4:66-75. (in Russ.)]
263. Simpson CE, Damico RL, Hummers L, et al. Serum uric acid as a marker of disease risk, severity, and survival in systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2019;9(3):2045894019859477. <https://doi.org/10.1177/2045894019859477>
264. Santos-Gomes J, Gandra I, Adão R, et al. An Overview of Circulating Pulmonary Arterial Hypertension Biomarkers. *Front Cardiovasc Med* 2022;9:924873. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.924873>
265. Hao Y, Thakkar V, Stevens W, et al. A comparison of the predictive accuracy of three screening models for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):7. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0517-5>
266. Savale L, Guimas M, Ebstein N, Fertin M, et al. Portopulmonary hypertension in the current era of pulmonary hypertension management. *J Hepatol* 2020;73:130-139. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.02.021>
267. Ryom L, Cotter A, De Miguel R, et al. 2019 update of the European AIDS Clinical Society Guidelines for treatment of people living with HIV version 10.0. *HIV Med*. 2020;21:617-624. <https://doi.org/10.1111/hiv.12878>
268. Garry JD, Kolaitis NA, Kronmal R, et al. Pulmonary Hypertension Association Registry Investigators. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension - association with mortality, healthcare utilization, and quality of life: The Pulmonary Hypertension Association Registry (PHAR). *J Heart Lung Transplant*. 2022;41(12):1808-1818. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.08.019>
269. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS (London, England)* 2008;22:S35-S40. <https://doi.org/10.1097/01.aids.0000327514.60879.47>
270. Mularek-Kubzdela T, Czurzyński M, Kowal Bielecka O, et al. An expert opinion of the Polish Cardiac Society Working Group on Pulmonary Circulation and the Polish Society for Rheumatology on the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in patients with connective tissue disease. *Kardiol Pol*. 2021;79(7-8):917-929. <https://doi.org/10.33963/kp.a2021.0055>
271. Конева О.А., Овсянникова О.Б., Старовойтова М.Н., и др. Изолированное снижение диффузионной способности лёгких при системной склеродермии без лёгочной артериальной гипертензии: длительное проспективное наблюдение. Пульмонология. 2016;26(6):708-714. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714>  
[Koneva O.A., Ovsyannikova O.B., Starovoytova M.N., et al. Isolated decrease of the lung diffusing capacity in patients with systemic sclerosis without pulmonary arterial hypertension: a long-term prospective study. *Pulmonologiya*. 2016;26(6):708-714. (In Russ.) <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-6-708-714>]
272. Xanthouli P. Improved Survival for Patients with Systemic Sclerosis-associated Pulmonary Arterial Hypertension: For Real? *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(3):238-240. <https://doi.org/10.1164/rccm.202210-2006ed>
273. Lazaro SM, Quezada Loaiza CA, Rodriguez Padial, et al. Portopulmonary hypertension: prognosis and management in the current treatment era – results from the REHAP registry. *Intern Med*. 2021;51:355-365. <https://doi.org/10.1111/imj.14751>
274. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest* 2012;141:906-915. <https://doi.org/10.1378/chest.11-0160>
275. Sitbon O, Gressin V, Speich R, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1212-1217. <https://doi.org/10.1164/rccm.200404-445oc>
276. Certain MC, Chaumais MC, Jais X, et al. Characteristics and long-term outcomes of pulmonary venoocclusive disease induced by mitomycin C. *Chest*. 2021;159:1197-1207. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.238>
277. Montani D, Girerd B, Jais X, et al. Clinical phenotypes and outcomes of heritable and sporadic pulmonary veno-occlusive disease: a population-based study. *Lancet Respir Med* 2017;5:125-134. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)30438-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)30438-6)
278. Меркулов Е.В., Сапельников О.В., Власова Э.Е., др. Осложнения катетерной абляции у пациента с фибрилляцией предсердий: стеноз всех лёгочных вен. Особенности эндоваскулярного лечения. Кардиология 2019;59(5):92-96. <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.5.10260>  
[Merkulov E.V., Sapelnikov O.V., Vlasova E.E., et al. Complications of the Catheter Treatment of Atrial Fibrillation: Stenosis of All Pulmonary Veins after Radiofrequency Ablation. *Kardiologiya*. 2019;59(5):92-96. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.5.10260>]
279. Assad TR, Hemnes AR, Larkin EK et al. Clinical and Biological Insights Into Combined Post- and Pre-Capillary Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68(23):2525-2536. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.942>
280. Halpern SD, Taichman DB. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest* 2009;136(1):37-43. <https://doi.org/10.1378/chest.08-2784>
281. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
282. Bermejo J, Gonzalez-Mansilla A, Mombiola T, et al. Persistent pulmonary hypertension in corrected valvular heart disease: hemodynamic insights and long-term survival. *J Am Heart Assoc*. 2021;10: e019949. <https://doi.org/10.1161/jaha.120.019949>
283. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J*. 2017;50:1700578. <https://doi.org/10.1183/13993003.00578-2017>
284. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Clinical relevance of fluid challenge in patients evaluated for pulmonary hypertension. *Chest*. 2017;151:119-126. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1439>
285. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot study of endothelin receptor blockade in heart failure with diastolic dysfunction and pulmonary hypertension (BADDHY-trial). *Heart Lung Circ* 2017;26:433-441. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.09.004>
286. Vachieri JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018;51:1701886. <https://doi.org/10.1183/13993003.01886-2017>
287. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multicenter, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J*. 2018; 39:1255-1264. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx700>
288. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology*. 2008;109:273-280. <https://doi.org/10.1159/000107791>
289. Cao JY, Wales KM, Cordina R, Lau EMT, Celermajer DS. Pulmonary vasodilator therapies are of no benefit in pulmonary hypertension due to left heart disease: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2018;273:213-220. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.09.043>
290. Lilly LS. Pathophysiology of Heart Disease: An Introduction to Cardiovascular Medicine (p. 249). Wolters Kluwer Health, 7 th. ed., 2021; Kindle Edition. ISBN-13: 978-1975120597
291. Ляпина И.Н., Теплова Ю.Е., Мартынюк Т.В. Фенотип пациентов с лёгочной гипертензией вследствие патологии левых отделов сердца: особенности патофизиологии и дифференциальной диагностики. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний 2022;11(4):118-129. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129>  
[Lyapina I. N., Teplova Yu. E., Martynyuk T. V. Phenotype of patients with pulmonary hypertension due to left heart disease: features of pathophysiology and differential diagnosis. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4):118-129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2022-11-4-118-129>]

292. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40:689–697. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy809>
293. Lewis GD, Shah R, Shahzad K, et al. Sildenafil improves exercise capacity and quality of life in patients with systolic heart failure and secondary pulmonary hypertension. *Circulation* 2007; 116:1555–1562. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.107.716373>
294. Wu X, Yang T, Zhou Q, Li S, Huang L. Additional use of a phosphodiesterase 5 inhibitor in patients with pulmonary hypertension secondary to chronic systolic heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:444–453. <https://doi.org/10.1002/ehf.47>
295. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Nov 27;50(22):2136–44. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.07.078>
296. Obokata M, Reddy YNV, Shah SJ, et al. Effects of interatrial shunt on pulmonary vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2539–2550. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1062>
297. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation*. 2011 Jul 12;124(2):164–174. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.110.983866>
298. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-capillary, combined, and post-capillary pulmonary hypertension: a pathophysiological continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68:368–378. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.05.047>
299. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2565–2573. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv336>
300. Dachs TM, Duca F, Rettl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial. *Eur Heart J* 2022; 43(36):3402–3413. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac389>
301. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, et al. Left ventricular assist devices in pulmonary hypertension group 2 with significantly elevated pulmonary vascular resistance: a bridge to cure. *Heart Lung Circ* 2019; 28(6):946–952. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2018.04.299>
302. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128(5):502–11. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.001458>
303. O'Sullivan CJ, Wenaweser P, Ceylan O, et al. Effect of pulmonary hypertension hemodynamic presentation on clinical outcomes in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: insights from the new proposed pulmonary hypertension classification. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002358. <https://doi.org/10.1161/circinterventions.114.002358>
304. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20:585–594. <https://doi.org/10.1002/ehf.864>
305. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012; 98:126–132. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300705>
306. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022;43:561–632. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395>
307. Schneider SR, Mayer LC, Lichtblau M, et al. Effect of a day-trip to altitude (2500 m) on exercise performance in pulmonary hypertension: randomized crossover trial. *ERJ Open Res* 2021;7:00314–02021. <https://doi.org/10.1183/23120541.00314-2021>
308. Groth A, Saxer S, Bader PR, et al. Acute hemodynamic changes by breathing hypoxic and hyperoxic gas mixtures in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2018; 270:262–267. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.05.127>
309. Zeder K, Avian A, Bachmaier G, et al. Elevated pulmonary vascular resistance predicts mortality in COPD patients. *Eur Respir J* 2021; 58: 2100944. <https://doi.org/10.1183/13993003.00944-2021>
310. Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393–2399. <https://doi.org/10.1378/chest.128.4.2393>
311. Olsson KM, Hoepfer MM, Pausch C, et al. Pulmonary vascular resistance predicts mortality in patients with pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: results from the COMPERA registry. *Eur Respir J* 2021; 58: 2101483. <https://doi.org/10.1183/13993003.01483-2021>
312. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 189–194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060c>
313. Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, et al. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746–752. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.746>
314. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest* 2005; 127: 1531–1536. <https://doi.org/10.1378/chest.127.5.1531>
315. Dawes TJW, McCabe C, Dimopoulos K, et al. Phosphodiesterase 5 inhibitor treatment and survival in interstitial lung disease pulmonary hypertension: A Bayesian retrospective observational cohort study. *Respirology*. 2023; 28:262–72. <https://doi.org/10.1111/resp.14378>
316. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013; 158: 641–649. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-9-201305070-00003>
317. Gou Q, Shi R, Zhang X, Meng Q, Li X, Rong X, Gawa Z, Zhuoma N, Chen X. The Prevalence and Risk Factors of High-Altitude Pulmonary Hypertension Among Native Tibetans in Sichuan Province, China. *High Alt Med Biol*. 2020;21(4):327–335. <https://doi.org/10.1089/ham.2020.0022>
318. Сарыбаев А.Ш., Сыдыков А.С., Сартмырзаева М.А., др. Высокогорная лёгочная гипертензия («болезнь Миррахимова»). *Евразийский кардиологический журнал* 2016;(4):76–83. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-4-76-83> [Sarybaev A.Sh., Sydykov A.S., Sartmyrzaeva M.A., et al. High altitude pulmonary hypertension («Mirrakhimov's disease»). *Eurasian heart journal*. 2016;(4):76–83. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-4-76-83>]
319. Sime F, Penalzoza D, Ruiz L. Bradycardia, increased cardiac output, and reversal of pulmonary hypertension in altitude natives living at sea level. *Br Heart J*. 1971;33:647–657. <https://doi.org/10.1136/hrt.33.5.647>
320. Aldashev AA, Kojonazarov BK, Amatov TA, et al. Phosphodiesterase type 5 and high altitude pulmonary hypertension. *Thorax* 2005;60:683–687. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.041954>
321. Antezana AM, Antezana G, Aparicio O, et al. Pulmonary hypertension in high-altitude chronic hypoxia: response to nifedipine. *Eur Respir J* 1998;12:1181–1185. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.12051181>
322. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2020;41:543–603. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz405>
323. Swietlik EM, Ruggiero A, Fletcher AJ, et al. Limitations of resting haemodynamics in chronic thromboembolic disease without pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2019;53:1801787. <https://doi.org/10.1183/13993003.01787-2018>
324. Wensel R, Francis DP, Meyer FJ, et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol* 2013 Aug 20;167(4):1193–1198. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2012.03.135>
325. Badagliacca R, Rischard F, Giudice FL, et al. Incremental value of cardiopulmonary exercise testing in intermediate-risk pulmonary arterial hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2022;41:780–790. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.021>
326. Jenkins DP, Biederman A, D'Armini AM, et al. Operability assessment in CTEPH: Lessons from the CHEST-1 study. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(3):669–674. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.02.062>
327. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Новикова Н.В., др. Хирургическое лечение хронической тромбоэмболической лёгочной гипертензии / Национальный медицинский исследовательский центр имени Е.Н. Мешалкина; под общей редакцией А.М. Чернявского. — Новосибирск: НМИЦ; Издательство СО РАН, 2019.317 с. ISBN: 978-5-7692-1665-7

- [Chernyavsky A.M., Edemsky A.G., Novikova N.V., et al. *Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension/ National Medical Research Center named after E.N. Meshalkina; under the general editorship of A.M. Chernyavsky.* — Novosibirsk: National Medical Research Center: Publishing House SB RAS, 2019.317 p. (In Russ.) ISBN: 978-5-7692-1665-7]
328. Araszkievicz A, Darocha S, Pietrasik A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of residual or recurrent pulmonary hypertension after pulmonary endarterectomy. *Int J Cardiol.* 2019;278:232–237. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.066>
  329. Madani MM, Auger WR, Pretorius V, et al. Pulmonary endarterectomy: recent changes in a single institution's experience of more than 2,700 patients. *Ann Thorac Surg* 2012;94:97–103. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.04.004>
  330. Lankeit M, Krieg V, Hohboh L, et al. Pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant* 2018;37:250–258. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2017.06.011>
  331. Акчурин П.С., Мершин К.В., Табакьян Е.А., др. Хирургическое лечение хронической тромбоземболической лёгочной гипертензии: современные тенденции и собственный опыт. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2016; 2:40-47. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-2-40-47>  
[Akchurin R.S., Mershin K.V., Tabakyan E.A., et al. *Surgical treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: modern trends and own experience.* *Eurasian heart journal.* 2016;(2):40-47. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2016-2-40-47>]
  332. D'Armini AM, Morsolini M, Mattiucci G, Grazioli V, Pin M, Valentini A, et al. Pulmonary endarterectomy for distal chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:1005–1011. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2014.06.052>
  333. Newnham M, Bunclark K, Abraham N, et al. CAMPHOR score: patient-reported outcomes are improved by pulmonary endarterectomy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2020;56:1902096. <https://doi.org/10.1183/13993003.02096-2019>
  334. Чернявский А.М., Едемский А.Г., Чернявский М.А., др. Пятилетние результаты хирургического лечения пациентов с хронической постэмболической лёгочной гипертензией. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2017;2:21-24. <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017221-24>  
[Cherniavskii AM, Edemskii AG, Cherniavskii MA, et al. *5-year surgical results in patients with chronic postembolic pulmonary hypertension.* *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zurnal im. N.I. Pirogova.* 2017;(2):21-24. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia2017221-24>]
  335. Taboada D, Pepke-Zaba J, Jenkins DP, et al. Outcome of pulmonary endarterectomy in symptomatic chronic thromboembolic disease. *Eur Respir J.* 2014;44:1635–1645. <https://doi.org/10.1183/09031936.00050114>
  336. Quadery SR, Swift AJ, Billings CG, et al. The impact of patient choice on survival in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2018;52:1800589. <https://doi.org/10.1183/13993003.00589-2018>
  337. Jaïs X, Brenot P, Bouvaist H, et al. Balloon pulmonary angioplasty versus riociguat for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (RACE): a multicentre, phase 3, open-label, randomised controlled trial and ancillary follow-up study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(10):961-971. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(22\)00214-4](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(22)00214-4)
  338. Delcroix M, Staehler G, Gall H, et al. Risk assessment in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension patients. *Eur Respir J.* 2018;52:1800248. <https://doi.org/10.1183/13993003.00248-2018>
  339. Benza RL, Farber HW, Frost A, et al. REVEAL risk score in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension receiving riociguat. *J Heart Lung Transplant.* 2018;37:836–843. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2018.02.015>
  340. Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk assessment in pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53:1802004. <https://doi.org/10.1183/13993003.02004-2018>
  341. Bunclark K, Newnham M, Chiu YD, et al. A multicenter study of anticoagulation in operable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost.* 2020;18:114–122. <https://doi.org/10.1111/jth.14649>
  342. Humbert MS, Simonneau G, Pittrow D, et al. Oral anticoagulants (NOAC and VKA) in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Heart Lung Transplant.* 2022;41:716–721. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2022.02.002>
  343. Валиева З.С., Мартынюк Т.В. Выбор специфической и антикоагулянтной терапии у пациентов с впервые выявленной хронической тромбоземболической легочной гипертензией в зависимости от статуса операбельности. *Российский кардиологический журнал.* 2023;28(3):5231. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5231>  
[Valieva Z.S., Martynyuk T.V. *Choice of specific and anticoagulant therapy in patients with newly diagnosed chronic thromboembolic pulmonary hypertension, depending on operability status.* *Russian Journal of Cardiology.* 2023;28(3):5231. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5231>]
  344. Ordi-Ros J, Saez-Comet L, Perez-Conesa M, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist in antiphospholipid syndrome: a randomized noninferiority trial. *Ann Intern Med* 2019;171:685–694. <https://doi.org/10.7326/m19-0291>
  345. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. *Blood* 2018;132:1365–1371. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-04-848333>
  346. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Respir Med.* 2017;5:785–794. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(17\)30305-3](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(17)30305-3)
  347. Reesink HJ, Surie S, Kloek JJ, et al. Bosentan as a bridge to pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139:85–91
  348. Reichenberger F, Voswinkel R, Enke B, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2007;30:922–927. <https://doi.org/10.1183/09031936.00039007>
  349. Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е., и др. Баллонная ангиопластика лёгочных артерий при неоперабельной хронической тромбоземболической лёгочной гипертензии. *Consilium Medicum* 2016;5:59-61. <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94466>  
[Danilov NM, Matchin YG, Chazova IE., et al. *Balloon pulmonary angioplasty for inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* *Consilium Medicum* 2016;18(5):59-61. (In Russ.) <https://consilium.orscience.ru/2075-1753/article/view/94466>]
  350. Mahmud E, Behnamfar O, Ang L, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Interv Cardiol Clin* 2018;7:103–117. <https://doi.org/10.1016/j.iccl.2017.09.003>
  351. Ogawa A, Matsubara H. After the dawn-balloon pulmonary angioplasty for patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2018;82:1222–1230. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-18-0258>
  352. Ogawa A, Satoh T, Fukuda T, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results of a multicenter registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e004029. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.117.004029>
  353. Wiedenroth CB, Ghofrani HA, Adameit MSD, et al. Sequential treatment with riociguat and balloon pulmonary angioplasty for patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Pulm Circ* 2018; 8:2045894018783996. <https://doi.org/10.1177/2045894018783996>
  354. Fukui S, Ogo T, Morita Y, et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014;43:1394–1402. <https://doi.org/10.1183/09031936.00012914>
  355. Fukuda K, Hiroshi Date H, Doi S, et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J* 2019;83(4):842-945. <https://doi.org/10.1253/circj.cj-66-0158>
  356. Яровой С.Ю., Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. Структурные изменения легочных артерий после транслюминальной баллонной ангиопластики у пациентов с хронической тромбоземболической легочной гипертензией. *Евразийский Кардиологический Журнал.* 2020;(4):12-20. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-12-20>  
[Yarovoy S.Y., Danilov N.M., Matchin Yu.G., Chazova I.E. *Structural changes of the pulmonary arteries after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension.* *Eurasian heart journal.* 2020;(4):12-20. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-4-12-20>]

357. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013;99:1415–1420. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-303549>
358. Kurzyna M, Darocha S, Pietura R, et al. Changing the strategy of balloon pulmonary angioplasty resulted in a reduced complication rate in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. A single-centre European experience. *Kardiol Pol* 2017;75:645–654. <https://doi.org/10.5603/kp.a2017.0091>
359. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp JC, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J* 2017;49:1602409. <https://doi.org/10.1183/13993003.02409-2016>
360. Godinas L, Bonne L, Budts W, et al. Balloon pulmonary angioplasty for the treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: single-center experience with low initial complication rate. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:1265–1272. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.03.023>
361. Lang IM, Andreassen AK, Andersen A, et al. Balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a clinical consensus statement of the ESC working group on pulmonary circulation and right ventricular function. *Eur Heart J* 2023;44(29):2659–2671. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad413>
362. Shinkura Y, Nakayama K, Yanaka K, et al. Extensive revascularisation by balloon pulmonary angioplasty for chronic thromboembolic pulmonary hypertension beyond haemodynamic normalisation. *EuroIntervention* 2018;13:2060–2068. <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00157>
363. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, et al. Perioperative bridging anticoagulation in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823–833. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1501035>
364. Danilov NM, Matchin YuG, Sagaydak OV, et al. Antecubital vein access for balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: safe new approach. *Russian Open Medical Journal* 2019;8:e0107. <https://doi.org/10.15275/rusomj.2019.0107>
365. Данилов Н.М., Яровой С.Ю., Елфимова Е.М., др. Клинические и рентгенологические аспекты реперфузионного отёка лёгких после транслюминальной баллонной ангиопластики лёгочных артерий у пациентов с хронической тромбоземболической лёгочной гипертензией. *Системные гипертензии*. 2022;19(3):23–30. <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-23-30>  
[Danilov N.M., Yarovoy S.Yu., Elfimova E.M., Chazova I.E., et al. Clinical and radiological aspects of reperfusion pulmonary edema after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Systemic Hypertension*. 2022;19(3):23–30. (In Russ.) <https://doi.org/10.38109/2075-082X-2022-3-23-30>]
366. Jensen KW, Kerr KM, Fedullo PF, et al. Pulmonary hypertensive medical therapy in chronic thromboembolic pulmonary hypertension before pulmonary thromboendarterectomy. *Circulation* 2009;120(13):1248–54. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.109.865881>
367. Валиева З.С., Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Характеристика пациентов с хронической тромбоземболической лёгочной гипертензией по данным российского национального регистра. *Терапевтический архив*. 2021;93(9):1058–1065. <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201037>  
[Valieva ZS, Martynyuk TV, Nakonechnikov SN, Chazova IE. Characteristics of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension according to the Russian National Registry. *Terapevticheskii arkhiv*. 2021;93(9):1058–1065. (in Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.09.201037>]
368. Ni JR, Yan PJ, Liu SD, et al. Diagnostic accuracy of transthoracic echocardiography for pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019; 9(12):e033084. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-033084>
369. Gall H, Yogeswaran A, Fuge J, et al. Validity of echocardiographic tricuspid regurgitation gradient to screen for new definition of pulmonary hypertension. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100822. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100822>
370. D'Aiuto M., Di Maio M., Romeo E, et al. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study. *Eur Respir J* 2022;60:2102548. <https://doi.org/10.1183/13993003.02548-2021>
371. Sydykov A, Mamazhakypov A, Maripov A, et al. Pulmonary Hypertension in Acute and Chronic High Altitude Maladaptation Disorders. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1692. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041692>
372. Soria R, Egger M, Scherrer U, et al. Pulmonary artery pressure and arterial oxygen saturation in people living at high or low altitude: systematic review and meta-analysis. *J Appl Physiol* 2016;121(5):1151–1159. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00394.2016>
373. Maripov A, Mamazhakypov A, Karagulova G, et al. High altitude pulmonary hypertension with severe right ventricular dysfunction. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):e89–e90. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.07.129>
374. Grover RF, Vogel JH, Voigt GC, et al. Reversal of high altitude pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1966;18:928–932. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(66\)90443-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(66)90443-7)
375. Maripov A, Muratali Uulu K, Satybaldyev S, Kushubakova N, Sarybaev A. Reversal of pulmonary hypertension in a patient with chronic mountain sickness after relocation to low altitude. *J Clin Diagn Res*. 2021 y;15(5):OD09–OD10. <http://dx.doi.org/10.7860/JCDR/2021/48309.14886>
376. Singh I, Khanna PK, Lal M, et al. High-altitude pulmonary hypertension. *Lancet*. 1965;2(7404):146–50. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(65\)90229-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(65)90229-1)
377. Richalet JP, Rivera-Ch M, Maignan M, et al. Acetazolamide for Monge's disease: efficiency and tolerance of 6-month treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(12):1370–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200802-196oc>
378. Ishikura K, Yamada N, Ito M, et al. Beneficial acute effects of rho-kinase inhibitor in patients with pulmonary arterial hypertension. *Circ. J. Off. J. Jpn. Circ. Soc.* 2006;70:174–178. <https://doi.org/10.1253/circj.70.174>
379. Kojonazarov B, Myrzaakhmatova A, Sooronbaev T, et al. Effects of fasudil in patients with high-altitude pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2012;39:496–498. <https://doi.org/10.1183/09031936.00095211>
380. Sommer N, Ghofrani H-A, Pak O, et al. Current and future treatments of pulmonary arterial hypertension. *Br J Pharmacol*. 2021;178:6–30. <https://doi.org/10.1111/bph.15016>
381. Grimminger F, Schermuly RT, Ghofrani H-A. Targeting non-malignant disorders with tyrosine kinase inhibitors. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9:956–970. <https://doi.org/10.1038/nrd3297>