**НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Рабочая группа по формированию рекомендаций:

Общая редакция: академик НАНБ А.Г. Мрочек (РНПЦ «Кардиология», Минск)

Лазарева И.В. (РНПЦ «Кардиология», Минск)

Медведева Л.А. (РНПЦ «Кардиология», Минск)

Булгак А.Г. (РНПЦ «Кардиология», Минск)

Пристром А.М. (БелМАПО, Минск)

**Минск, 2016**

**Содержание**

1. **Предисловие** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . .. . .. .6

1. **Введение . .** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . ...

2. **Определения и классификации** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . **.** . .. 7

2.1 Определения . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. 7

3.2. Классификации . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . . 8. .8 **Эпидемиология и генетика легочной гипертензии** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 10

4.1 Эпидемиология и факторы риска . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . 10

4.2 Генетика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . 12

5**. Диагностика ЛГ. . . .** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 12

5.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . .. 14

5.1.1 Клинические проявления . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . 14

5.1.2 Электрокардиограмма . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 15

5.1.3 Рентгенография . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. . 16

5.1.4 Исследования функции лёгких и газы артериальной крови . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . 16

5.1.5 Эхокардиография . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . .. 16

5.1.6 Вентиляционно-перфузионное сканирование лёгких . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . .. .. 19

5.1.7 Компьютерная томография с высоким разрешением, компьютерная томография с контрастированием и ангиография легких . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. 20

5.1.8 Магнитный резонанс сердца . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . .. . . .. ... . .. 21

5.1.9 Анализ крови и иммунология . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . .. . . . .. .. 21

5.1.10 УЗИ брюшной полости . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . ... 22

5.1.11 Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность . . .. .. .. . . . . . . . . . .. . . 22

5.1.12 Генетическое тестирование . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . . . .

5.2 Алгоритм диагностики . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . .. .. . . 26

6. **Легочная артериальная гипертензия (Группа 1) . .** . . . . . . . . . . . .. . . . . . . .. . . . . . . 27

6.1 **Клинические характеристики** . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . .. 27

6.2 **Оценка степени тяжести**. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 27

6.2.1 Клинические параметры, визуализация и гемодинамика . . . . . . . . . . . .. .. . . . .. . . 27

6.2.2 Толерантность к физической нагрузке . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 28

6.2.3 Биохимические маркеры . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . .. . . . .. . . . . . . . . . . . . . 29

6.2.4 Прогностическая оценка и оценка риска . . . . . . . . . . . ... . . . . . . . . . . ……… . 29

6.2.5 Определение статуса пациента . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . . . . . . . . . . . .. 32

6.2.6 Цели лечения и стратегия наблюдения . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . . . . . . . . .. 33

6.3 **Терапия .** . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . .. 33

6.3.1 Общие меры . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. .. 34

6.3.1.1 Физическая нагрузка и реабилитация под наблюдением специалиста . .... . . . . . . 34

6.3.1.2 Беременность, контроль рождаемости и постменопаузальная гормональная

терапия . . . . .. . . . ... . . . . . . . . . .. . . . ... . . . . . . . .. . . . ... . . . . . . . .. . . . ... . . . ... ... . . 35

6.3.1.3 Плановое оперативное лечение . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . . . . . . . .. . . . . 36

6.3.1.4 Профилактика инфекций . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . . . . . . . . .. 36

6.3.1.5 Психосоциальная поддержка . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 36

6.3.1.6 Приверженность лечению . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . 36

6.3.1.7 Путешествия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . ... . .. . . 36

6.3.1.8 Генетическое консультирование . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .

6.3.2 Поддерживающая терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. . .. . . . . . .. . . .. ... . 37

6.3.2.1 Оральные антикоагулянты . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. . .. . . . . .. . . 37

6.3.2.2 Диуретики . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . .. . 37

6.3.2.3 Кислород . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . .. . 38

6.3.2.4 Дигоксин и другие сердечно-сосудистые средства . . . . . . . . . . . . . . . .. .. . . . . . . .. . 38

6.3.2.5 Анемия и статус железа . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . .. . . . . . . . .. .. 38

6.3.3 Специфическая лекарственная терапия . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . . . . . . . . . . . . .. .. . . 39

6.3.3.1 Блокаторы кальциевых каналов . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . ... . . ... . . ... 39

6.3.3.2 Антагонист рецепторов эндотелина . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . 40

6.3.3.3 Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы . .. . .. . . 41

6.3.3.4 Аналоги простациклина и антагонисты рецептора простациклина . . .. .. . . . . . . . 42

6.3.3.5 Экспериментальные соединения и стратегии . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . .

6.3.4 Комбинированная терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . .. . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . .. 46

6.3.5 Лекарственные взаимодействия. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. . . . . . . . . . . . . . . 47

6.3.6 Баллонная предсердная септостомия . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . .. . . . . . . . . . . . . . . .. 48

6.3.7 Преимущественно правожелудочковая недостаточность . . .... . . . .. . . .. . 51

6.3.7.1 Лечение в реанимационном отделении. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . . . . . . 51

6.3.7.2 Устройства вспомогательного кровообращения (правый желудочек) . . . . . . . . . 51

6.3.8 Трансплантация . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . 52

6.3.9 Алгоритм лечения . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .

6.3.10 Диагностика и лечение осложнений легочной артериальной гипертензии .. .. . . . 53

6.3.10.1 Аритмии . . . . . . . . . . . . .. . . . .. . . . . . . . . .. . . . .. . . . . . . .. . . . .. . . . . .. .. . . 53

6.3.10.2 Кровохарканье . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . .. . . . . . . .. . . .. . . .. . . . .. .. . . 54

6.3.10.3 Механические осложнения . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . ... . . . .. .. . . 54

6.3.11 Паллиативное лечение и этические вопросы ………… …. ……. . ..54

7. **Специфические подгруппы пациентов с легочной (артериальной) гипертензией** 55

7.1 Легочная артериальная гипертензия у детей . . . . . .. . . .. .. .. . . . . . . . . . 55

7.1.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 56

7.1.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 56

7.2 **Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками**

**сердца у взрослых ...** .. . . .. .. . ... .. . . . ... .. . ... .. . . . ... .. . ... .. .. . ………….. . .. . .. . . 57

7.2.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 58

7.2.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 58

7.3 **Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани . . .. . .. .** . . .. . . . .. . .. . .. . . .. . .. . . . .. . .. . .. . . .. . .. . . .. . 60

7.3.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 61

7.3.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . 61

7.4 **Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной**

**гипертензией**. ……………………………………………………………………………… 62

7.4.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. 63

7.4.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. 63

7.5 **Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с инфекцией вирусом иммунодефицита человека**. . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. .. .. 64

7.5.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. 64

7.5.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . .. .. ... 65

7.6 **Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) и легочный капиллярный**

**Гемангиоматоз (ЛКГ)** . …………………….. ……………. ……. . . 66

7.6.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . .. . .66

7.6.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . ..67

8. **Легочная гипертензия в связи с заболеванием левых отделов сердца**

**(Группа 2).**  68

8.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. 69

8.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. 70

9. **Легочная гипертензия в связи с заболеваниями легких и/или гипоксией**

**(Группа 3)** .. ….. ……. ………….. ……… …….. . 71

9.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 72

9.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 72

10. **Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (Группа 4**) .. . . . . . . . . . 73

10.1 Диагностика . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 74

10.2 Терапия . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 76

10.2.1 Хирургическое лечение . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . . . . . . . . . .. 76

10.2.2 Медикаментозная . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . . . ...77

10.2.3 Интервенционное вмешательство . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . . .. . 77

11. **Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами (Группа 5)** …………………………… ………..78

12. **Определение специализированного (экспертного) центра по лечению легочной гипертензии** ..... 79

**Список сокращений и условных обозначений, используемый в рекомендациях:**

ОР — относительный риск (RR — (англ.) relative risk) ПЖ — правый желудочек/правожелудочковый

ПЛГН — персистирующая легочная гипертензия новорожденных ПЛКС — патология левых камер сердца

ПП — правое предсердие

ППЛГ — порто-пульмональная легочная гипертензия рГЦ — растворимая гуанилатциклаза

РКИ — рандомизированное клиническое исследование СВ — сердечный выброс

сДЛА — систолическое давление в легочной артерии СДЛА — систолическое давление в легочной артерии СЗСТ — системное заболевание соединительной ткани СИ — сердечный индекс

СКА — серповидноклеточная анемия СН — сердечная недостаточность

СНсФВ — сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса

срДЛА — среднее давление в легочной артерии СС — системная склеродермия

ССС — системное сосудистое сопротивление СТР — скорость трикуспидальной регургитации ТПГД — транспульмональный градиент давления т.р.д. — три раза в день

ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии ТЭхоКГ — трансторакальная эхокардиография ФК— функциональный класс

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия цГМФ — циклический гуанозин монофосфат

ЭКГ — электрокардиограмма

ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация ЭЭЛА — эндартерэктомия из легочной артерии

ЭхоКГ — эхокардиография

BMPR2 — bone morphogenetic protein receptor 2, рецептор 2 типа костного морфогенного протеина

BNP — brain natriuretic peptide, мозговой натрийуретический пептид BREATHE — Bosentan Randomised trial of Endothelin Antagonist THErapy, клиническое рандомизированное исследование блока- тора эндотелиновых рецепторов бозентана

CAV1 — кавеолин-1

EIF2AK4 — эукариотический инициирующий трансляцию фактор 2 альфа киназы 4

FDA US — Food and Drug Administration, Управление по санитар- ному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийурети- ческого пропептида В-типа

NYHA — New York Heart Association, Нью-Йоркская Ассоциация Сердца

**Общества и ассоциации**

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения ЕОК — Европейское общество кардиологов ЕОП — Европейское общество пульмонологов ЕМА — Европейское медицинское агентство

EACVI — Европейская ассоциация визуализации сердечно-сосу- дистой системы

КПР — Комитет по Практическим Рекомендациям

**Сокращения**

АЛАГ — ассоциированная легочная артериальная гипертензия АЛТ — аланин-аминотрансфераза

АРЭ — антагонисты рецепторов эндотелина АСТ — аспартат-аминотрансфераза

БАЛА — баллонная ангиопластика легочной артерии БКК — блокатор кальциевых каналов

БПС — баллонная предсердная септотомия в/в — внутривенный

ВАРВТ — высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ВОБЛ — венооклюзионная болезнь легких ВПС — врожденный порок сердца

ВРТ — вазореактивный тест

ДГД — диастолический градиент давления

ДДЛА — диастолическое давление в легочной артерии ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии ДЛА — давление в легочной артерии

ДПП — давление в правом предсердии

ДСЛ — диффузионная способность легких (для монооксида угле- рода)

ДТ6МХ/Т6МХ — дистанция в тесте шестиминутной ходьбы/тест шестиминутной ходьбы

ед. Вуд — единицы Вуд

ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия ИЛФ — идиопатический легочный фиброз

иПКЛГ — изолированная посткапиллярная легочная гипертензия ИФДЭ-5 — ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа

ИФЛ — исследование функции легких КПКС — катетеризация правых камер сердца КПТ — кардиопульмональный тест

КТ — компьютерная томография

КТВР — компьютерная томография высокого разрешения ЛА — легочная артерия, легочные артерии

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия ЛГ — легочная гипертензия

ЛЖ — левый желудочек/левожелудочковый ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз

ЛЛАГ — лекарственно индуцированная легочная артериальная гипертензия

ЛП — левое предсердие/левопредсердный ЛСС — легочное сосудистое сопротивление

МНО — международное нормализованное отношение МР — магнитный резонанс

МРТс — магнитно-резонансная томография сердца

НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия НПВ — нижняя полая вена

ОА — оксид азота

ОИТ — отделение интенсивной терапии

PaCO — парциальное давление диоксида углерода в артериальной

2

Крови

PaO — парциальное давление кислорода в артериальной крови

2

SvO — сатурация кислородом смешанной венозной крови

2

TAPSE — tricuspid annular plane systolic excursion, систолическая

экскурсия плоскости кольца трикуспидального клапана TGF-b — трансформирующий фактор роста b

VE/VCO — minute ventilation — carbon dioxide production

2

relationship, соотношение минутной вентиляции-образования

диоксида углерода вентиляция/перфузия

**Предисловие**

До настоящего времени в Республике Беларусь не было Национальных Рекомендаций по диагностике и лечению легочной гипертензии. В 2015 году Европейское общество кардиологов (ЕОК) совместно с Европейским респираторным обществом (ЕРО) выпустили новые Рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ). Белорусским научным обществом кардиологов было принято решение на основе Европейских Рекомендаций создать первые Национальные Рекомендации по данной проблеме. Руководства и рекомендации призваны помочь врачам в принятии решений в своей повседневной практике, однако окончательные решения, касающиеся конкретного пациента, должны приниматься врачами.

Национальные Рекомендации построены на основах доказательной медицины и имеют Классы рекомендаций и Уровень достоверности. (Таблицы 1 и 2).

**Таблица 1 Классы рекомендаций**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Класс рекомендаций*** | ***Определение*** | ***Предложено использовать***  ***формулировку*** |
| **I** | **Имеются доказательства пользы и эффективности процедуры /лечения, или они основываются на общем мнении экспертов** | **Рекомендовано/ показано** |
| **II** | **Неоднозначные доказательства и /или расхождение мнений экспертов** |  |
| **IIa** | **Больше данных в пользу эффективности** | **Должно быть рассмотрено** |
| **IIb** | **Польза /эффективность менее убедительны** | **Может быть рассмотрено** |
| **III** | **Имеются данные и /или мнение экспертов о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях м.б. вредным** | **Не рекомендуется** |

**Таблица 2. Уровень доказательств**

|  |  |
| --- | --- |
| **Уровень доказательств А** | **Результаты многочисленных рандомизированных исследований или мета-анализ** |
| **Уровень доказательств В** | **Данные, полученные из одного рандомизированного исследования или больших нерандомизированных исследований** |
| **Уровень доказательств С** | **Согласованное мнение экспертов и/или небольшие, ретроспективные исследования, регистры** |

Легочная гипертензия (ЛГ) – патофизиологическое расстройство, которое может включать различные клинические состояния и осложнять большинство сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний.

1. **Определения и классификации**

**2.1 Определение**

ЛГ определяется как повышение среднего артериального давления в легочной артерии (СДЛА) ≥25 мм рт.ст. в покое при его оценке с помощью катетеризации правых отделов сердца (КПОС) (1). Имеющиеся данные показывают, что в норме СДЛА в покое составляет 14 + 3 мм рт.ст. с верхней границей нормы около 20 мм рт.ст. Клиническая значимость СДЛА между 21 и 24 мм рт.ст. не выяснена. Пациенты, у которых давление в лёгочной артерии (ДЛА) находится в этом диапазоне, должны находиться под регулярным наблюдением, так они находятся в группе риска развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ),например, пациенты с заболеванием соединительной ткани (ЗСТ) или у которых в семейном анамнезе значится наследственная ЛАГ (НЛАГ) (1). Ввиду отсутствия достаточного количества данных, которые бы определяли, какие изменения значений СДЛА или легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) при нагрузке имеют прогностическое значение, нозологическая единица «ЛГ при нагрузке» не может быть определена, и поэтому не может использоваться (1).

Термин ЛАГ включает группу пациентов с ЛГ с гемодинамической точки зрения характеризующихся наличием прекапиллярной ЛГ с давлением заклинивания в лёгочной артерии (ДЗЛА) ≤15 мм рт.ст. и ЛСС >3 единиц Вуда (WU) при отсутствии иных причин прекапиллярной ЛГ, как, например, ЛГ в связи с заболеваниями легких, хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (ХТЭЛГ) или ЛГ, связанная с другими редкими заболеваниями (1).

В зависимости от различных сочетаний ДЛА, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), сердечного выброса (СВ), градиента диастолического давления (ГДД) и легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), оценки стабильности клинических состояний, в *Таблице* [3](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark2)указаны различные определения типов ЛГ в зависимости от гемодинамики с соответствующей клинической классификацией (*Таблица* [4](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark3)*).* (1)

**Таблица 3 Гемодинамическое определение легочной гипертензии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Определение | Характеристики | Клинические группы |
| ЛГ | СДЛА≥ 25 мм рт.ст. | Все |
| Прекапиллярная ЛГ | СДЛА ≥ 25 мм рт.ст.  ДЗЛА≤ 15 мм рт.ст. | 1. ЛАГ   3.ЛГ вследствие заболеваний легких  4.ХТЭЛГ  5. ЛГ вследствие непонятных причин и/или ЛГ с многофакторными механизмами |
| Посткапиллярная ЛГ  Изолированная посткапиллярная ЛГ (ИПКЛГ)  Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ | СДЛА≥ 25 мм рт.ст.  ДЗЛА> 15 мм рт.ст.  ГДД< 7 мм рт.ст.  ЛСС≤ 3 WU  ГДД≥ 7 мм рт.ст. и /или  ЛСС >3 WU | 1. ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца   5. ЛГ вследствие непонятных причин и/или ЛГ с многофакторными механизмами |

## **Классификации**

Целью клинической классификации ЛГ является разграничение множественных клинических заболеваний на пять групп в соответствии со схожими клиническими проявлениями, выявленной патологией, гемодинамикой и стратегией лечения (2).

**Таблица 4. Клиническая классификация легочной гипертензии (адаптировано Simonneau et al.).**

**1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)**

1.1. Идиопатическая  
 1.2. Наследственная   
 1.2.1. BMPR2 -мутация  
 1.2.2. Другие мутации  
 1.3. Обусловленная приемом лекарств, воздействием токсинов или радиации  
 1.4. Ассоциированная с:  
 1.4.1. Заболеваниями соединительной ткани  
 1.4.2. ВИЧ-инфекцией

1.4.3. Портальной гипертензией

1.4.4. Врожденными заболеваниями сердца (таблица 6)

1.4.5. Шистосомозом

**1'. Легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ) и/ или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)**

1’.1. Идиопатическая

1’.2. Наследственная

1’.2.1. EIF2AK4 мутация

1’.2.2. Другие мутации

1’.3. Индуцированная лекарствами, токсинами или радиацией

1’.4. Ассоциированная с:

1’.4.1. Заболеваниями соединительной ткани

1’.4.2. ВИЧ инфекцией

1’’ Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

**2**. **Легочная гипертензия, обусловленная патологией левых отделов сердца**

* 1. Систолическая дисфункция левого желудочка

2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка

* 1. Патология клапанов
  2. Врожденная/приобретенная обструкция входящего/выносящего тракта левого желудочка и врожденные кардиомиопатии
  3. Врожденный /приобретенный стеноз легочных вен

**3**. **Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями легких и/или гипоксемией**

* 1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
  2. Интерстициальная болезнь легких
  3. Другие легочные заболевания со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентом
  4. Нарушения дыхания во сне
  5. Нарушения альвеолярной вентиляции
  6. Проживание в высокогорной местности
  7. Аномалии развития

1. **Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) или другие обструкции легочной артерии**

4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ)  
 4.2. Другие обструкции легочной артерии:  
 4.2.1. Ангиосаркома  
 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли  
 4.2.3. Артериит  
 4.2.4. Врожденный стеноз легочной артерии  
 4.2.5. Инвазии паразитов (однокамерный эхинококкоз)

1. **ЛГ с неизвестными и/ или многофакторными механизмами**
   1. Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные нарушения, спленэктомия
   2. Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфоангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
   3. Метаболические расстройства: гликогенозы, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
   4. Другие: легочная опухолевая тромботическая микроангиопатия, фиброзируюший медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с/без диализа), сегментарная легочная гипертензия.

***BMPR*** *– ген рецептора костного морфогенетического белка, тип 2;* ***EIF2AK4*** *– эукариотический фактор инициации трансляции 2-альфа киназа 4.*

**Таблица 5. Важные патофизиологические и клинические определения**

1. Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, определяемое как повышение среднего давления в легочной артерии ≥25 мм рт.ст. в покое при катетеризации правых отделов сердца (таблица 3). ЛГ может присутствовать при различных клинических состояниях (таблица 4).
2. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ, группа 1) - это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ (таблица3) и легочным сосудистым сопротивлением (ЛСС) > 3 ед. Вуда при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как заболевания легких, ХТЭЛГ или других редких заболеваний (таблица 4). ЛАГ включает различные формы, имеющие схожую клиническую картину и идентичные патологические изменения в легочной микроциркуляции (таблица 4).
3. В настоящее время нет достаточных оснований для выделения «ЛГ при нагрузке».

Важные патофизиологические и клинические определения представлены в *Таблице* [5](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark4).

Клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца (ВПС) представлена в *Таблице* [6](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark5).

**Таблица 6. Клиническая классификация легочной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца.**

1. **Синдром Эйзенменгера.**  
   Включает все большие интра- и экстракардиальные дефекты, представленные лево-правым сбросом и со временем прогрессирующие до серьезного увеличения легочного сосудистого сопротивления и обратного (право-левого) или комбинированного сброса; обычно присутствуют цианоз, вторичный эритроцитоз и множественное вовлечение других органов и систем.
2. **ЛАГ, ассоциированная с преимущественно лево-правым сбросом:**  
   - Корригируемая\*;  
   - Не корригируемая;  
   Включает дефекты от средних до больших; ЛСС увеличено либо незначительно, либо умеренно; лево-правый сброс преобладает, в то время как цианоз в покое выявляется необязательно.
3. **ЛАГ с малыми дефектами /случайные находки\*\***  
   Заметное возрастание ЛСС при наличии малых кардиальных дефектов (обычно дефект МЖП (размером < 1 см в диаметре) и дефект МПП (размером < 2 см в диаметре), выявляемые с помощью эхокардиографии), которые не могут самостоятельно служить причиной возросшего ЛСС; клиническая картина схожа с идиопатической ЛАГ. **Коррекция дефектов противопоказана**.
4. **ЛАГ после коррекции дефекта.**ВПС устранен, однако ЛАГ либо персистирует сразу после коррекции или возвращается/развивается в течение месяцев или лет после коррекции в отсутствие значительных послеоперационных гемодинамических повреждений.

\*С помощью хирургического или чрескожного вмешательства;  
\*\* В контексте размеров дефекта речь идет о взрослых пациентах; в таких случаях диаметр дефекта не всегда может являться критерием, по которому следует судить о значимости дефекта, поэтому следует оценить градиент давления, размер шунта (сброса) и его направление, а также соотношение (право-левое) потоков.

1. **Эпидемиология и генетика ЛГ**

Количество сообщений о заболеваемости ЛГ на международном уровне в литературных источниках весьма ограничено. В Великобритании сообщалось о частоте в 97 случаев на миллион при соотношении женщин и мужчин 1,8. Стандартизированная по возрасту смертность в США составляет 4,5 – 12,3 на 100 000 населения. Сравнительных эпидемиологических данных о распространенности различных групп ЛГ относительно немного, однако ясно, что наиболее частой причиной ЛГ являются заболевания левых отделов сердца (Группа 2), хотя ЛГ выраженной степени тяжести встречается нечасто. И, несмотря на то, что в клинической практике чаще всего приходится работать с пациентами Группы 2 и 3, существует диспропорционально малое количество данных о демографических характеристиках и клиническом течении ЛГ в данной популяции, что подтверждает необходимость создания баз данных системного регистра для разных групп пациентов с ЛГ. Эпидемиологических данных о распространенности ЛГ в нашей стране нет.

Группа 1 (ЛАГ) Самый низкий уровень распространения ЛАГ и идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) составил 15 случаев и 5,9 случаев на миллион взрослой популяции, соответственно. Самая низкая оценка распространенности ЛАГ составила 2,4 случая на миллион взрослой популяции в год. В Европе распространенность и частота ЛАГ составляют 15–60 пациентов на миллион популяции и 5–10 случаев на миллион в год, соответственно (3). В регистрах почти половина пациентов с ЛАГ имеют идиопатическую, наследственную или лекарственно-индуцированную форму ЛАГ. В подгруппе ассоциированных с ЛАГ заболеваний (AЛАГ), основной причиной является заболевания соединительной ткани (ЗСТ), преимущественно, системный склероз (СС) (4).

ЛАГ может наблюдаться в различных условиях, в зависимости от ассоциированных клинических состояний (5). ИЛАГ – спорадическое заболевание, при котором ЛАГ может и не значиться в анамнезе семьи или которое может развиться без каких-либо провоцирующих факторов. Хотя средний возраст пациентов с ИЛАГ в первом регистре Национальных институтов здравоохранения США за 1981 год составил 36 лет, в настоящее время ЛАГ преимущественно диагностируется у пожилых, поэтому в современных регистрах средний возраст при диагностике составляет 50 - 65 лет. Более того, преобладание пациентов женского пола варьируется и может отсутствовать в когорте пожилых пациентов, при этом наблюдается улучшение выживаемости в динамике.

Выявлен целый ряд факторов риска развития ЛАГ, которые являются провоцирующими или способствующими возникновению данного заболевания. Факторы риска классифицировали как «определенные», «вероятные» или «потенциальные», учитывая степень ассоциированности с ЛГ и их вероятную причинно-следственную связь (5). «Определенная*»* ассоциация считается в случае возникновения либо эпидемии, как, например, с препаратами для снижения аппетита, или если крупномасштабные, многоцентровые эпидемиологические исследования подтвердили ассоциацию между клиническим состоянием или препаратом и ЛАГ. «В*ероятной»* ассоциация признается, если одно центровое исследование типа «случай-контроль» или множественная серия случаев подтвердили связь, или если после отмены отмечалось клиническое и гемодинамическое улучшение, как, например, в случае с дазатиниб-индуцируемой ЛАГ. «*Потенциальной»* ассоциация считается, например, в случае использования препаратов со схожими механизмами действия, как и при определенной и вероятной ассоциации, однако которые еще не изучены, как, например, препараты для лечения синдрома дефицита внимания. Точные клинические ассоциации указаны в *Таблице* [4](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark3), а список рисков при приме различных препаратов и токсиновуказан в *Таблице* [7](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark6). (6-9).

* + Группа 2 (ЛГ в связи с заболеваниями левых отделов сердца): частота ЛГ у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) повышается при возрастании функционального класса (ФК). У 60% пациентов с выраженной систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и у 70% пациентов с ХСН с сохраненной ФВ может отмечаться ЛГ. При наличии клапанных пороков при заболеваниях левых отделов сердца, частота ЛГ возрастает вместе со степенью тяжести порока и симптомов. ЛГ отмечается практически у всех пациентов с выраженными симптомами порока митрального клапана и у 65% пациентов с симптомами аортального стеноза. (10-12).
  + Группа 3 (ЛГ в связи с заболеваниями легких и/или гипоксемией): легкая степень ЛГ часто наблюдается при интерстициальных заболеваниях легких и выраженной хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (13), при этом выраженной ЛГ почти не наблюдается.(14). Выраженная ЛГ может отмечаться при комбинации эмфиземы и фиброза, при которой заболеваемость ЛГ высока. (15).

**Таблица 7 Обновленный уровень риска лекарств и токсинов, индуцирующих ЛАГ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Определенный*** | ***Вероятный*** | ***Потенциальный*** |
| Аминорекс  Фенфлюрамин  Дексфенфлюрамин  Токсичное рапсовое масло  Бенфлюорекс  Ингибиторы обратного захвата серотонина\* | Амфетамины  Дазатиниб  L-триптофан  Метамфетамины | Кокаин  Фенилпропаноламин  Зверобой  Амфетаминоподобные препараты  Интеферон α и β  Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие агенты (митомицин С, циклофосфамид)\*\* |

**\****Повышают риск персистирующей ЛГ у новорожденных от матерей, которые принимали ингибиторы обратного захвата серотонина*

*\*\*Алкилирующие агенты, возможно, вызывают вено-окклюзионную болезнь*

* Группа 4 [ХТЭЛГ и другие обструкции легочной артерии]: в испанском регистре ЛГ распространенность и частота ХТЭЛГ составляли 3,2 случая на миллион и 0,9 случаев на миллион в год, соответственно.(16). И хотя для пациентов, перенесших острую тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), распространенность ХТЭЛГ указывалась на уровне 3,8%, истинная частота ХТЭЛГ после острой ТЭЛА ниже и составляет 0,5 – 2%.(17). Наличие в анамнезе острой ТЭЛА указывалось у 74,8% пациентов из Международного регистра ХТЭЛГ.(18).Ассоциированные состояния включали в себя тромбофилию (волчаночный антикоагулянт/антитела к фосфолипидам, дефицит протеина S и C, резистентность к активированному протеину C, в том числе Лейденскую мутацию гена V фактора, мутацию гена протромбина, дефицит антитромбина III и повышение уровня фактора VIII) у 31, 9% пациентов и спленэктомию у 3,4%.

## **Генетика**

* Группа 1 (ЛАГ): гетерозиготные мутации *BMPR2* отмечаются примерно у 75% пациентов с семейной формой ЛАГ и почти в 25% спорадических случаев ЛАГ.(19). *BMPR2* кодирует рецептор 2 типа костных морфогенетических белков, обеспечивающих контроль пролиферации сосудистых клеток. Мутации генов, кодирующих активин-рецептороподобную киназу 1 и эндоглин, были обнаружены у пациентов с ЛАГ и личной или семейной историей врождённой геморрагической телеангиэктазии, а также мутации BMPR1B и SMAD9, поддерживающие важную роль для членов семейства трансформирующего ростового фактора β (TGF-β) при ЛАГ. Полное секвенирование экзома выявило редкие гетерозиготные мутации в генах, кодирующих протеины кавеолин 1 (*CAV1*) и 3 вида подсемейства К калиевых каналов (*KCNK3*). (19-20).
* Группа 1: Наследственная ЛВОБ/ЛКГ была обнаружена у единокровных членов семей, что предполагает рецессивный тип наследования. Полное секвенирование экзома выявило, что биаллельные мутации в эукариотическом факторе инициации трансляции 2-альфа киназы 4 (EIF2AK4) присутствовали у всех пациентов с семейной формой ЛВОБ/ЛКГ и в 25% случаев гистологически подтвержденных спорадических ЛВОБ/ЛКГ. (21). EIF2AK4 кодирует серин-треониновую киназу, присутствующую у всех эукариот, которая может вызывать изменения в экспрессии генов в ответ на потерю аминокислот.
* Группа 2 (ЛГ в связи с заболеваниями левых отделов сердца): специфической генетической связи не обнаружено. (11)
* Группа 3 (ЛГ в связи с заболеваниями легких и/или гипоксемией): полиморфизм генов помогает определить степень тяжести ЛГ у гипоксемических пациентов с ХОБЛ. (22).
* Группа 4 (ХТЭЛГ и другие обструкции ЛА): специфических генетических мутации в связи с развитием ХТЭЛГ не обнаружено.
* Группа 5 (ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами): гетерогенность данной группы не дает возможности точно описать генетику, эпидемиологию и факторы риска.

# Диагностика легочной гипертензии

## **Диагностика**

При диагностике ЛГ требуется клиническая настороженность, основанная на имеющихся симптомах и физикальном обследовании, а также анализ результатов исследований для подтверждения соответствия критериям и точного описания этиологии, функциональной и гемодинамической выраженности заболевания. Интерпретация этих исследований требует, как минимум, знаний в области кардиологии, методов визуализации и пульмонологии, поэтому лучше всего проводить интерпретацию в рамках мультидисциплинарной группы. Это особенно важно при выявлении пациентов, у которых возможно наличие нескольких причин возникновения ЛГ. Основная причина ЛГ должна определяться в соответствии с клинической классификацией, указанной в *Таблице* [4](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark3). Алгоритм диагностики указан на *Рисунке* [1](file:///C:\Documents%20and%20Settings\user%20301.1\Рабочий%20стол\стр.1-7.doc#_bookmark12).

Алгоритм диагностики указан на *Рисунке* [*1*](#_bookmark12): процесс диагностики начинается с момента, когда предполагается наличие ЛГ, и ЭхоКГ-данные указывают на ЛГ (в соответствии со степенью вероятности ЛГ (см. *таблицы* [*8*](#_bookmark7) *и* [*9*](#_bookmark9))), и продолжается выявлением наиболее распространенных клинических групп ЛГ [группа 2 (заболевания левых отделов сердца) и группа 3 (заболевания легких)], затем рассматривается группа 4 (ХТЭЛГ) и, наконец, устанавливается диагноз и распознаются различные типы в группе 1 (ЛАГ) и более редкие формы в группе 5.

**Рисунок 1.** Диагностический алгоритм.

Высокая или средняя

Низкая

Эхокардиографическая вероятность ЛГ (таблица 8)

Симптомы, признаки и анамнез, предполагающие ЛГ

Предположить заболевание левых отделов сердца или заболевание легких на основании симптомов и факторов риска и результатов ЭКГ, ФЛТ+ДСЛ(CO), R ОГК и КТ высокого разрешения, а также анализа газов артериальной крови (Таблица 9)

Рассмотреть альтернативный диагноз (другие причины?) и/или динамическое наблюдение (Таблица 9)

Да

Заболевание левых отделов сердца или легких подтверждено?

Нет признаков выраженной ЛГ/дисфункции ПЖ?

Да

Признаки выраженной ЛГ/дисфункции ПЖ

Нет

В/П сканирование\*: наличие несогласованных дефектов перфузии

Терапия заболевания, лежащего в основе ЛГ

Обращение в экспертный центр

Нет

Да

ХТЭЛГ возможна: КТ-пульмоноангиография, КПОС +/- ангиография легочных артерий

Обращение в экспертный центр

КПОС (Таблица 10)  
ДЛА ср. ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 3 ЕВ

Нет

Да

ЛАГ наиболее вероятна  
Специфические диагностические тесты

Рассмотреть другие причины

Врожденные пороки сердца

Заболевания соединительной ткани

Группа 5

Порто-пульмональная гипертензия

Лекарства/токсины

ВИЧ

Шистосомоз

Врожденная легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз

Идиопатическая легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз

Идиопатическая ЛАГ

(ИЛАГ)

Наследственная ЛАГ

(НЛАГ)

*ФЛТ –функциональные легочные тесты; ДСЛ(CO) – диффузионная способность легких по осксиду углерода II (CO); В/П – вентиляционно/перфузионное сканирование легких*

*\*Используя КТ-ангиопульмонографию в качестве единственного диагностического исследования при подозрении на ХТЭЛГ, можно получить ложноотрицательный результат (необходимо также провести В/П сканирование легких)*

ЛАГ должна быть рассмотрена при дифференциальной диагностике одышки при физической нагрузке, синкопе, стенокардии и/или прогрессирующем ограничении толерантности к нагрузке, в частности у пациентов без видимых факторов риска, симптомов или признаков, характерных для ССЗ и респираторных нарушений. Особое внимание обращают на пациентов с ассоциированными заболеваниями и/или факторами риска развития ЛАГ, как, например, семейный анамнез, заболевания соединительной ткани, ИБС, ВИЧ, портальная гипертензия или история приема препаратов или токсинов, вызывающих ЛАГ (*таблица* [*7*](#_bookmark6)). В ежедневной клинической практике подобная выявляемость не всегда на высоком уровне. Чаще всего ЛГ обнаруживается внезапно при прохождении трансторакальной ЭхоКГ по другим показаниям.

* + 1. **Клинические проявления**

Симптомы ЛГ неспецифические и в основном связаны с прогрессирующей дисфункцией правого желудочка (ПЖ). Первоначально симптомы обычно возникают при физической нагрузке. Они включают одышку, утомляемость, слабость, ангинальные боли и синкопе. Реже у пациентов также могут возникать сухой кашель, тошнота и рвота, вызванная физической нагрузкой. Симптомы в покое отмечаются только при выраженной стадии заболевания. Вздутие живота и отеки голеностопных суставов наблюдаются при прогрессировании недостаточности ПЖ. Симптомы ЛГ могут меняться в зависимости от заболеваний, которые вызвали или ассоциируются с ЛГ, и от коморбидных состояний.

У некоторых пациентов клинические проявления могут быть связаны с механическими осложнениями ЛГ и нарушением распределения кровотока в сосудистом русле ЛА. Это может быть и кровохарканье в результате разрыва гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, присущие дилатации легочной артерии, - осиплость голоса, вызванная сжатием левого возвратного гортанного нерва, свистящее дыхание в результате компрессии верхних дыхательных путей и стенокардия по причине ишемии миокарда при сдавлении левой коронарной артерии. Сильное расширение ЛА может вызывать ее разрыв или расслоение, способствуя возникновению симптомов тампонады сердца.

Физикальными признаками ЛГ являются левый парастернальный сердечный толчок, выраженный легочный компонент второго тона сердца, третий тон за счет ПЖ, пансистолический шум регургитации на трехстворчатом клапане и диастолической регургитации на легочной артерии. Повышенное яремное венозное давление, увеличение печени, асцит, периферические отеки и похолодание конечностей характерны для пациентов с выраженной ЛГ. Свистящее дыхание и влажные хрипы обычно отсутствуют.

Клиническое обследование может помочь предположить основную причину ЛГ. Телеангиоэктазии, изъязвления на пальцах и склеродактилия наблюдаются при склеродермии, хрипы при дыхании могут указывать на интерстициальное заболевание легких и паукообразную гемангиому, а атрофия яичек и ладонная эритема указывают на заболевание печени. При наличии у пациента барабанных палочек должны быть рассмотрены ЛВОБ, «синие» врожденные пороки сердца (ВПС), интерстициальное заболевание легких или заболевание печени.

* + 1. **Электрокардиограмма**

Электрокардиограмма (ЭКГ) может помочь при определении ЛГ, однако нормальные показатели, полученные при ЭКГ, не исключают диагноза ЛГ. Нарушенные показатели ЭКГ чаще отмечаются при выраженной, а не легкой форме ЛГ. Нарушения показаний ЭКГ могут включать в себя легочный зубец Р, отклонение электрической оси сердца вправо, гипертрофию ПЖ, перегрузку ПЖ, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение QTc. Тогда как гипертрофия ПЖ имеет недостаточную чувствительность (55%) и специфичность (70%) в качестве параметра для скрининга, перегрузка ПЖ является более чувствительным.(23). Удлинение комплекса QRS и QTс указывает на выраженную степень заболевания.(24, 25). Дифференциальная диагностика с помощью ЭКГ включает переднебоковую ишемию миокарда. В отличие от ЛГ, ишемия на ЭКГ чаще затрагивает латеральные и нижние отведения, а в передних грудных отведениях обычно сопровождается появлением зубца Q в V1 - V3, и редко приводит к отклонению электрической оси сердца вправо.

Суправентрикулярные аритмии могут наблюдаться на выраженной стадии заболевания, в частности трепетание предсердий, а также и фибрилляция предсердий (ФП), с кумулятивной частотой у 25% пациентов через 5 лет.(26). Предсердные нарушения ритма снижают СВ и почти неизменно приводят к дальнейшему ухудшению клинического состояния. Желудочковые аритмии встречаются редко.

* + 1. **Рентгенография лёгких**

У 90% пациентов с ИЛАГ рентгенография лёгких на момент диагностики показывает отклонения от нормы (27). У пациентов с ЛАГ отмечается дилатация ствола лёгочной артерии, контрастирующая с «усыханием» (утратой) сосудов периферического кровообращения. В более тяжелых случаях может наблюдаться увеличение правого предсердия (ПП) и ПЖ. Рентгенографию легких необходимо проводить при дифференциальной диагностике ЛГ в связи с тем, что она позволяет выявить признаки заболевания легких (группа 3, *Таблица* [*4*](#_bookmark3)) или застойные явления в легочных венах в связи с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2, *Таблица* [*4*](#_bookmark3)). Рентгенография легких также помогает разграничивать артериальную и венозную ЛГ, показывая, соответственно, увеличение или снижение соотношения артерия/вена (28) .

В целом, степень ЛГ у каждого отдельного пациента не коррелирует со степенью тяжести радиографических показателей. Как и в случае с ЭКГ, нормальные результаты рентгенографии легких не исключают наличие ЛГ.

* + 1. **Исследования функции легких и газы артериальной крови**

Исследование функции легких и анализ газов артериальной крови помогают определить вклад лежащего в основе заболевания дыхательных путей или паренхиматозного заболевания легких. У пациентов с ЛАГ обычно наблюдается от незначительной до умеренной степени снижения объемов легких в зависимости от выраженности заболевания (29,30). Несмотря на то, что диффузионная способность при ЛАГ может оставаться в норме, у большинства пациентов снижалась диффузионная способность легких по монооксиду углерода (ДСОУ). Низкая ДСОУ, т.е. <45% от предполагаемой, ассоциируется с неблагоприятным исходом (29,30). Дифференциальная диагностика низкой ДСОУ при ЛАГ включает в себя легочную веноокклюзионную болезнь, ЛАГ, ассоциированную со склеродермией и паренхиматозными заболеваниями легких*.* Несмотря на то, что обструкция дыхательных путей отмечается редко, может наблюдаться обструкция периферических дыхательных путей. Благодаря альвеолярной гипервентиляции в покое, артериальное напряжение кислорода (PaO2) остается в норме или только незначительно снижается, а артериальное напряжение углекислого газа (PaСО2) снижается (31).

ХОБЛ в качестве основной причины гипоксической ЛГ диагностируют с учетом полученных данных о необратимой обструкции дыхательных путей, повышении остаточных объемов и снижении ДСОУ (32). Газы артериальной крови у пациентов с ХОБЛ указывают на снижение PaO2, при этом PaСО2 остается в норме или повышается (33). Снижение объема легких в сочетании с пониженной диффузионной способностью по монооксиду углерода (ДСОУ) может означать интерстициальную болезнь легких. Степень выраженности эмфиземы и интерстициальной болезни легких можно диагностировать при помощи КТ с высоким разрешением. Эмфизема и фиброз легких (в сочетании) могут псевдонормализовать результаты спирометрии, несмотря на то, что ДСОУ практически всегда снижена, что еще больше подчеркивает значимость проведения функциональной пробы легких с визуализацией.

В условиях ЛАГ распространенность ночной гипоксемии и апноэ сна центрального происхождения высока - 70 – 80% (34,35). Ночная оксиметрия или полисомнография должна проводиться, если предполагается диагноз обструктивного апноэ во сне или гиповентиляция.

* + 1. **Эхокардиография**

Трансторакальная эхокардиография используется для визуализации влияния ЛГ на сердце и определения ДЛА с учетом данных, полученных при помощи непрерывного допплера. Эхокардиография должна проводиться всегда, когда предполагается наличие ЛГ, и может быть использована для подтверждения диагноза ЛГ у пациентов, у которых множественные ранее проведенные ЭхоКГ предполагают данный диагноз. Если оцениваются результаты лечения ЛГ, то одной эхокардиографии недостаточно и потребуется катетеризация сердца.

Оценка систолического ДЛА основана на пиковой скорости трикуспидальной регургитации, при этом учитывается давление в правом предсердии (ДПП), вычисленное по упрощенному уравнению Бернулли. ДПП можно определить с помощью эхокардиографии, при этом учитываются диаметр и коллабирование нижней полой вены (НПВ) на вдохе: диаметр НПВ <2,1 см и коллабирование НПВ на вдохе более чем на 50% указывают на нормальное давление в ПП, которое составляет 3 mmHg (с диапазоном 0 – 5 mmHg), а диаметр НПВ >2,1 см и коллабирование НПВ <50% глубоком вдохе или <20% при спокойном вдохе, указывают на высокое давление в ПП - 15 mmHg (с диапазоном 10 – 20 mmHg). В ситуациях, когда диаметр НПВ и её коллапс никак не соотносятся с данной парадигмой, можно использовать промежуточное значение в 8 mmHg (с диапазоном 5 – 10 mmHg). Европейская ассоциация по сердечно-сосудистой визуализации (EACVI) рекомендует использовать именно этот подход, а не фиксированное значение 5 или 10 mmHg для вычисления систолического давления в лёгочной артерии (СДЛА). Однако учитывая неточности вычисления ДПП и погрешности в измерениях при использовании произвольных переменных, возможно использование постоянно-волнового Допплера для измерения пиковой скорости трикуспидальной регургитации (а не значение СДЛА) в качестве основной переменной для выявления эхокардиографической вероятности ЛГ (36, 37).

Выводы, сделанные на основе полученных ЭхоКГ-данных, должны быть направлены на определение степени вероятности ЛГ. В настоящем документе ЕОК рекомендовано дифференцировать вероятность ЛГ в зависимости от скорости регургитации на трехстворчатом клапане в покое и при наличии дополнительных предварительно указанных ЭхоКГ-переменных, которые указывают на наличие ЛГ (*Таблица* [*8A*](#_bookmark7)). Вероятность ЛГ может быть высокой, промежуточной или низкой. Эхокардиографические результаты в клинической практике необходимы для определения показаний к катетеризации сердца у отдельных пациентов. Для облегчения и стандартизации определения степени вероятности ЛГ предложено несколько дополнительных эхокардиографических признаков в дополнение к критериям с учетом скорости регургитации на трехстворчатом клапане (*Таблица* [*8B*](#_bookmark8)). Эти признаки помогают определить размер ПЖ и перегрузку давлением, модель скорости кровотока из ПЖ, диаметр ЛА и значение ДПП.Проводить эти вычисления рекомендуется в документе, одобренном EACVI.

**Таблица 8А Эхокардиографическая вероятность ЛГ у симптоматических пациентов с подозрением на ЛГ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Пиковая скорость трикуспидальной регургитации (м/с)* | *Присутствие других ЭХО-признаков ЛГ\** | *Эхокардиографическая вероятность ЛГ* |
| <= 2,8 или неизмерима | Нет | Низкая |
| <= 2,8 или неизмерима | Да | Умеренная |
| 2,9-3,4 | Нет |
| 2,9-3,4 | Да | Высокая |
| >3,4 | Не зависит |

**Таблица 8Б Дополнительные (к пиковой скорости трикуспидальной регургитации) эхокардиографические признаки, предполагающие наличие ЛГ и используемые для определения вероятности ее наличия**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **А. Желудочки\*** | **Б. Легочная артерия\*** | **В. Нижняя полая вена и правое предсердие\*** |
| Базальный диаметр ПЖ/базальный диаметр ЛЖ > 1,0 | Время ускорения (по Допплеру) оттока из правого желудочка < 105 мсек и/или мезосистолическая зазубрина | Диаметр НПВ > 21 мм со сниженным инспираторным коллапсом (<50% на вдохе или <20% при спокойном дыхании) |
| Уплощение межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка > 1,1 в систолу и/или в диастолу) | Скорость ранней диастолической легочной регургитации > 2,2 м/с | Площадь правого предсердия (конечно-систолическая) > 18 см2 |
|  | Диаметр ЛА > 25 мм |  |

*\*Эхо-признаки как минимум из 2 разных категорий (А/Б/В) должны присутствовать, чтобы изменить эхокардиографическую вероятность ЛГ.*

Рекомендуемый план для последующего обследования пациента с учетом эхокардиографической вероятности ЛГ показан в *Таблице* [*9*](#_bookmark9)(для пациентов с наличием симптомов).

Эхокардиография может помочь при определении причины предполагаемой или установленной ЛГ. Двухмерные, допплеровские исследования или исследования с контрастированием могут использоваться для выявления врожденных пороков сердца. Повышенный легочный кровоток, обнаруженный при помощи импульсного допплера в отсутствии определяемого шунта или значимой дилатации проксимальной ЛА, несмотря на умеренную ЛГ, может указывать на необходимость чреспищеводного исследования с контрастированием или МРТ сердца для исключения дефекта венозного синуса МПП и/или аномального дренажа легочных вен. Если предполагается диастолическая дисфункция ЛЖ, необходима оценка допплер-ЭхоКГ-признаков, даже если их надежность невысока. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) должна рассматриваться, если после неинвазивных вмешательств диагноз остается неустановленным (см. раздел 8.1). Практическая клиническая значимость допплер-ЭхоКГ с нагрузкой для выявления пациентов с ЛГ с ограничением нагрузок не установлена, так как отсутствуют стандартизированные критерии и проспективные подтверждающие данные.

Рекомендуемый план для последующего обследования пациента с учетом эхокардиографической вероятности ЛГ показан в *Таблице* [*9*](#_bookmark9)(для пациентов с наличием симптомов).

**Таблица 9 Тактика диагностики в зависимости от эхокардиографической вероятности ЛГ у пациентов с симптомами, которые могут быть расценены как симптомы ЛГ (с или без факторов риска, характерных для ЛАГ или ХТЭЛГ)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии*** | ***Без факторов риска и ассоциированных клинических состояний, характерных для ЛАГ или ХТЭЛГ\**** | ***Класс*** | ***Уровень*** |
| **Низкая** | Альтернативный диагноз должен быть рассмотрен | **IIa** | **C** |
| **Умеренная** | Альтернативный диагноз, динамический ЭХО-контроль должны быть рассмотрены | **IIa** | **C** |
| Дальнейшая диагностика ЛГ может быть рассмотрена\*\* | **IIb** |
| **Высокая** | Рекомендована дальнейшая диагностика ЛГ (включая КПОС\*\*) | **I** | **C** |
| ***Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии*** | ***Без факторов риска и ассоциированных клинических состояний, характерных для ЛАГ или ХТЭЛГ\**** | ***Класс*** | ***Уровень*** |
| **Низкая** | Динамический ЭХО-контроль должен быть рассмотрен | **IIa** | **C** |
| **Умеренная** | Дальнейшая оценка ЛГ (включая КПОС) должна быть рассмотрена\* | **IIa** | **B** |
| **Высокая** | Рекомендована дальнейшая диагностика ЛГ (включая КПОС\*\*) | **I** | **C** |

*\*Эти рекомендации не применимы у пациентов с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких или заболеваниями левых отделов сердца.  
\*\*В зависимости от наличия факторов риска ЛГ групп 2,3 или 5. Дальнейшая стратегия* *диагностики может различаться в зависимости от факторов риска/ассоциированных клинических состояний, предполагающих более высокую вероятность ЛАГ или ХТЭЛГ – см. соответствующие диагностические алгоритмы.*

Эхокардиография может помочь при определении причины предполагаемой или установленной ЛГ. Двухмерные, допплеровские исследования или исследования с контрастированием могут использоваться для выявления врожденных пороков сердца. Повышенный легочный кровоток, обнаруженный при помощи импульсного допплера в отсутствии определяемого шунта или значимой дилатации проксимальной ЛА, несмотря на умеренную ЛГ, может указывать на необходимость чреспищеводного исследования с контрастированием или МРТ сердца для исключения дефекта венозного синуса МПП и/или аномального дренажа легочных вен. Если предполагается диастолическая дисфункция ЛЖ, необходима оценка допплер-ЭхоКГ-признаков, даже если их надежность невысока. Катетеризация правых отделов сердца (КПОС) должна рассматриваться, если после неинвазивных вмешательств диагноз остается неустановленным (см. раздел 8.1). Практическая клиническая значимость допплер-ЭхоКГ с нагрузкой для выявления пациентов с ЛГ с ограничением нагрузок не установлена, так как отсутствуют стандартизированные критерии и проспективные подтверждающие данные.

* + 1. **Вентиляционно-перфузионное сканирование легких**

Вентиляционно-перфузионное сканирование легких (V/Q) проводят у пациентов с ЛГ для выявления ХТЭЛГ. V/Q является методом выбора скрининга на ХТЭЛГ в виду своей более высокой чувствительности по сравнению с КТ-ангиопульмонографией (КТAПГ), особенно в центрах с малым опытом (38).Нормальная или низкая вероятность, полученная при V/Q, эффективно исключает ХТЭЛГ с чувствительностью 90 – 100% и специфичностью 94 – 100%; однако, проведение большого количества V/Q сканирований не является диагностическим методом. Тогда как при ЛАГ результат V/Q может быть в норме, он может также показать небольшие периферические и несегментные дефекты перфузии. Стоит отметить, что непарные дефекты перфузии могут наблюдаться и при других сосудистых нарушениях в легких, как, например, при вено-окклюзионной болезни легких. Несмотря на то, что сканирование V/Q по-прежнему рекомендуется как метод выбора, исследование легочной вентиляции часто заменяют либо недавно проведенным рентгенологическим исследованием легких, либо недавно проведенным КТ легких с высоким разрешением, однако подобные методы не являются научно-обоснованными. Также КТ предпочтительна во многих центрах ввиду своей общедоступности. В ряд исследований выяснено, что однофотонная эмиссионная компьютерная томография дает лучшие результаты по сравнению с плоскостным сканированием V/Q и КТ-ангиопульмонографией, однако эти результаты требуют расширенной оценки (39). Новейшие техники обследования, как, например, трехмерная перфузионная МРТ, показали такую же чувствительность, как и традиционная перфузионная сцинтиграфия для выявления ХТЭЛГ. МРТ также может использоваться в качестве нерадиоактивного метода оценки вентиляции и перфузии при ХТЭЛГ (40).

* + 1. **Компьютерная томография с высоким разрешением, компьютерная томография с контрастированием и легочная ангиография**

КТ-визуализация широко используется для определения сосудистых, сердечных, паренхиматозных и медиастинальных нарушений. Используется при определении ЛГ (показывает увеличение ЛА или ПЖ), выявляет причины ЛГ, как, например, ХТЭЛГ или заболевания легких, дает ориентиры относительно формы ЛАГ (например, дилатация пищевода при системном склерозе или врожденные пороки сердца, как, например, аномальный дренаж легочных вен) и прогностические сведения (41).

КТ может предположить ЛГ у пациентов с симптомами у пациентов, обследованных по несвязанным показаниям, показывая увеличение диаметра ЛА (≥29 мм) и соотношение диаметров легочной артерии и восходящей аорты (≥1.0). Сообщалось, что соотношение сегментарной артерии и бронха > 1:1 в 3 или 4 долях имеет более высокую специфичность по отношению к ЛГ (42, 43).

КТ с высоким разрешением позволяет подробно рассмотреть паренхиму легких и облегчает диагностику интерстициальных заболеваний легких и эмфиземы. КТ с высоким разрешением также используют, если есть клиническая настороженность в отношении венооклюзионной болезни легких. Характерные изменения при интерстициальном отёке с диффузным центральным затемнением по типу матового стекла и утолщением междольковых перегородок указывают на наличие лёгочной вено-окклюзионной болезни; дополнительные показатели могут включать лимфаденопатию, затемнения в плевральной области и выпот (44) . На легочный капиллярный гемангиоматоз указывает диффузное двухстороннее утолщение междольковых перегородок и наличие небольших по размеру центродолевых, нечетко очерченных узелковых помутнений. Однако у более чем одной трети пациентов помутнения по типу матового стекла также наблюдаются и при ЛАГ (41).

Компьютерная томография с контрастированием ЛА помогает в определенииоперабельности пациента при ХТЭЛГ. Она помогает установить типичные ангиографические признаки ХТЭЛГ, такие как полная обструкция сосуда, в виде полос или полотна и дефекты интимного слоя, так же точно и надежно, как и цифровая субтракционная ангиография (45, 46).С помощью данной техники коллатерали от бронхиальных артерий могут быть выявлены.

Традиционная легочная ангиография требуется большинству пациентов для выявления ХТЭЛГ и тем пациентам, которым необходима легочная эндартерэктомия (ЛЭА) или баллонная ангиопластика легочной артерии (47, 48). Ангиография может безопасно использоваться опытными специалистами у пациентов с выраженной ЛГ при помощи современных контрастных веществ и выборочных инъекций. Ангиография также может использоваться для оценки возможного наличия васкулита или артериовенозной мальформации легких, но КТ-ангиография имеет схожую или даже более высокую точность для обоих диагнозов и является менее инвазивной (49, 50).

**5.1.8. Магнитный резонанс сердца**

МР сердца – точный и воспроизводимый метод для оценки размера, морфологии и функции ПЖ, позволяющий не инвазивно измерить кровоток, в том числе систолический объём, СВ, растяжимость ЛА и массу ПЖ.

У пациентов с предполагаемой ЛГ наличие позднего усиления с гадолинием, снижения растяжимости ЛА и ретроградного кровотока имеет высокую прогностическую значимость при определении ЛГ; однако ни один из показателей МР сердца не может исключить ЛГ(51 -53). У пациентов с ЛГ МР сердца может также использоваться при предполагаемых врожденных пороках сердца, если ЭхоКГ не дала определенных результатов.

МР-ангиография с/без контраста может применяться при исследовании легочной сосудистой сети у пациентов с предполагаемой ХТЭЛГ, в частности, при таких клинических состояниях, как предполагаемая хроническая эмболия у беременных, молодых пациентов или при наличии противопоказаний к использованию инъекций йодсодержащими контрастными препаратами (54).

МР сердца дает важные прогностические данные у пациентов с ЛАГ как исходно, так и в динамике.

**5.1.9**  **Анализы крови и иммунология**

Анализы крови не дают важных сведений при диагностике ЛГ, однако нужны для выявления этиологии некоторых форм ЛГ и поражения органов. Рутинную биохимию, гематологию, изучение функции щитовидной железы, а также ряд других анализов крови нужно проводить у всех пациентов. Функциональные пробы печени могут нарушаться в связи с высоким венозным давлением в печени, дисфункцией печени и/или приемом антагонистов рецепторов эндотелина (АРЭ). Серологический анализ на гепатит проводят при наличии отклонений в биохимических показателях. Заболевания щитовидной железы отмечаются нередко при ЛАГ и могут возникнуть по ходу заболевания. Это нужно учитывать в случаях резкого ухудшения состояния.

Серологический анализ проводят для определения основного заболевания соединительной ткани, гепатита и ВИЧ. До 40% пациентов с ИЛАГ имеют повышенные уровни антинуклеарных антител, обычно в низком титре (1:80). Важно обнаружить признаки системного склероза, так как это заболевание имеет относительно высокую распространенность при ЛАГ. При ограниченной склеродермии обычно присутствуют антинуклеарные антитела, включая антицентромерные антитела, антитела к двухспиральной ДНК, anti-Ro, U3-RNP, B23, Th/To и U1-RNP. Диффузная склеродермия обычно ассоциируется с положительными U3-RNP. Пациенты с системной красной волчанкой могут иметь антитела к кардиолипину.

Пациенты с ХТЭЛГ должны проходить обследование на тромбофилию, в том числе на антитела к фосфолипидам, антикардиолипиновые антитела и волчаночный антикоагулянт. Анализы на ВИЧ также необходимы при ЛАГ. NТ-терминальный мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) может оказаться повышенным у пациентов с ЛГ и являться независимым предиктором риска развития осложнений у этих пациентов.

* + 1. **УЗИ брюшной полости**

Как и в случае с анализами крови, УЗИ брюшной полости может помочь в диагностике некоторых нозологических единиц, ассоциированных с ЛАГ. УЗИ ОБП может подтвердить, но не исключить портальную гипертензию. Использование контрастных веществ и цветное допплеровское картирование могут повышать точность диагноза (55). Портальная гипертензия может быть надежно подтверждена или исключена при измерении градиента давления между свободными и окклюдированными (заклинивание) печеночными венами при проведении катетеризации правых отделов сердца.

* + 1. **Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность**

КПС необходима для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, оценки выраженности нарушений гемодинамики и проведения вазореактивного тестирования легочного кровообращения у некоторой категории пациентов (*Таблица* [*10*](#_bookmark10)). При проведении данной процедуры в экспертных центрах отмечается низкий уровень заболеваемости (1.1%) и смертности (0.055%) (56).

Пороговые цифры для принятия решения о проведении катетеризации левых отделов сердца в дополнение к КПС должны быть небольшими у пациентов с клиническими факторами риска ИБС или ХСН с сохраненной ФВ, а также у пациентов с ЭхоКГ-признаками систолической и/или диастолической дисфункции ЛЖ. Измерение КДД ЛЖ также важно для исключения ошибок в классификации пациентов с повышенным давлением заклинивания в лёгочной артерии, которое возникло внезапно и может быть неточным [отсутствие факторов риска СН с сохраненной ФВ, нормальными размерами ЛП и отсутствием ЭхоКГ-маркеров повышения давления наполнения ЛЖ].

**Таблица 10 Рекомендации для катетеризации правых отделов сердца (КПОС) при легочной гипертензии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Рекомендации*** | ***Класс*** | ***Уровень*** |
| КПОС рекомендована для подтверждения диагноза ЛАГ (группа 1) и поддержки терапевтических решений | **I** | **C** |
| У пациентов с ЛГ рекомендовано выполнение КПОС в экспертных центрах (таблица 34), так как процедура технически сложная и может быть связана с серьезными осложнениями | **I** | **B** |
| КПОС должна быть рассмотрена у пациентов с ЛАГ (группа 1), чтобы оценить терапевтический эффект лекарств (таблица 12) | **IIa** | **C** |
| КПОС рекомендована пациентам с врожденными пороками сердца (со сбросами) для поддержки решения о коррекции данных пороков (таблица 23) | **I** | **C** |
| КПОС рекомендована пациентам с ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2), и с ЛГ, связанной с заболеваниями легких (группа 3), если рассматривается вопрос о трансплантации органов | **I** | **C** |
| Если измерение ДЗЛА не является надежным, катетеризация левых отделов сердца должна быть рассмотрена для измерения конечно-диастолического давления ЛЖ | **IIa** | **C** |
| КПОС может быть рассмотрена у пациентов с подозрением на ЛГ и заболеваниями левых отделов сердца или заболеваниями легких для дифференциальной диагностики и поддержки терапевтических решений | **IIb** | **C** |
| КПОС показана пациентам с ХТЭЛГ (группа 4) для подтверждения диагноза иопределения тактики лечения | **I** | **C** |

Расшифровку инвазивных показателей гемодинамики нужно проводить в контексте клинической картины и визуализации, в частности, ЭхоКГ. Катетеризация сердца проводится по окончании других исследований, чтобы ответить на конкретные вопросы, которые могут возникать в результате исследований, и чтобы не проводить ненужных процедур, когда будет выявлен альтернативный диагноз.

КПС – технически сложная процедура, требующая пристального внимания к мелочам для получения клинически значимой информации. Для получения высококачественных результатов и, чтобы не подвергать риску пациентов, процедура должна проводиться только в экспертных центрах. Особое внимание уделяют следующим моментам:

* датчик наружного давления устанавливают на отметке 0 на линии средне-грудного отдела позвоночника в положении лежа, на половине расстояния между передним отделом груди и поверхностью кровати. Это и есть уровень ЛП.
* Измерение давления проводят в ЛА, крайней дистальной позиции ЛА, позиции заклинивания, ПЖ и ПП. Там, где используется баллонный катетер, его необходимо раздувать в ПП, откуда катетер протягивают до позиции, когда происходит давление заклинивания в лёгочной артерии. Повторных вдуваний и выдуваний баллона в конечных ветвях легочных артериях нужно избегать, так как это ассоциируется с разрывом легочных артерий. Давление заклинивания в лёгочной артерии - суррогат давления в ЛП и его нужно регистрировать как среднее значение трех измерений. Забор крови нужно проводить с надутым баллоном в крайней дистальной позиции для подтверждения точности полученного значения давления заклинивания, так как при нем должно быть такое же насыщение крови, как и в системном кровотоке. Все значения давления должны определяться в конце нормального выдоха (задерживать дыхание не нужно). Также, при условии, что отрицательные показатели внутригрудного давления при вдохе и положительные значения внутригрудного давления при выдохе друг друга компенсируют, можно усреднить значения нескольких респираторных циклов сосудистого давления в легких, за исключением стадии динамической гиперинфляции (гипервздутия). В идеале, используют высокоточные кривые, которые можно распечатать на бумаге, а не мелкие движущиеся осциллограммы на мониторе. Не инвазивное АД регистрируют на момент проведения процедуры, если катетеризация левых отделов сердца не проводится.
* Образцы крови на оксиметрию в минимальном количестве берут из верхней полой вены, нижней полой вены и ЛА. Также нужно определить системную сатурацию артериальной крови (O2). Поэтапная оценка сатурации O2 проводится у всех пациентов с сатурацией в ЛА >75% и всегда, когда предполагается сброс крови слева направо.
* CВ измеряют термодилюционным методом или прямым методом Фика. Термодилюция в трех экземплярах является предпочтительной, так как дает более надежные результаты даже у пациентов с низким СВ и/или выраженной трикуспидальной регургитацией. У пациентов с внутрисердечными шунтами термодилюционный метод может давать неточные результаты из-за ранней рециркуляции вводимого раствора (инъектата). При прямом методе Фика необходимо непосредственно измерить захват O2, прием, который на сегодняшний день не является общепринятым. Непрямой метод Фика, при котором используют полученные значения захвата O2, является общепринятым, однако ему недостает точности.
* Анализ на реактивность легочных сосудов (вазореактивное тестирование) для выявления пациентов, пригодных для приема высоких доз блокатора кальциевых каналов (БКК), рекомендуется проводить **только** у пациентов с ИЛАГ, HЛАГ или препарат-индуцированной ЛАГ. Анализ проводится при КПС. При всех остальных формах ЛАГ и ЛГ, результаты могут быть ненадежны и ответивших на лечение очень мало. Вдыхаемый оксид азота (NO) в 10– 20 част/млн (ppm) является стандартом при проведении анализа на реактивность легочных сосудов, однако в качестве альтернативы можно использовать внутривенный эпопростенол, внутривенный аденозин или вдыхаемый илопрост (веб-таблица IV). Положительный быстрый ответ определяется как снижение среднего значения ДЛА ≥10 mmHg, при котором достигается абсолютное значение среднего ДЛА ≤40 mmHg с повышенным или неизменным СВ. Только 10% пациентов с ИЛАГ будут соответствовать этим критериям. Прием БКК, O2, ингибиторов фермента фосфодиэстеразы 5 типа или других вазодилаторов для проведения анализа быстрой реактивности легочных сосудов не рекомендуется.

**Таблица 11 Рекомендации для вазореактивного тестирования (ВРТ)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Проведение ВРТ показано только в экспертных центрах | **I** | **C** |
| ВРТ рекомендовано пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств, для выявления пациентов, которым может быть назначена высокодозовая терапия БКК | **I** | **C** |
| Критерий позитивного ответа на ВРТ определен как снижение среднего ДЛА на >= 10 мм рт.ст с достижением абсолютного значения среднего ДЛА <= 40 мм рт.ст. с увеличением или без изменения сердечного выброса | **I** | **C** |
| Оксид азота рекомендован для проведения ВРТ | **I** | **C** |
| Внутривенное введение эпопростенола рассматривается для проведения ВРТ в качестве альтернативы | **I** | **C** |
| Аденозин должен быть рассмотрен для проведения ВРТ в качестве альтернативы | **IIa** | **C** |
| Илопрост (ингаляционно) может быть рассмотрен для проведения ВРТ в качестве альтернативы | **IIb** | **C** |
| Использование БКК (энтеральное или внутривенное) для проведения острого ВРТ не рекомендовано | **III** | **C** |
| Проведение ВРТ для выявления пациентов, которые могут безопасно проходить высокодозовую терапию БКК, не рекомендовано у пациентов с ЛАГ (за исключением ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств) и не рекомендовано у пациентов с ЛГ групп 2, 3, 4 и 5 | **III** | **C** |

*БКК- блокаторы кальциевых каналов; НЛАГ –наследственная ЛАГ; ИЛАГ- идиопатическая*

* Трактовка результатов давления заклинивания в лёгочной артерии  на момент времени проводится в рамках клинического контекста. У многих пациентов с пороками правых отделов сердца, при приеме диуретиков давление заклинивания может снижаться до <15 mmHg.Ограниченные данные указывают на то, что жидкий болюс 500 мл является безопасным и помогает отличить пациентов с ЛАГ от пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ. Для того чтобы эту провокационную пробу с инфузионным раствором можно было использовать рутинно в клинической практике, нужны дальнейшие исследования. Также можно использовать показатели гемодинамики при нагрузке для выявления пациентов с диастолической дисфункцией ЛЖ, однако это также требует дальнейших исследований и стандартизации.Более того, давление заклинивания может занижать показатели конечно-диастолического давления.

Полученные переменные, вычисленные из показателей КПС, должны включать в себя транспульмональный градиент давления (TПГ) и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС). Для диагноза ЛАГ необходимо значение ЛСС >3 WU. ЛСС часто используют, однако его недостаток закачается в том, что это композитная переменная, весьма чувствительная к изменениям давления тока и давления наполнения, и не отражающая изменений в легочном кровообращении в покое. Градиент диастолического давления между средним давлением заклинивания и диастолическим ДЛА незначительно изменяется под воздействием давления тока и давления наполнения, однако может не иметь прогностической значимости. Градиент диастолического давления важно учитывать у пациентов с предполагаемой ЛГ по причине заболеваний левых отделов сердца, как упоминалось в разделе 8.

* При наличии клиники стенокардии, факторов риска ИБС, при внесении в списки на проведение легочной эндартерэктомии или трансплантации сердца нужно провести коронароангиографию. Она поможет определить пережатие ствола левой коронарной артерии увеличенным левым предсердием, а также наличие ИБС.

**Таблица 12 Рекомендации по стратегии диагностики**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Эхокардиография рекомендована в качестве первоочередного неинвазивного диагностического исследования случае подозрения на ЛГ | **I** | **C** |
| Вентиляционно/перфузионное или перфузионное сканирование легких рекомендовано пациентам с необъяснимой ЛГ для исключения ХТЭЛГ | **I** | **C** |
| КТ-ангиография с контрастированием легочных артерий рекомендована в процессе клинического обследования пациентов с ХТЭЛГ | **I** | **C** |
| Рутинный биохимический анализ крови, гематологические и иммунологические исследования, обследование на ВИЧ и анализ гормонов щитовидной железы рекомендованы всем пациентам с ЛАГ для выявления специфических ассоциированных состояний | **I** | **C** |
| Ультразвуковое исследование органов брюшной полости рекомендовано для скрининга портальной гипертензии | **I** | **C** |
| Функциональные легочные тесты с определением ДСЛ(CO) рекомендованы при первоначальной оценке пациентов с ЛГ | **I** | **C** |
| КТ высокого разрешения должна быть рассмотрена у всех пациентов с ЛГ | **IIa** | **C** |
| Легочная ангиография должна быть рассмотрена в процессе клинического обследования пациентов с ХТЭЛГ | **IIa** | **C** |
| Открытая или торакоскопическая биопсия легкого не рекомендована пациентам с ЛАГ | **III** | **C** |

*ДСЛ (СО) - диффузионная способность легких для монооксида углерода*

## 

**Рисунок 1.** Диагностический алгоритм.

Низкая

Высокая или средняя

Эхокардиографическая вероятность ЛГ (таблица 8)

Симптомы, признаки и анамнез, предполагающие ЛГ

Предположить заболевание левых отделов сердца или заболевание легких на основании симптомов и факторов риска и результатов ЭКГ, ФЛТ+ДСЛ(CO), R ОГК и КТ высокого разрешения, а также анализа газов артериальной крови (Таблица 9)

Рассмотреть альтернативный диагноз (другие причины?) и/или динамическое наблюдение (Таблица 9)

Да

Заболевание левых отделов сердца или легких подтверждено?

Нет признаков выраженной ЛГ/дисфункции ПЖ?

Да

Признаки выраженной ЛГ/дисфункции ПЖ

Нет

В/П сканирование\*: наличие несогласованных дефектов перфузии

Терапия заболевания, лежащего в основе ЛГ

Обращение в экспертный центр

Нет

Да

ХТЭЛГ возможна: КТ-пульмоноангиография, КПОС +/- ангиография легочных артерий

Обращение в экспертный центр

КПОС (Таблица 10)  
ДЛА ср. ≥ 25 мм рт.ст., ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСС > 3 ЕВ

Нет

Да

ЛАГ наиболее вероятна  
Специфические диагностические тесты

Рассмотреть другие причины

Врожденные пороки сердца

Заболевания соединительной ткани

Группа 5

Порто-пульмональная гипертензия

Лекарства/токсины

ВИЧ

Шистосомоз

Идиопатическая легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз

Врожденная легочная вено-окклюзионная болезнь/легочный капиллярный гемангиоматоз

Идиопатическая ЛАГ

(ИЛАГ)

Наследственная ЛАГ

(НЛАГ)

*ФЛТ –функциональные легочные тесты; ДСЛ(CO) – диффузионная способность легких по осксиду углерода II (CO); В/П – вентиляционно/перфузионное сканирование легких*

*\*Используя КТ-ангиопульмонографию в качестве единственного диагностического исследования при подозрении на ХТЭЛГ, можно получить ложноотрицательный результат (необходимо также провести В/П сканирование легких)*

# Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

## **Клинические характеристики**

Клинические характеристики ЛАГ не специфичны, и их можно посмотреть в общем описании в разделе 5.1.1. Более подробно об индивидуальных подгруппах с ЛАГ см. в разделе 7.

## **Оценка степени тяжести**

* + 1. **Клинические параметры, визуализация и гемодинамика**

Оценка клинического состояния остается ключевым параметром в оценке пациентов с ЛГ, так как позволяет получить информацию о степени тяжести, улучшении, ухудшении или стабильности состояния. В период между визитами на протяжении динамического наблюдения за пациентом определяют изменения в толерантности к физической нагрузке, эпизоды ангинальных болей, аритмии, кровохарканья или синкопе, а также изменения в приеме препаратов и приверженность к назначенному лечению. Физикальное обследование дает сведения о наличии/отсутствии периферического или центрального цианоза, расширении яремных вен, наличии отеков, асцита или плеврального выпота, а также ЧСС, сердечном ритме и АД.

Функциональный класс по ВОЗ (ФК по ВОЗ) (57), несмотря на свою вариабельность у разных исследователей, остается одним из наиболее мощных предикторов выживаемости, не только при диагностике, но и в динамике. Ухудшение ФК – один из наиболее тревожных показателей прогрессирования заболевания, при котором необходимы дальнейшие диагностические исследования для выявления причин ухудшения клинического состояния (58, 59).

Так как функция ПЖ является основным показателем переносимости нагрузки и исходов у пациентов с ЛГ, ЭхоКГ остается важнейшим методом динамического наблюдения. В отличие от общепринятого мнения, значение систолического ДЛА в покое обычно не является прогностическим и не пригодно для принятия терапевтического решения (58, 60). Повышение значения ДЛА необязательно отражает прогрессирование заболевания, а снижение ДЛА не обязательно сигнализирует об улучшении. Тщательная ЭхоКГ-оценка включает в себя определение размеров камер сердца, особенно области ПП и ПЖ, величины регургитации на трехстворчатом клапане, индекса эксцентричности ЛЖ и сократимости ПЖ, которые можно определить при помощи нескольких переменных, в том числе отношение продольной правожелудочковой систолической деформации к скорости деформации и относительное изменение площади ПЖ, индекса Tei и систолической экскурсии плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) (61, 62).

Трехмерная ЭхоКГ помогает получить более точные значения, чем при стандартной двухмерной оценке, однако сообщалось о занижении значений объемов и ФВ (63).

Спекл-трекинг улучшает оценку функции ПЖ (64). Учитывая сложность геометрии ПЖ, ни одна из этих переменных сама по себе не может точно описать функцию ПЖ, и зачастую более важным, нежели отдельные переменные, становится общее впечатление опытного специалиста. ЭхоКГ при нагрузке дает дополнительную информацию о функции ПЖ. Стоит отметить, что значимое увеличение (>30 mmHg) ДЛА при нагрузке указывает на лучшую функцию ПЖ и ассоциируется с лучшим исходом, чем умеренное или отсутствие увеличения сократимости ПЖ на нагрузку. Этот так называемый сократительный резерв с недавнего времени считается независимым прогностическим маркером у пациентов с выраженной ЛГ(65).

МРТ сердца является более точным методом визуализации для оценки морфологии и функции ПЖ, нежели ЭхоКГ, и позволяет точно измерить ударный объем и СВ. Прогностические маркеры, полученные с помощью МРТ сердца, включают в себя увеличенный объем ПЖ, уменьшенный объем ЛЖ, снижение ФВ и уменьшение ударного объема ПЖ. Есть данные, что МРТ сердца в динамике может быть пригодна и для долгосрочного ведения ЛАГ, так как выявляет недостаточность ПЖ ещё до появления клинических признаков (66, 67).

Гемодинамика, оцененная с помощью КПС, дает значимую прогностическую информацию, как на момент диагностики, так и в динамике.

До сих пор не существует общего мнения об оптимальном времени проведения КПС в период наблюдения за пациентом. В зависимости от центра стратегии варьируются от регулярных инвазивных оценок гемодинамики до преимущественно не инвазивных стратегий в период наблюдения. Нет данных о том, что регулярная КПС ассоциируется с лучшими исходами по сравнению с преимущественно не инвазивными стратегиями наблюдения. Однако существует общее мнение среди экспертов, что КПС стоит проводить всякий раз, когда исходя из полученных результатов, предполагается принятие решения о дальнейшем лечении, как, например, переход на другие препараты и/или постановка в лист ожидания на трансплантацию.

**6.2.2 Толерантность к нагрузке**

Тест 6-минутной ходьбы (6MTХ), субмаксимальный нагрузочный тест, остается самым широко применяемым нагрузочным тестом в центрах по лечению ЛГ. Проведение данного исследования просто в исполнении, не затратное и знакомо пациентам и персоналу всех центров. Как и в случае со всеми показателями ЛГ, результаты 6MTХ нужно всегда трактовать в контексте клинического состояния. На расстояние 6-минутной ходьбы (6MТХ) влияют несколько факторов: пол, возраст, рост, вес, сопутствующие заболевания, потребность в O2, навыки и мотивация. Тем не менее, результаты обследования обычно представляются в абсолютных величинах, а не в процентных отношениях. Абсолютные значения, а не изменения значений в 6MТХ, дают прогностическую информацию, однако единого порога, который бы применялся для всех пациентов, нет (59, 68-70). Рекомендуется использовать шкалу Борга в конце 6MTХ для определения степени одышки (71).

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) обычно проводят в качестве максимального нагрузочного теста, который дает важную информацию о толерантности к нагрузке и газовом обмене, а также деятельности дыхательного аппарата и функции сердца при нагрузке. Большинство центров по лечению ЛГ проводят тест с нарастанием нагрузки, хотя тест не стандартизирован для данной популяции пациентов. У пациентов с ЛАГ обычно отмечается низкое парциальное давление углекислого газа (pСО2) в конце спокойного выдоха, высокий вентиляционный эквивалент по CO2 (VE/VСО2), низкий кислородный пульс (VO2/ЧСС) и низкая пиковая скорость поглощения кислорода (пиковая VO2) (71). Несколько переменных, определяемых при помощи КПНТ, дают прогностические сведения, хотя при принятии решения о лечении в основном используют пиковую VO2. Диагностическая и прогностическая информация КПНТ идет как дополнение к данным, полученным с помощью 6MTХ.

* + 1. **Биохимические маркеры**

Для ЛАГ или ремоделирования легочных сосудов по-прежнему не существует ни одного специфического маркера, несмотря на широкий спектр исследованных биомаркеров в этой области. Их можно классифицировать на маркеры сосудистой дисфункции [асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопоэтины, фактор фон Виллебрандта] (72-73),маркеры воспаления (C-реактивный белок, интерлейкин 6, хемокины) (74, 75),маркеры миокардиального стресса (предсердный натрийуретический пептид, натрийуретический пептид головного мозга (BNP)/ NT-proBNP, тропонины) (31,76,77), маркеры низкого СВ и/или тканевой гипоксии [pСО2, мочевая кислота, фактор дифференцировки роста 15 (GDF15), остеопонтин] и маркеры вторичного поражения органов (креатинин, билирубин) (58, 78).Этот список постоянно растет, но пока BNP и NT-proBNP остаются единственными биомаркерами, широко применяемыми в рутинной практике в центрах по лечению ЛГ и в клинических испытаниях. Уровни BNP/ NT-proBNP коррелируют с дисфункцией миокарда и дают прогностическую информацию на момент постановки диагноза и в период наблюдения (80).Они не специфичны для ЛГ, но могут повышаться почти при всех заболеваниях сердца. Уровни BNP/NT-proBNP имеют более высокую вариабельность, и их нужно трактовать в контексте клинического состояния. Явных преимуществ в использовании BNP или NT-proBNP нет. BNP немного больше коррелирует с легочной гемодинамикой и меньше изменяется в зависимости от функции почек, тогда как NT-proBNP является более мощным предиктором прогноза (78)..

* + 1. **Прогностическая оценка и оценка риска**

Настоятельно рекомендуется регулярное обследование пациентов с ЛАГ в экспертных центрах по лечению ЛГ. Необходима тщательная оценка, так как нет ни одной переменной, которая бы давала всеобъемлющую прогностическую и диагностическую информацию. Основные вопросы при каждом посещении таковы:

- имеются ли признаки ухудшения с момента последней оценки?

- если да, то вызвано ли ухудшение прогрессированием ЛГ или сопутствующей патологией?

- стабильная ли функция ПЖ?

- совместим ли текущий статус с благоприятным прогнозом, а именно, соответствует ли пациент критериям низкого риска (см. ниже)?

Чтобы ответить на эти вопросы, необходим многофункциональный подход. В *Таблице* [*13*](#_bookmark14)указан список переменных, чаще всего используемых в центрах по лечению ЛГ. Не все из них нужно определять на каждом визите. Однако основная программа обследования должна включать определение ФК и как минимум одно измерение переносимости нагрузок, а именно 6MТХ или КПНТ. Также рекомендуется получить некоторые показатели функции ПЖ, либо путем измерения BNP/NT-proBNP или с помощью ЭхоКГ. Большинство из предложенных переменных и предельных значений основано на мнении экспертов. Они дают прогностическую информацию и могут использоваться для принятия терапевтических решений, однако использоваться они должны исходя из состояния каждого пациента в отдельности.

Указанные уровни смертности являются приблизительными, а указанные переменные изучались в основном у пациентов с ИЛАГ. Не все переменные могут присутствовать в одной и той же группе риска, и при принятии решений о лечении нужно проводить тщательную оценку каждого пациента в отдельности. Индивидуальный риск затем модифицируется другими факторами – скоростью прогрессирования заболевания и наличием/отсутствием признаков недостаточности правых отделов сердца или синкопе, а также сопутствующей патологией, возрастом, полом, фоновой терапией, а также подтипом ЛАГ среди прочих.

И, наконец, оценка пациентов с ЛАГ должна давать значимую информацию о сопутствующей патологии и осложнениях. ЭКГ нужно проводить регулярно для определения клинически значимых аритмий, которые в данной популяции отмечаются довольно часто (26). У пациентов с ЛАГ иногда отмечается прогрессирующая гипоксемия, и они могут являться кандидатами на долгосрочное лечение O2. Более того, низкий уровень PaСО2 ассоциируется с пониженным легочным кровотоком и имеет прогностическое значение (31).Таким образом, анализ газов артериальной или капиллярной крови должен иметь место в регулярной клинической оценке, по крайней мере, в случаях ухудшения клинического состояния. Также может использоваться оценка периферической сатурации O2, однако она менее надежна и не несет информации о PaСО2. Рекомендуются базовые лабораторные анализы (в дополнение к BNP/NT-proBNP): общий анализ крови и определение МНО (у пациентов при приеме антагонистов витамина K), а также анализ на сывороточный натрий, калий, креатинин, мочевую кислоту, AСT, AЛT (у пациентов при приеме АРЭ) и билирубин. Более того, необходимо измерять тропонин, мочевую кислоту, статус железа и проверять функцию щитовидной железы как минимум 1 раз в год или каждый раз, когда наблюдается ухудшение клинического состояния. В *таблицах* [*14*](#_bookmark15) *и* [*15*](#_bookmark16)приведены подробные рекомендации по проведению анализов в период наблюдения у пациентов с ЛАГ.

**Таблица 13 Оценка риска при ЛАГ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ***Факторы прогноза (оценочная 1-годичная летальность)*** | ***Низкий риск (<5%)*** | ***Средний риск (5-10%)*** | ***Высокий риск (>10%)*** |
| **Клиническая симптоматика правожелудочковой недостаточности** | Отсутствует | Отсутствует | Присутствует |
| **Прогрессирование симптомов** | Нет | Медленное | Быстрое |
| **Синкопальные состояния** | Нет | Редкие\* | Повторяющиеся\*\* |
| **Функциональный класс по ВОЗ** | I, II | III | IV |
| **Тест 6-минутной ходьбы** | >440 м | 165-440 м | <165 м |
| **Сердечно-легочные функциональные тесты** | пиковое потребление О2>15 мл/мин/кг (>65% от прогнозируемого); (градиент вентиляционной эквиваленты VE/VCO2 ) < 36 | 11-15 мл/мин/кг (35-65%); 36-44.9 | <11 мл/мин/кг (<35%); >=45 |
| **Уровень BNP/**  **NT proBNP в плазме крови** | BNP<50 нг/л;  NT proBNP < 300 нг/л | BNP 50-300 нг/л;  NT proBNP 300-1400 нг/л | BNP >300 нг/л;  NT proBNP >1400 нг/л |
| **Визуализация (эхокардиография, МРТ)** | Площадь ПП < 18 см2; нет перикардиального выпота | Площадь ПП 18-26 см2; нет или минимальный перикардиальный выпот | Площадь ПП >26 см2; перикардиальный выпот |
| **Гемодинамика** | Давление в ПП <8 мм рт.ст.; сердечный индекс > 2,5 л/мин/м2; сатурация смешанной венозной крови >65% | Давление в ПП 8-14 мм рт.ст.; сердечный индекс 2,0-2,4 л/мин/м2; сатурация смешанной венозной крови 60-65% | Давление в ПП >14 мм рт.ст.; сердечный индекс < 2,0 л/мин/м2; сатурация смешанной венозной крови <60% |

Большинство из предложенных переменных и cut-off значения основаны на мнении экспертов. Они могут предоставить прогностическую информацию и могут быть использованы для принятия терапевтических решений, но их применение к каждому пациенту индивидуально должно проводиться с осторожностью. Также необходимо добавить, что большинство этих переменных были оценены для ИЛАГ и вышеуказанные факторы прогноза, возможно, неприменимы к другим формам ЛАГ. \* Синкопе при тяжелой физической нагрузке \*\* Повторяющиеся синкопе даже при бытовых нагрузках

**Таблица 14. Предполагаемые исследования и сроки их проведения для динамического наблюдения пациентов с ЛАГ**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Исходно** | **Каждые 3-6 месяцев\*** | **Каждые 6-12 месяцев\*** | **Через 3-6 месяцев после изменения терапии\*** | **В случае клинического ухудшения** |
| **Медицинский осмотр и определение функционального класса** | **+** | **+** | **+** | **+** | **+** |
| **ЭКГ** | **+** | **+** | **+** | **+** | **+** |
| **Тест 6-минутной ходьбы/оценка диспноэ по шкале Борга** | **+** | **+** | **+** | **+** | **+** |
| **Сердечно-легочные функциональные тесты** | **+** |  | **+** |  | **+\*\*\*\*\*** |
| **ЭхоКГ** | **+** |  | **+** | **+** | **+** |
| **Основные анализы\*\*** | **+** | **+** | **+** | **+** | **+** |
| **Расширенные анализы\*\*\*** | **+** |  | **+** |  | **+** |
| **Анализ газов крови\*\*\*\*** | **+** |  | **+** | **+** | **+** |
| **КПОС** | **+** |  | **+\*\*\*\*\*\*** | **+\*\*\*\*\*** | **+\*\*\*\*\*** |

\*Интервал между обследованиями может быть изменен в зависимости от нуждаемости пациента в том или ином обследовании  
\*\*Общий анализ крови, МНО (у пациентов, получающих антагонисты витамина К), креатинин, натрий, калий, АСТ/АЛТ (если получает антагонисты эндотелиновых рецепторов), билирубин, BNP/NTproBNP)  
\*\*\*Основные анализы + ТТГ, тропонин, мочевая кислота, обмен железа (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферрина) и другие анализы в зависимости от индивидуальных нужд пациента  
\*\*\*\*Из артериальной или артериально-капиллярной крови; возможна замена анализа определением периферической кислородной сатурации, если анализ газов крови недоступен  
\*\*\*\*\*Должен быть рассмотрен  
\*\*\*\*\*\*Некоторые центры выполняют КПОС через регулярные интервалы при динамическом наблюдении пациента

**Таблица 15. Рекомендации по оценке тяжести ЛАГ и клинического ответа на терапию**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Рекомендовано оценивать тяжесть пациентов с ЛАГ с помощью совокупных данных, полученных при осмотре, функциональных тестах, проведении анализов на биохимические маркеры, а также на основании эхокардиографических и гемодинамических параметров (Таблицы 13 и 14) | **I** | **C** |
| Рекомендовано проводить регулярные обследования каждые 3-6 месяцев у стабильных пациентов (Таблица 14) | **I** | **C** |
| Достижение/сохранение низкого риска (Таблица 13) рекомендовано в качестве адекватного ответа на терапию для пациентов с ЛАГ | **I** | **C** |
| Достижение/сохранение среднего риска (Таблица 13) должно быть рассмотрено в качестве неадекватного ответа на терапию для большинства пациентов с ЛАГ | **IIa** | **C** |

* + 1. **Определение статуса пациента**

С учетом вышеуказанной комплексной оценки пациенты могут быть классифицированы по группам никого, промежуточного или высокого риска ухудшения клинического состояния или смерти (*Таблица* [*13*](#_bookmark14)). Разумеется, есть целый ряд других факторов, влияющих на проявления заболевания и прогноз, которые не могут измениться под действием лечения ЛАГ, включая возраст, пол, основное заболевание и коморбидные состояния. И хотя делать надежные индивидуальные прогнозы всегда трудно, у пациентов в группе низкого риска отмечается 1-летняя смертность на уровне менее 5%. Фактически у этих пациентов отсутствует прогрессирование заболевания и ФК ВОЗ составляет I или II при 6MТХ >440 м и без признаков клинически значимой дисфункции ПЖ. Указанная смертность за 1 год в группе промежуточного риска составляет 5 – 10%. У этих пациентов с умеренно нарушенной переносимостью нагрузок и признаками дисфункции ПЖ, но без недостаточности ПЖ, чаще выявляется ФК III ВОЗ. У пациентов в группе высокого риска предполагаемая смертность за 1 год выше 10%. У них диагностируется ФК ВОЗ III или IV с прогрессированием заболевания и признаками выраженной дисфункции ПЖ или с недостаточностью ПЖ на фоне вторичной органной недостаточности. Переменные, указанные в *Таблице* [*13*](#_bookmark14)могут быть непостоянными, т.е. они могут попадать в различные категории риска. И еще раз отметим, что при принятии решения о лечении нужно проводить комплексную оценку состояния пациента.

* + 1. **Цели лечения и стратегия наблюдения**

Основная цель лечения у пациентов с ЛАГ заключается в достижении статуса низкого риска (*Таблица* [*13*](#_bookmark14)), ассоциированного с хорошей толерантностью к физической нагрузке, улучшением качества жизни, нормальной функцией ПЖ и низким риском смерти. В частности, это означает поддержку ФК пациента на уровне II ФК по ВОЗ насколько долго, насколько это возможно. У большинства пациентов это будет сопровождаться нормальным или близким к нормальному показателем 6MТХ. Было предложено несколько целей лечения при проведении 6MТХ: >380 м, >440 м и >500 м (59, 68, 70, 81). Все эти значения взяты с учетом анализа выживаемости из выбранных когорт или же основаны на мнении экспертов. В данных рекомендациях указывается пороговое значение >440 м в соответствии с предложенным на 5-ом Международном симпозиуме по ЛГ (81), так как это значение было получено из самой крупной на сегодняшний день исследуемой когорты (59). Тем не менее, следует учитывать несколько факторов и использовать более низкие значения у пожилых пациентов или у пациентов с сопутствующей патологией, тогда как показатель >440 м может оказаться недостаточным для молодых и здоровых пациентов. У этих пациентов нужно регулярно проводить кардиопульмонарное нагрузочное тестирование (КПНТ), так как оно дает более объективную информацию о толерантности к нагрузке и функции ПЖ.

Стоит отметить, что этих целей лечения не всегда можно достигнуть у пациентов с заболеванием на выраженной стадии, у пациентов с тяжелой сопутствующей патологией или у очень пожилых пациентов.

## **Терапия**

Терапия пациентов с ЛАГ в мире за последние 10 лет очень эволюционировала, стала более комплексной и эффективной (82-84). Процесс лечения ЛАГ не может рассматриваться просто как назначение препаратов: oн должен быть комплексной стратегией, включающей исходную оценку степени тяжести и последующий ответ на проводимое лечение. Предлагаемую стратегию лечения у пациентов с ЛАГ можно разделить на три основных этапа (85) :

1. Начальный этап включает в себя общие мероприятия: физическая активность и контроль за реабилитацией, консультации по планированию беременности, эффективная контрацепция и постменопаузальная гормональная терапия, плановые операции, профилактика инфекций, психосоциальная поддержка, приверженность лечению, генетическое консультирование и путешествия; поддерживающая терапия (оральные антикоагулянты, диуретики, O2, дигоксин); направление в экспертные центры и тестирование на вазореактивность для определения показаний к назначению БКК.
2. Второй этап подразумевает исходную терапию высокодозовыми БКК у пациентов с положительным ответом на ВРТ или препараты, одобренные для лечения ЛАГ у не ответивших пациентов в соответствии с прогностическим риском пациента (*Таблица* [*13*](#_bookmark14)) и степенью рекомендаций и уровнем доказательности для каждого отдельного препарата или комбинации препаратов.
3. Третья часть связана с ответом на исходную стратегию лечения; в случае неадекватного ответа предлагаются комбинации одобренных препаратов и трансплантация легких.
   * 1. **Общие мероприятия**

Пациентам с ЛАГ необходим четкий совет относительно ежедневной физической активности и необходимости психологического принятия наличия у себя серьезного, хронического, опасного для жизни заболевания. Данный диагноз иногда связан с некоторой степенью социальной изолированности (150) . Необходимо побуждать пациентов и их родственников активнее участвовать в группах поддержки подобных пациентов, что благоприятно отразится на их мировоззрении и прибавит уверенности в себе. Рекомендации по общим мероприятиям указаны в *Таблице* [*16*](#_bookmark17).

**Таблица 16. Рекомендации по общим мероприятиям**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Пациентам с ЛАГ рекомендовано избегать беременности | **I** | **C** |
| Пациентам с ЛАГ рекомендована иммунизация от гриппа и пневмококковой инфекции | **I** | **C** |
| Психосоциальная поддержка рекомендована всем пациентам с ЛАГ | **I** | **C** |
| Физическая нагрузка под контролем должна быть рассмотрена у декомпенсированных пациентов с ЛАГ, проходящих медикаментозную терапию | **IIa** | **B** |
| Назначение O2 в самолете должно быть рассмотрено пациентам с ФК III и IV по ВОЗ, а также тем, давление O2 в артериальной крови которых ниже 8 кПа (60 мм рт.ст.) | **IIa** | **C** |
| При плановых хирургических вмешательствах эпидуральная анестезия должна быть предпочтительнее общей анестезии там, где это возможно | **IIa** | **C** |
| Чрезмерная физическая активность, которая ведет к ухудшению симптоматики, не рекомендована пациентам с ЛАГ | **III** | **C** |

* + - 1. ***Физическая активность и контролируемая реабилитация***

В рекомендациях по лечению ЛГ за 2009 год указано, что пациентов с ЛАГ нужно побуждать быть активными, несмотря на ограничения, которые ставит им их заболевание (87). Рекомендовалось, чтобы пациенты избегали избыточной физической активности, которая может приводить к симптомам усталости, однако, у утративших физическую форму пациентов можно было назначить лечебную физкультуру под наблюдением. Рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) показало улучшение переносимости нагрузок, функциональной способности и качества жизни у пациентов с ЛГ, которые принимали участие в программах тренировок по сравнению нетренированной группой контроля (88). С того времени дополнительные неконтролируемые исследования подтвердили эти данные на различных моделях физических нагрузок (89- 91). Было опубликовано еще 2 РКИ о том, что тренировавшиеся пациенты с ЛАГ достигали более высоких уровней физической активности, снижалась степень усталости, и у них улучшались показатели 6MТХ, кардиореспираторной функции и качество жизни по сравнению с нетренированными пациентами (92, 93). Размеры выборки в этих исследованиях небольшие (19 - 183 пациента) и все или только исходные тренировки тщательно контролировались и в некоторых случаях проводились в условиях стационара.

Эти рекомендации ограничиваются тем, что отсутствуют данные об оптимальных методах лечебной нагрузки, интенсивности и продолжительности тренировок. Кроме того, характеристики наблюдения и механизмы улучшения симптомов, нагрузочной и функциональной способности до конца не выяснены, как и потенциальное воздействие на прогноз. Программы тренировочных нагрузок должны внедряться в центры, специализирующиеся в лечении ЛАГ и реабилитации скомпрометированных пациентов. Кроме того, пациенты должны получать наилучшее стандартизированное фармакологическое лечение при стабилизации клинического состояния до начала программы реабилитации под наблюдением.

* + - 1. ***Беременность, контрацепция и постменопаузальная гормональная терапия***Беременность по-прежнему ассоциируется со значимой частотой смертности при ЛАГ. Однако в недавнем отчете сообщалось, что исходы беременности при ЛАГ улучшились, по крайней мере, при тщательном контроле ЛАГ, в частности у пациенток, отвечающих на лечение БКК в течение длительного периода времени (94). За три года наблюдения 13 центров сообщали о 26 беременностях. Три женщины (12%) скончались, и у одной (4%) развилась правожелудочковая недостаточность, что потребовало немедленной трансплантации комплекса сердце-легкие. Было 8 выкидышей: два спонтанных и шесть индуцированных. Всего 16 беременностей явились успешными (62%), т.е. женщины без осложнений родили здоровых детей. В американском (США) исследовании с участием 5 центров в период с 1999 по 2009гг. сообщалось о 18 беременностях с 3 смертями (17%) (95).Эти данные должны быть подтверждены в более крупных сериях до того, как будут составлены общие рекомендации по избеганию беременности у всех пациентов с ЛАГ. Эксперты не пришли к единогласному мнению относительно методов контрацепции. Барьерные методы являются безопасными для пациенток, однако эффект до конца не предсказуем. Прогестероновые препараты - медроксипрогестерона ацетат и этоногестрель – эффективные препараты для контрацепции и не имеют побочных эффектов, связанных с эстрогенами, какие наблюдались при приеме мини-таблеток старого поколения (96).Важно помнить, что АРЭ бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Левоноргестрел-высвобождающая внутриматочная спираль также эффективна, однако иногда может приводить к вазовагальной реакции при введении, которая плохо переносится при тяжелой форме ЛАГ.Также может использоваться комбинация 2 методов. Забеременевшие пациентки должны быть информированы о высоком риске беременности, необходимо обсудить с ними возможное прерывание беременности. Те пациентки, которые выбирают сохранение беременности, должны принимать препараты для лечения заболевания, планировать роды и тесно сотрудничать с акушерами и специалистами, которые проводят лечение ЛАГ (97, 98).

Неясно, рекомендована ли гормональная терапия у постменопаузальных женщин при ЛАГ. Подобная терапия может рассматриваться в комбинации с оральными антикоагулянтами в случае непереносимости менопаузальных симптомов.

* + - 1. ***Плановая хирургия***

У пациентов с ЛАГ повышен риск плановых оперативных вмешательств. До конца неясно, какую анестезию использовать (какой вид анестезии предпочтительнее), однако, предполагается, что лучше всего переносится эпидуральная, нежели общая анестезия (99). Пациентов, которым проводят поддерживающую терапию, можно по необходимости временно перевести на внутривенное лечение или на небулайзер до того, когда они смогут глотать и принимать препараты перорально. Пациентам, принимающим препараты перорально, может потребоваться перевод на внутривенный или ингаляционный путь введения до тех пор, пока будут нарушены процессы глотания и всасывания лекарства в кишечнике.

* + - 1. ***Профилактика инфекций***

У пациентов с ЛАГ имеется предрасположенность к пневмонии, которая является причиной смерти в 7% случаев (27). Ввиду отсутствия контролируемых исследований, рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковой пневмонии.

* + - 1. ***Психосоциальная поддержка***

ЛГ - заболевание, которое оказывает огромное влияние на психологическое, социальное (в т.ч. финансовое), эмоциональное и духовное состояние пациентов и их семей (100).Специалисты, занимающиеся лечением этих пациентов, должны уметь управлять этими сферами жизни пациента, тесно взаимодействуя с коллегами по смежным дисциплинам при работе с пациентами в особо сложных случаях, включая психиатрию, клиническую психологию и социальную работу. Группы поддержки пациентов могут также играть важную роль, и поэтому стоит побуждать пациентов участвовать в них.

ЛГ – заболевание, которое может значительно ограничить продолжительность жизни. Кроме психологической и социальной поддержки может понадобиться планирование лечения с дальнейшим направлением на паллиативное лечение.

* + - 1. ***Приверженность к лечению***

Необходимо постоянно контролировать приверженность к лечению ввиду сложности терапии ЛАГ и возможного изменения режима лечения, вызванного спонтанно пациентами или докторами, не имеющими опыта в области лечения ЛГ.

* + - 1. ***Путешествия***

Нет исследований, которые бы изучали необходимость подачи дополнительного O2 при продолжительных перелётах у пациентов с ЛАГ. Установленные физиологические эффекты гипоксии указывают, что прием O2 во время перелета должен рассматриваться у пациентов с ФК ВОЗ III и IV и у лиц с парциальным давлением O2 в артериальной крови <8 кПа (60 mmHg) (101).Скорость потока 2 л/мин повысит значение парциального давления O2 до показателей, наблюдаемых на уровне моря. Также эти пациенты должны избегать перелетов на высоте >1500 – 2000 м без дополнительного O2. Пациентам необходимо советовать путешествовать с письменно зафиксированными данными о наличии у них ЛАГ и оповещать их о том, каким образом они могут связаться с местными госпиталями по лечению ЛГ в стране, где они в данный момент находятся.

* + 1. **Поддерживающая терапия**

Рекомендации по поддерживающей терапии приводятся в Таблице[*17*](#_bookmark18).

**Таблица 17.** **Рекомендации по поддерживающей терапии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Лечение диуретиками рекомендовано пациентам с ЛАГ, у которых есть признаки правожелудочковой недостаточности и задержки жидкости | **I** | **C** |
| Непрерывная долгосрочная терапия O2 рекомендована пациентам с ЛАГ, давление O2 в артериальной крови которых ниже 8 кПа (60 мм рт.ст.)\* | **I** | **C** |
| Оральная антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с приемом анорексигенных препаратов | **IIb** | **C** |
| Коррекция анемии и/или дефицита железа может быть рассмотрена у пациентов с ЛАГ | **IIb** | **C** |
| Использование ингибиторов ангиотензинпреврающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов и ивабрадина не рекомендовано у пациентов с ЛАГ за исключением случаев, когда их прием необходим в связи с коморбидными состояниями (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, левожелудочковая недостаточность) | **III** | **C** |

\*См. также рекомендации для ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца

ИЛАГ – идиопатическая ЛАГ, НЛАГ – наследственная ЛАГ

* + - 1. ***Оральные антикоагулянты***

У пациентов с ИЛАГ наблюдается высокая частота тромботических поражений сосудов при аутопсии (102). Также имеются сообщения о нарушениях в коагуляции и системе фибринолиза. Это вкупе с неспецифическими факторами риска венозной тромбоэмболии, в т.ч. СН и малой подвижностью, является обоснованием для приема оральных антикоагулянтов (ОАК) при ЛАГ. Данные в пользу приема ОАК ограничены пациентами с ИЛАГ, HЛАГ и ЛАГ, вызванной анорексигенами, являются в целом ретроспективными и основаны на опыте одноцентровых исследований (102). Данные регистров и рандомизированных клинических исследований (РКИ) разнородны и неоднозначны (103-105). Потенциальная польза ОАК при ассоциированной ЛАГ еще менее ясна. Обычно пациенты с ЛАГ при длительном приеме внутривенных простагландинов получают антикоагулянты при отсутствии противопоказаний в связи с дополнительным риском катетер-ассоциированного тромбоза. Роль новых оральных антикоагулянтов для лечения ЛАГ до конца не установлена. Подробно ассоциированная ЛАГ рассмотрена в специальном разделе.

* + - 1. ***Диуретики***

Декомпенсированная недостаточность правого желудочка приводит к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, печеночному застою, асциту и периферическим отекам. И хотя ни одного РКИ по приему диуретиков при ЛАГ нет, клинический опыт показывает явно выраженную симптоматическую пользу данного лечения у перегруженных жидкостью пациентов. Выбор и дозировка диуретиков остаются за лечащим врачом (106).Должно быть рассмотрено добавление к лечению антагонистов альдостерона наряду с системной оценкой уровней электролитов в плазме крови. При приеме диуретиков важно отслеживать функцию почек и биохимию крови во избежание гипокалиемии и снижения внутрисосудистого объема крови, который способствует возникновению пре-ренальной почечной недостаточности.

***Кислород***

Несмотря на то, что прием O2 снижает сопротивление лёгочных сосудов у пациентов с ЛАГ, рандомизированные данные, которые бы указывали на пользу длительного применения O2, отсутствуют. У большинства пациентов с ЛАГ, за исключением пациентов с ВПС и пациентов с легочно-системными шунтами, отмечается незначительная степень артериальной гипоксемии в покое, если только им не поставлен диагноз «открытое овальное окно». Есть данные, подтверждающие, что ночная O2 терапия не изменяет течение синдрома Эйзенменгера на продвинутой стадии. Рекомендации могут быть основаны на доказательствах у пациентов с ХОБЛ; если давление O2 в артериальной крови держится на уровне <8 кПа (60 mmHg; или <91% от сатурации O2 в артериальной крови) пациентам рекомендуют принимать O2 для достижения давления O2 >8 кПа (101).Амбулаторный прием O2 рассматривают при наличии данных о симптоматической пользе и коррегируемой десатурации при нагрузке.

* + - 1. ***Дигоксин и другие сердечнососудистые препараты***

Дигоксин быстро улучшает СВ при ИЛАГ, несмотря на то, что его эффективность неизвестна при длительном применении (107).Дигоксин также можно применять для замедления желудочкового ритма у пациентов с ЛАГ, у которых развиваются предсердные тахиаритмии.

Убедительных данных о безопасности и пользе ингибиторов АПФ, БРА, ББ или ивабрадина у пациентов с ЛАГ нет.

* + - 1. ***Анемия и статус железа***

Дефицит железа часто наблюдается у пациентов с ЛАГ, у 43% пациентов с ИЛАГ, 46% пациентов с системным склерозом и ЛАГ и 56% пациентов с синдромом Эйзенменгера (108-110). Предварительные данные показывают, что дефицит железа может ассоциироваться со снижением переносимости нагрузок и, вероятно, с повышенной смертностью, независимо от наличия или степени выраженности анемии (108, 109, 111, 112). С учетом этих данных нужен постоянный мониторинг статуса железа у пациентов с ЛАГ, а выявление дефицита железа должно подтолкнуть к поиску потенциальных причин. Возмещение железа должно рассматриваться у пациентов с дефицитом железа. В некоторых исследованиях показано, что всасывание железа при приеме внутрь нарушено у пациентов с ЛАГ, поэтому предпочтительно внутривенное введение (108, 111). Однако, контролируемые исследования по данной проблеме не проводились.

* + 1. **Терапия отдельными препаратами**
       1. ***Блокаторы кальциевых каналов (БКК)***

Все чаще сообщается, что только незначительное число пациентов с ИЛАГ с положительным ответом на тест с вазодилататорами (*Таблица* [*11*](#_bookmark11)) на момент КПС хорошо отвечают на лечение БКК. БКК, которые использовались в исследовании, включали в себя нифедипин, дилтиазем и амлодипин, при этом уделялось особое внимание нифедипину и дилтиазему. Выбор БКК зависит от исходной ЧСС пациента, при относительной брадикардии используется нифедипин и амлодипин, а при относительной тахикардии предпочтительнее дилтиазем. Суточные дозы этих препаратов, которые оказались эффективными при ИЛАГ, относительно высоки: 120 – 240 мг нифедипина, 240 – 720 мг дилтиазема и до 20 мг амлодипина. Рекомендуется начинать с более низкой дозы, например, с 30 мг нифедипина медленного высвобождения 2 раза в день или 60 мг дилтиазема 3 раза в день или 2,5 мг амлодипина 1 раз в день, и осторожно повышать до максимально переносимой дозы. Факторами, ограничивающими повышение дозировки БКК, являются обычно системная гипотензия и периферические отеки нижних конечностей. У пациентов с ИЛАГ, у которых отмечается положительный вазодилаторный ответ, и которые принимают БКК, нужно проводить регулярный мониторинг эффективности и безопасности, а затем проводить повторную полную оценку каждые 3-4 месяца, включая КПОС.

Если у пациента отсутствует адекватный ответ, т.е. ФК ВОЗ составляет I или II и у него наблюдается значимое улучшение гемодинамики (близкое к норме), необходимо рассмотреть дополнительную терапию ЛАГ. В некоторых случаях требуется комбинация БКК с одобренными препаратами для лечения ЛАГ во избежание ухудшения состояния при попытках отмены БКК. У пациентов, которым не проводили тест на вазореактивность, или у пациентов с отрицательным результатом теста, не следует начинать прием БКК в связи с потенциально тяжелыми побочными эффектами (гипотензия, синкопе и недостаточность ПЖ) (113). Вазореактивность не прогнозирует благоприятного ответа в динамике на БКК у пациентов с ЛАГ при заболеваниях соединительной ткани, ВИЧ, порто-легочной гипертензии (ПоЛГ) и легочной веноокклюзивной болезни. Вазореактивный тест в нашей стране на данный момент не выполняется.

Рекомендации по терапии БКК см. в Таблице[*18*](#_bookmark19). Чтобы посмотреть дозировки, см. официальную информацию по препаратам.

**Таблица 18. Рекомендации для терапии БКК пациентов с положительным ответом на вазореактивный тест**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Высокие дозы БКК рекомендованы пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с воздействием лекарств/токсинов, которые положительно ответили на вазореактивный тест | **I** | **C** |
| Пристальное наблюдение с полной переоценкой состояния через 3-4 месяца терапии высокими дозами БКК (включая КПОС) рекомендовано пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с воздействием лекарств/токсинов | **I** | **C** |
| Продолжение терапии высокими дозами БКК рекомендовано пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, связанной с воздействием лекарств/токсинов, ФК I или II по ВОЗ с наблюдаемым улучшением гемодинамических параметров (близко к норме) | **I** | **C** |
| Начало специфической терапии ЛАГ рекомендовано пациентам ФК III или IV по ВОЗ, а также пациентам без явного улучшения гемодинамических параметров после лечения высокими дозами БКК | **I** | **C** |
| Терапия высокими дозами БКК не показана пациентам без проведенного вазореактивного тестирования или отрицательного ответа на него за исключением состояний, при которых БКК применяются в стандартных дозах по другим показаниям (например, феномен Рейно) | **III** | **C** |

* + - 1. ***Антагонисты рецепторов эндотелина***

Активация эндотелиновой системы отмечается как в плазме, так и в ткани легких у пациентов с ЛАГ.И хотя до конца непонятно является ли повышение уровней в плазме эндотелина-1 причиной или следствием ЛГ,эти данные подтверждают значимость роли эндотелиновой системы в патогенезе ЛАГ (114).Эндотелин-1 оказывает вазоконстрикторные и митогенные эффекты путем взаимодействия с двумя определенными изоформами рецептора в гладкомышечных клетках легочных сосудов, рецепторами эндотелина типа A и B

В Республике Беларусь пока не зарегистрировано ни одного антагониста рецепторов эндотелина (АРЭ), но возможно в скором будущем мы будем иметь в арсенале эту очень эффективную группу препаратов.

***Амбрисентан***

Амбрисентан – АРЭ, который связывается с рецептором эндотелина типа А. Амбрисентан изучали в пилотном исследовании (115) и двух крупных РКИ, в которых была показана его эффективность в отношении улучшения симптоматики, переносимости нагрузок, гемодинамики и отсрочке времени до ухудшения клинического состояния у пациентов с ИЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией (116).Частота нарушения показателей функции печени составляет 0,8 - 3%. В США ежемесячная оценка функции печени не является обязательной. В отношении приема амбрисентана сообщалось об увеличении частоты периферических отеков.

***Бозентан***

Бозентан – оральный активный двойной АРЭ типа A и B и первая синтезированная молекула из своего класса. Бозентан оценивался в отношении ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани и синдромом Эйзенменгера) в 6 РКИ (Study-351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY и COMPASS 2), он увеличивал переносимость нагрузок, улучшал ФК, гемодинамику, ЭхоКГ- и допплер-переменные и удлинял время до ухудшения клинического состояния (117- 121). Повышение уровней печеночных аминотрансфераз отмечалось у 10% пациентов и являлось дозо-зависимым и обратимым после снижения дозировки или отмены. По этим причинам печеночная проба (анализ на АСТ, АЛТ) должна проводиться каждый месяц у пациентов, принимающих бозентан.

***Мацитентан***

Двойной АРЭ мацитентан оценивался в событийно-управляемом РКИ (122); всего 742 пациента с ЛАГ принимали 3 мг или 10 мг мацитентана в сравнении с плацебо в течение 100 недель. Первичной конечной точкой являлось время от начала лечения до первого проявления комбинированной точки, такой как смерть, предсердная септостомия, трансплантация легких, начало внутривенного или подкожного лечения простаноидами или ухудшение ЛАГ. Мацитентан существенно снижал заболеваемость и смертность у пациентов с ЛАГ (комбинированные конечные точки**)** и повышал переносимость нагрузок. Польза отмечалась как у пациентов, которые никогда до этого не принимали препарат, так и у пациентов, которые получали дополнительное лечение по поводу ЛАГ. И хотя гепатотоксичность не была отмечена, у 4,3% пациентов при приеме 10 мг мацитентана наблюдалось снижение гемоглобина в крови ≤8 г/дл.

В мире и РБ продолжается многоцентровое открытое международное исследование SERAPHIN OL по изучению влияния мациентана на конечные точки ЛАГ. Мацитентан уже зарегистрирован для лечения ЛАГ в США и Европе, в РБ – пока нет.

**6.3.3.3 Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы**

Ингибирование фосфодиэстеразы 5 типа, фермента, расщепляющегоциклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), способствует вазодилатации через пути NO/цГМФ в местах, экспрессирующих данный фермент. Так как сосуды легких содержат существенное количество фосфодиэстеразы 5 типа, то в условиях ЛАГ изучалась потенциальная клиническая польза ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5). При этом иФДЭ-5 обладают антипролиферативным эффектом (123, 124). Все три иФДЭ-5, одобренные для лечения эректильной дисфункции — силденафил, тадалафил и варденафил — приводят к значительной легочной вазодилатации, а максимально выраженный эффект наблюдается спустя 60, 75 – 90 и 40 –45 минут, соответственно (125).

***Силденафил***

Силденафил – активный при приёме внутрь, сильнодействующий и селективный ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа (иФДЭ-5). Четыре РКИ у пациентов с ЛАГ, леченных силденафилом, подтвердили пользу препарата в отношении переносимости нагрузок, улучшения симптомов и/или параметров гемодинамики (126- 129). В одном РКИ, в котором изучались эффекты добавления силденафила к эпопростенолу, было показано улучшение показателей 6MТХ через 12 недель и увеличение времени до ухудшения клинического состояния. Важно отметить, что при проведении исследования было зафиксировано 7 случаев со смертельным исходом, все в группе плацебо (130) . Одобренная доза силденафила для лечения ЛАГ составляет **20 мг 3 раза** в день. Большинство побочных эффектов силденафила легкой или умеренной степени выраженности и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, покраснение, носовое кровотечение).

В РБ все представленные на рынке силденафилы имеют дозировку, кратную 50, а не 20, и в показаниях к применению данного препарата нет ЛГ. В показаниях к назначению силденафила имеется только эректильная дисфункция. В настоящее время в процессе регистрации в РБ находится генерический силденафил в дозе 20 мг, предназначенный для лечения ЛГ.

***Тадалафил***

Тадалафил – селективный ингибитор ФДЭ-5 для приема внутрь 1 раз в сутки. В одном РКИ с участием 406 пациентов с ЛАГ (53% находились на фоне терапии бозентаном), леченных тадалафилом в дозах 2,5, 10, 20 или 40 мг 1 раз в день, отмечались благоприятные результаты в отношении переносимости нагрузок, симптомов, гемодинамики и времени до ухудшения клинического состояния при максимальной дозировке. Профиль побочных эффектов был схож с таким же у силденафила (131). У тадалафила, представленного на фармацевтическом рынке в РБ, в показаниях к применению не значится ЛГ.

***Варденафил***

Варденафил – ингибитор ФДЭ-5 для применения 2 раза в день. В одном РКИ с участием 66 ранее не проходивших лечение пациентов с ЛАГ, при назначении варденафила в дозе 5 мг 2 раза в день, отмечались благоприятные результаты в отношении переносимости нагрузок, гемодинамики и времени до ухудшения клинического состояния (132)Профиль побочных эффектов был схож с таким же у силденафила. У варденафила, представленного на фармацевтическом рынке в РБ, в показаниях к применению также нет ЛГ.

***Риоцигуат***

Тогда как такие ингибиторы ФДЭ-5, как силденафил, тадалафил и варденафил активизируют пути NO–цГМФ, замедляя расщепление цГМФ, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (РГЦ) усиливают выработку цГМФ. Кроме того, доклинические исследования выявили антипролиферативные и антиремоделирующие свойства РГЦ на различных моделях животных.

В РКИ (133)с участием 443 пациентов с ЛАГ (44% и 6% на фоне терапии АРЭ или простаноидами, соответственно), леченных риоцигуатом дозой до 2,5 мг 3 раза в день, отмечались благоприятные результаты в отношении переносимости нагрузок, гемодинамики, ФК по ВОЗ и времени до ухудшения клинического состояния. Улучшение переносимости нагрузок также продемонстрировано у пациентов на фоне сопутствующей терапии. Наиболее распространенным серьезным побочным явлением в группе плацебо и в группе приема 2,5 мг препарата являлось синкопе (4% и 1%, соответственно). Комбинация риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказана в связи с гипотензией и другими связанными побочными эффектами, установленными в открытой фазе РКИ (134). В Европе риоцигуат используется для лечения ХТЭЛГ, ИЛАГ, НЛАГ и ЛАГ, обусловленная приемов препаратов. В РБ препарат пока не зарегистрирован.

***6.3.3.4******Аналоги простациклина (простаноиды) и агонисты рецепторов простациклина***

Простациклин в основном вырабатывается клетками эндотелия и вызывает сильную вазодилатацию всех сосудистых русел. Данное вещество - наиболее сильнодействующий эндогенный ингибитор агрегации тромбоцитов и оказывает цитопротекторное и антипролиферативное действие.Нарушения регуляции метаболизма простациклина отмечалась у пациентов с ЛАГ вследствие снижения экспрессии простациклин-синтетазы в легочных артериях и метаболитов простациклина в моче. Использование в клинической практике простациклина у пациентов с ЛАГ было расширено в связи с появлением синтезированных стабильных аналогов, обладающих различными фармакокинетическими свойствами и схожими по качеству фармакодинамическими эффектами.

Единственным в РБ зарегистрированным препаратом для лечения ЛАГ из группы простаноидов является внутривенный эпопростенол (Флолан). Опыт его применения в основном в реанимационных отделениях РБ небольшой.

***Берапрост***

Берапрост – первый химически стабильный и орально активный аналог простациклина. В РКИ, которое проводилось в Европе (135), и во втором РКИ, которое проводилось в США (136),было показано улучшение переносимости нагрузки, наблюдаемое в течение 3-6 месяцев. Улучшения гемодинамики или положительных результатов в отношении исходов не было. Наиболее распространенными нежелательными эпизодами являлись головная боль, покраснение, боль в челюстях и диарея.

.

***Эпопростенол***

Эпопростенол (синтетический простациклин) имеет малый период полужизни (3-5 минут) и является стабильным при комнатной температуре в течение всего лишь 8 часов; он требует охлаждения и длительного применения с помощью инфузомата и туннельного катетера. Эффективность длительного внутривенного применения эпопростенола изучалась в трех открытых РКИ у пациентов с ИЛАГ ФК ВОЗ III и IV (137, 138)и пациентов с ЛАГ, ассоциированной со склеродермией (139).Эпопростенол улучшает симптомы, переносимость нагрузки и гемодинамику при обоих заболеваниях и является единственным препаратом, снижающим смертность при ИЛАГ, что было показано в одном РКИ (138).В мета-анализе общей смертности на основании трех РКИ по эпопростенолу было показано снижение риска смертности почти на 70% (137-139). Долгосрочная эффективностьтакже отмечалась при ИЛАГ и других заболеваниях АЛАГи неоперабельной ХТЭЛГ (140).

Прием эпопростенола начинают с дозы 2–4 нг/кг/мин, увеличивая скорость введения и ориентируясь на побочные эффекты (покраснение, головная боль, диарея, боль в ногах). Оптимальная доза варьируется в зависимости от пациента и в большинстве случаев составляет 20 - 40 нг/кг/мин.

Серьезные побочные эффекты, связанные с системой доставки, включали в себя неисправность инфузомата, инфекцию кожных покровов, обструкцию катетера и сепсис. Были предложены рекомендации по профилактике инфекций, ассоциированых с центральным венозным катетером.Необходимо избегать резкого прекращения инфузии эпопростенола, так как у некоторых пациентов это может приводить к рецидиву ЛГ с ухудшением симптоматики и даже смерти. Также доступна термостабильная форма эпопростенола, которая не требует охлаждения и является стабильной более 8–12 часов.

В нашей стране для лечения ЛАГ зарегистрирован эпопростенол (Флолан), однако широкого применения пока не нашел в виду сложности введения, необходимости постоянной титрации препарата и побочных явлений при отмене.

***Илопрост***

Илопрост - химически стабильный аналог простациклина, доступный для внутривенного, перорального и аэрозольного применения. Ингаляции илопроста изучались в одном РКИ, где сравнивались суточные повторные ингаляции илопроста (от 6 до 9 раз, 2,5–5 мг/ингаляцию, медиана 30 мг в сутки) с плацебо у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Исследование показало увеличение переносимости нагрузки и улучшение симптоматики, легочного сосудистого сопротивления и клинических событий пациентов, получавших илопрост. Во втором РКИ с участием 60 пациентов, получающих бозентан, было показано улучшение переносимости нагрузки (*P* <0.051) у рандомизированных пациентов, дополнительно получающих илопрост ингаляционно, по сравнению с плацебо (141). Еще одно исследование было досрочно завершено в связи с отсутствием результатов (142). В целом, ингаляции илопроста хорошо переносились, а побочные явления включали в себя покраснение и боль в челюсти. Длительный внутривенный прием илопроста был схож по эффективности с эпопростенолом в небольших группах пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ (143).Эффективность перорального илопроста при ЛАГ не изучалась.

***Трепростинил***

Трепростинил - трициклический бензидиновый аналог эпопростенола, достаточно химический стабильный для применения при комнатной температуре. Эти свойства позволяют принимать препарат внутривенно и подкожно. Подкожное применение трепростинила проводится с помощью микроинфузионной помпы и небольшого по размеру подкожного катетера. Эффект трепростинила при ЛАГ изучался в рамках РКИ, в котором отмечались улучшение переносимости нагрузки, гемодинамики и симптомов (144). Максимальные улучшения переносимости нагрузки отмечались у пациентов с наиболее выраженными исходными нарушениями и у пациентов, которые могли переносить верхнюю квартиль дозы (>13,8 нг/кг/мин). Боль в месте проведения инфузии являлась наиболее распространенным побочным явлением трепростинила, при котором у 8 % пациентов, находившихся на активном лечении препарата, лечение прерывалось, а у ряда пациентов приводило к ограничению увеличения дозы (144). Подкожное применение трепростинила начинают с дозы 1 – 2 нг/кг/мин, увеличивая дозу в зависимости от скорости появления побочных эффектов (локальная боль в месте введения, покраснение, головная боль). Оптимальная доза варьируется в зависимости от пациентов и в большинстве случаев составляет 20 - 80 нг/кг/мин. РКИ с участием внутривенного трепростинила проводилось у пациентов с ЛАГ, однако набор был закрыт по соображениям безопасности после того, как было набрано 45 (36%) из запланированных 126 пациентов (145).Данные, полученные у 31 (25%) выживших пациентов после рандомизации (23 – прием препарата, 8 - плацебо) не являются надежными. Доза внутривенного трепростинила в 2-3 раза выше, чем доза внутривенного эпопростенола (146, 147).

***Селексипаг***

Селексипаг – оральный селективный агонист рецепторов простациклина типа IP. И хотя механизм действия селексипага и его метаболита схож с механизмом действия эндогенного простациклина (агонизм рецептора типа IP), они отличаются по химическому строению от простациклина и имеют различные фармакологические свойства. В пилотном РКИ у пациентов с ЛАГ (принимающих АРЭ и/или ингибиторы ФДЭ-5), селексипаг снижал сопротивление легочных сосудов через 17 недель.В 3 событийно-управляемых РКИ с участием 1156 пациентов (148) было показано, что только селексипаг или селекипаг на фоне моно-или двойной терапии АРЭ и/или иФДЭ-5 снижал на 40% (коэффициент риска 0,61, *P<* 0.0001) комбинированную конечную точку заболеваемости и смертности (включая смерть от всех причин, госпитализацию в связи с ухудшением ЛАГ; ухудшение ЛАГ, которое приводило к необходимости трансплантации легкого или септостомии; начало парентерального приема простаноидов или постоянного применения O2 в связи с ухудшением ЛАГ и прогрессированием заболевания).

В настоящее время в мире и РБ продолжается многоцентровое открытое международное исследование GRIPHON OL по изучению влиянию селексипага на конечные точки при ЛАГ. Препарат уже зарегистрирован и применяется для лечения ЛАГ в Европе, в РБ – пока нет.

**Рекомендации по монотерапии ЛГ. *Таблица*** [***19***](#_bookmark20)**.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Класс - уровень** | | | | | |
| **ВОЗ ФК II** | | **ВОЗ ФК III** | | **ВОЗ ФК IV** | |
| Блокаторы кальциевых каналов | | | **I** | **C\*\*** | **I** | **C\*\*** | **-** | **-** |
| Антагонисты эндотелиновых рецепторов | Амбризентан | | **I** | **A** | **I** | **A** | **IIb** | **C** |
| Бозентан | | **I** | **A** | **I** | **A** | **IIb** | **C** |
| Мацитентан | | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа | Силденафил | | **I** | **A** | **I** | **A** | **IIb** | **C** |
| Тадалафил | | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| Варденафил\* | | **IIb** | **B** | **IIb** | **B** | **IIb** | **C** |
| Стимуляторы гуанилатциклазы | Риоцигуат | | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| Простаноиды | Эпопростенол | в/в | **-** | **-** | **I** | **A** | **I** | **A** |
| Илопрост | ингал. | **-** | **-** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| в/в\* | **-** | **-** | **IIa** | **C** | **IIb** | **C** |
| Трепростинил | п/к | **-** | **-** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| ингал.\* | **-** | **-** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| в/в\*\*\* | **-** | **-** | **IIa** | **C** | **IIb** | **C** |
| энтер.\* | **-** | **-** | **IIb** | **B** | **-** | **-** |
| Берапрост\* | | **-** | **-** | **IIb** | **B** | **-** | **-** |
| Агонисты простациклиновых рецепторов (типа IP) | Селексипаг (энтер.)\* | | **I** | **B** | **I** | **B** | **-** | **-** |

\*На момент публикации руководства данное лекарство не было одобрено EMA (Европейским Агентством Лекарственных Средств)  
\*\*Только у пациентов, положительно ответивших на ВРТ: Класс I (доказательности) для ИЛАГ, НЛАГ, и ЛАГ, связанной с воздействием лекарств/токсинов; IIa для состояний, ассоциированных с ЛАГ

\*\*\* для пациентов, не переносящих подкожные формы

* + 1. **Комбинированная терапия**

Комбинированная терапия – двумя или тремя классами препаратов одновременно – успешно применяется при лечении системной гипертензии и СН. Также ее используют при лечении ЛАГ, так как таким образом можно повлиять на три основных сигнальных пути, которые участвуют в патогенезе заболевания: простациклиновый путь (простаноиды), эндотелиновый путь (АРЭ) и путь NO (иФДЭ-5 и стимуляторы РГЦ).

Комбинированная терапия используются все чаще, и недавно был опубликован мета-анализ 6 РКИ по изучению комбинированной терапии с участием 858 пациентов (149). По сравнению с контрольной группой комбинированная терапия снижала риск ухудшения клинического состояния {относительный риск [ОР] 0,48 [95% доверительный интервал (CI) 0,26, 0,91], *P* = 0.023}, значимо увеличивала показатели 6MТХ на 22 м и снижала среднее ДЛА, ДПП и ЛСС. Частота серьезных нежелательных реакций не отличалась по двум группам [ОР 1,17 (95% CI 0,40, 3,42), *P* = 0,77]. Снижение общей летальности не являлось статистически значимым. Однако смертность в РКИ по изучению препаратов для лечения ЛАГ относительно низкая, и поэтому, чтобы достичь статистической значимости, может понадобиться несколько тысяч пациентов в выборке (149). Комбинированная терапия может применяться последовательно или сразу на начальном этапе лечения.

Последовательная комбинированная терапия – наиболее широко применяемая стратегия как в РКИ, так и в клинической практике: начиная с монотерапии, вводят второй, а затем третий препарат в случае неадекватных клинических результатов или в случае ухудшения состояния. Структурированная проспективная программа по оценке адекватности клинических результатов называется «целенаправленной терапией», при которой в качестве целей лечения используют известные прогностические показатели. Терапия считается адекватной только в случае достижения поставленных целей. Основным различием между целенаправленной терапией и неструктурированным подходом является то, что пациентам, чье состояние стабилизировалось или даже несколько улучшилось, все равно можно предлагать дополнительную терапию, если цели лечения не достигнуты. При целенаправленной стратегии лечения используют различные целевые показатели, в том числе ФК ВОЗ I или II и близкие к норме СИ в покое и/или уровни NT-proBNP в плазме крови. Недавнее исследование подтвердило улучшение прогноза у пациентов, у которых были достигнуты поставленные цели лечения по сравнению с пациентами, у которых они не были достигнуты (58).

Рекомендации и данные по применению отдельных препаратов для исходной комбинированной терапии и для последовательной комбинированной терапии для лечения ЛАГ с учетом ФК ВОЗ указаны в *Таблице* [*20*](#_bookmark21) *и Таблице* [*21*](#_bookmark22), соответственно.

**Таблица 20. Рекомендации по начальной комбинации лекарственных средств для лечения ЛАГ (Группа 1) в соответствии с ФК по ВОЗ (сортированы по классу доказательности)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лечение** | **Класс - уровень** | | | | | |
| **ВОЗ ФК II** | | **ВОЗ ФК III** | | **ВОЗ ФК IV** | |
| Амбризентан + тадалафил | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIb** | **C** |
| Другой антагонист эндотелиновых рецепторов (АРЭ) + ингибитор ФДЭ- 5 | **IIa** | **C** | **IIa** | **C** | **IIb** | **C** |
| Бозентан + силденафил + эпопростенол (в/в) | **-** | **-** | **IIa** | **C** | **IIa** | **C** |
| Бозентан + эпопростенол (в/в) | **-** | **-** | **IIa** | **C** | **IIa** | **C** |
| Другой АРЭ или ингибитор ФДЭ-5 + трепростинил (п/к) | **-** | **-** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Другой АРЭ или ингибитор ФДЭ-5 + другой аналог простациклина (в/в) | **-** | **-** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |

**Таблица 21. Рекомендации последовательного добавления лекарственных средств при лечении ЛАГ (Группа 1) в соответствии с ФК по ВОЗ (сортированы по классу доказательности и по алфавиту)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лечение** | **Класс - уровень** | | | | | |
| **ВОЗ ФК II** | | **ВОЗ ФК III** | | **ВОЗ ФК IV** | |
| Мацитентан (добавлен) к силденафилу\*\* | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIa** | **C** |
| Риоцигуат к бозентану | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIa** | **C** |
| Селексипаг\* к АЭР и/или ингибитору ФДЭ-5 | **I** | **B** | **I** | **B** | **IIa** | **C** |
| Силденафил к эпопростенолу | **-** | **-** | **I** | **B** | **IIa** | **B** |
| Трепростинил (ингал.) к силденафилу или бозентану | **IIa** | **B** | **IIa** | **B** | **IIa** | **C** |
| Илопрост (ингал.) к бозентану | **IIb** | **B** | **IIb** | **B** | **IIb** | **C** |
| Тадалафил к бозентану | **IIa** | **C** | **IIa** | **C** | **IIa** | **C** |
| Амбризентан к силденафилу | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Бозентан к эпопростенолу | **-** | **-** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Бозентан к силденафилу | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Силденафил к бозентану | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Другие двойные комбинации | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Другие тройные комбинации | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |
| Риоцигуат к силденафилу или другому ингибитору ФДЭ-5 | **III** | **B** | **III** | **B** | **III** | **B** |

\*На момент публикации руководства данное лекарство не было одобрено EMA (Европейским Агентством Лекарственных Средств)

* + 1. **Лекарственное взаимодействие**

Бозентан – стимулятор изоферментов CYP3A4 и CYP2C9 цитохрома P450. Концентрации в плазме препаратов, метаболизируемых этими изоферментами, будут снижаться при сопутствующем приеме бозентана. Бозентан также метаболизируется этими ферментами, поэтому ингибирование этих ферментов может повышать уровень бозентана в плазме. в Веб- Комбинация сильнодействующего ингибитора CYP3A4 (кетоконазол, ритонавир) и/или ингибитора CYP2C9 (амиодарон, флуконазол) с бозентаном может значимо повышать уровень бозентана в плазме, поэтому она противопоказана. Взаимодействия могут теоретически происходить при приеме итраконазола, такролимуса, сиролимуса, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, дапсона и зверобоя.

Силденафил метаболизируется изоферментами CYP3A4 цитохрома P450 (основной путь) и CYP2C9 (альтерантивный путь). Наблюдается увеличение биодоступности силденафила и снижение клиренса при применении субстратов и ингибиторов CYP3A4 и субстратов CYP3A4 и бета-адреноблокаторов. Стимуляторы CYP3A4 - карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин и зверобой могут значительно снижать уровень силденафила. Уровень силденафила умеренно повышался от свежевыжатого грейпфрутового сока, слабого ингибитора CYP3A4.

И, наконец, следует с осторожностью принимать препараты для лечения ЛАГ в сочетании с антигипертензивными препаратами - бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, и т.д. - во избежание избыточной системной гипотензии.

* + 1. **Баллонная предсердная септостомия**

Создание межпредсердного «право-левого» шунта снижает давление в камерах правого сердца и повышает преднагрузку ЛЖ и СВ (150, 151). Более того, улучшается системный транспорт O2, несмотря на десатурацию О2 артериальной крови (150),и снижается симпатическая гиперактивность. Рекомендуемая техника –постепенно меняющаяся баллонная дилатационная предсердная септостомия – вызывает значительное улучшение показателей гемодинамики и симптоматики, а также снижает риск по сравнению с оригинальной хирургической техникой.

Необходима тщательная оценка риска до проведения процедуры во избежание повышения смертности. Баллонная предсердная септостомия (БПС) не должна проводиться у пациентов с терминальной стадией с исходным средним ДПП >20 mmHg и сатурацией O2 в покое <85%. Пациенты должны получать оптимальную медикаментозную терапию, которая может включать в себя предварительное внутривенное введение инотропных препаратов перед предполагаемой БПС. Опубликованные сообщения указывают на положительный эффект БПС у пациентов с ФК ВОЗ IV с рефракторной к медикаментозной терапии СН правых отделов сердца или выраженными синкопальными симптомами (150, 151). Также ее можно рассмотреть у пациентов, ожидающих трансплантацию легких с неудовлетворительным клиническим ответом на оптимальную медикаментозную терапию или при ее недоступности. Исследования показали улучшение СИ и снижение ДПП на фоне улучшения показателей 6MТХ (150, 151). Влияние БПС на долгосрочную выживаемость ни в одном из РКИ не установлено. БПС рассматривают в качестве паллиативного или вспомогательного лечения, которое должно проводиться только в центрах, которые специализируются в данной области. Так как БПС проводится очень редко, эта процедура не входит в алгоритм лечения (*Рисунок* [*2*](#_bookmark24)).

**Рисунок 2. Алгоритм лечения ЛАГ**

Общие мероприятия (Таблица 16)

Не проходивший лечение пациент

ЛАГ подтверждена экспертным центром

Поддерживающая терапия (Таблица 17)

Терапия БКК при положительном ответе (Таблица 18)

Вазореактивный тест (только ИЛАГ, НЛАГ и лекарственная ЛАГ)

Низкий или средний риск (ФК по ВОЗ II-III)\*

Отрицательный ответ

Высокий риск (ФК по ВОЗ IV)\*

Начальная (оральная) комбинированная терапия\*\* (Таблица 20)

Начальная комбинированная терапия, включающая в/в простаноиды\*\*\* (Таблица 20)

Начальная монотерапия\*\* (Таблица 19)

Пациент уже получает лечение

Неадекватный клинический ответ (Таблица 15)

Рассмотреть направление на трансплантацию легких

Двойная или тройная последовательная комбинация (Таблица 21)

Неадекватный клинический ответ (Таблица 15)

Рассмотреть постановку в очередь на трансплантацию\*\*\*\* легких (Таблица 22)

\*Некоторые пациенты ФК III по ВОЗ могут быть рассмотрены как пациенты высокого риска (Таблица 13)  
\*\*Доказана большая эффективность (в отсрочке клинической декомпенсации) начальной комбинации (амбризентан + тадалафил) перед начальной монотерапией амбризентаном или тадалафилом  
\*\*\*В/в эпопростенолу отдается приоритет, так как он снижает 3-месячную летальность пациентов с ЛАГ высокого риска даже в качестве монотерапии  
\*\*\*\*Также рассмотреть баллонную предсердную септостомию

* + - * + После подтверждения диагноза у ранее не леченых пациентов: принятие общих мер и начало поддерживающей терапии, если она необходима (*Таблицы*[*16*](#_bookmark17) *и* [*17*](#_bookmark18)).
        + Острое вазореактивное тестирование проводится только у пациентов с ИЛАГ, HЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с препаратами или приемом токсинов. При положительном ответе на тест пациенты получают высокие дозы (с постепенным титрованием) БКК; адекватный ответ должен быть подтвержден через 3 – 4 месяца лечения (*Таблица* [*18*](#_bookmark19)). Пациенты с неэффективными результатами лечения БКК должны проходить терапию одобренными препаратами для лечения ЛАГ в соответствии со стратегией лечения пациентов, отрицательно ответивших на ВРТ.
        + Не ответившие на ВРТ пациенты с низким или промежуточным риском (*Таблица* [*13*](#_bookmark14)) могут получать либо исходную монотерапию (Таблица [*19*](#_bookmark20)), либо исходную оральную комбинированную терапию (Таблица [*20*](#_bookmark21)).
        + Если выбирается исходная монотерапия, то никаких предпочтений тому или иному препарату первой линии отдать нельзя из-за отсутствия доказательной базы по сравнительному анализу различных препаратов. В этом случае выбор препарата может зависеть от различных факторов, в т.ч. статуса одобрения, маркировки, способа применения, профиля побочных эффектов, потенциального взаимодействия с фоновой терапией, предпочтений пациента, сопутствующих заболеваний, опыта специалистов и стоимости.
        + Так как непосредственный сравнительный анализ исходной комбинированной терапии амбрисентан плюс тадалафил показал б*о*льшую эффективность по сравнению с исходной монотерапией амбрисентаном или тадалафилом, б*о*льшая степень рекомендации была присвоена исходной комбинации (Таблица 20).
* У невазореактивных и ранее не леченых пациентов с высоким риском (Таблица 13), рассматривают исходную комбинированную терапию, в т.ч. внутривенные аналоги простациклина, (Таблица 20). Внутривенный эпопростенол должен рассматриваться в первую очередь, так как он снижает 3-месячную смертность у пациентов с ЛАГ с высоким риском даже в качестве монотерапии (Таблица 19). Можно рассмотреть и альтернативные варианты исходной комбинированной терапии (Таблица 20).
* В случае неадекватного ответа на исходную комбинированную терапию или исходную монотерапию (Таблица [*15*](#_bookmark16)), рекомендуется последовательная двойная или тройная комбинированная терапия (*Таблица* [*21*](#_bookmark22)). Комбинация риоцигуата и ингибиторов ФДЭ-5 противопоказана.
* В случае неадекватного ответа на последовательную двойную комбинированную терапию необходимо предпринять попытку назначения тройной комбинированной терапии (*Таблица* [*20*](#_bookmark21) *и* [*21*](#_bookmark22)).
  + Следует рассмотреть приемлемость трансплантации легких после неадекватного ответа на исходную монотерапию или исходную комбинированную терапию и направить пациента на трансплантацию легких, как только получен неадекватный ответ на максимальную комбинированную терапию. БПС рассматривают в качестве паллиативного лечения и «моста» у пациентов с ухудшением состояния, несмотря на максимальную медикаментозную терапию.
* Алгоритм лечения ЛАГ у пациентов указан на *Рисунке* [*2*](#_bookmark24). Классы рекомендаций и уровни доказательности вариантов лечения ЛАГ указаны в *Таблицах* [*19*](#_bookmark20)(монотерапия), [*20*](#_bookmark21)(исходная комбинированная терапия), [*21*](#_bookmark22)(последовательная комбинированная терапия) и [*22*](#_bookmark23)(ОИТ и вмешательства). Определение клинического ответа на лечение указано в *Таблице* [*15*](#_bookmark16). Общепризнано, что терапевтический подход к лечению ЛАГ может варьироваться в зависимости от локальной доступности (и опыта) опций лечения в различных госпиталях и клинических условиях. С учетом этого в *Таблицах* [*19*](#_bookmark20)*,* [*20*](#_bookmark21)*,* [*21*](#_bookmark22) *и* [*22*](#_bookmark23)указаны все необходимые данные для альтернативных стратегий лечения, основанных на доказательствах. В таблицах указываются только те препараты, которые официально одобрены для лечения ЛАГ или которые проходят процедуру одобрения в регуляторных органах хотя бы в одной стране. Экспертами была предложена 4-уровневая иерархия конечных точек в РКИ в соответствии с уровнем доказательности по эффективности.
* В соответствии с предложенной иерархией (схемами лечения), препараты или комбинации препаратов с показателями времени до клинической неэффективности или клинического ухудшения в качестве первичной конечной точки в РКИ; или препараты с зарегистрированными показателями снижения общей летальности (установленными проспективно) помечены сноской в *Таблицах* [*19*](#_bookmark20)*,* [*20*](#_bookmark21) *и* [*21*](#_bookmark22). Алгоритм лечения ЛАГ не используется у пациентов других клинических групп и в особенности он неприменим для пациентов с ЛГ, ассоциированной со группой 2 (заболевания левых отделов сердца) или группой 3 (заболевания легких). Более того, различные варианты лечения оценивались в РКИ в основном при ИЛАГ, НЛАГ, ЛАГ в связи с приемом препаратов и ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ или с ВПС (с хирургической коррекцией или без нее).
  + 1. **Выраженная правожелудочковая недостаточность** 
       1. *Лечение в отделении интенсивной терапии*

Пациентам с ЛГ может понадобиться лечение в отделении интенсивной терапии (ОИТ) в связи с коморбидной патологией (в т.ч. обширное оперативное вмешательство), правожелудочковой недостаточностью или обоими вариантами. В серии наблюдений во Франции сообщалось о смертности у пациентов с ЛАГ, госпитализированных в ОИТ, которая составляла 41%, что ухудшало и без того неблагоприятный прогноз. Поэтому пациенты с ЛАГ, которым требуется лечение в ОИТ, должны его получать в специализированных центрах. Основной мониторинг включает определение показателей жизнедеятельности (ЧСС, АД, температуру тела и сатурацию O2), диурез, ЦВД, центральную венозную сатурацию O2 и уровень лактата в крови. Сочетание сниженной центральной венозной сатурации O2 (<60%) с повышенным уровнем лактата в крови и снижением/отсутствием диуреза сигнализирует о неизбежной правожелудочковой недостаточности. В некоторых ситуациях может понадобиться катетеризация правых отделов сердца для проведения мониторинга гемодинамики. Основные принципы лечения в ОИТ пациентов с ЛГ и недостаточностью ПЖ включают лечение провоцирующих факторов (анемии, аритмий, инфекций или других сопутствующих заболеваний), оптимизацию водного баланса организма (обычно внутривенными диуретиками), снижение постнагрузки ПЖ (обычно парентеральными аналогами простациклина, а иногда и другими препаратами для лечения ЛАГ), улучшение СВ инотропными препаратами (добутамин является предпочтительным инотропным препаратом для лечения недостаточности ПЖ) и поддержание системного АД вазопрессорами, если это необходимо. Интубации следует избегать у пациентов с недостаточностью ПЖ, потому что она зачастую приводит к гемодинамчиескому коллапсу.

* + - 1. ***Устройства вспомогательного кровообращения (правый желудочек****)*

Использование венозно-артериальной экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКMO) рассматривают у некоторых пациентов с ЛГ и недостаточностью ПЖ. Вено-венозный подход может улучшать оксигенацию, но не разгружать ПЖ, что для данной популяции пациентов не подходит. Существуют две основные концепции применения ЭКMO у этих пациентов: «мост к выздоровлению» и «мост к трансплантации». Опубликовано несколько сообщений о «мосте к выздоровлению» (152) ,что допустимо только для тех пациентов, у которых имеется четкая перспектива с реальными шансами выздоровления. Однако имеется ряд отчетов об успешном применении ЭКМO в качестве «моста к трансплантации», особенно при применении у пациентов в сознании (152-154). Альтернативный подход заключается в присоединении безнасосного устройства к легочному кровообращению. Все эти процедуры должны выполняться только в специализированных центрах.

* + 1. **Трансплантация**

С приходом таргетной терапии для лечения выраженной ЛАГ снизился уровень госпитализации и отсроченных направлений на трансплантацию легких. Долгосрочные исходы у пациентов, находящихся на медикаментозном лечении, до конца не установлены, поэтому трансплантация должна по-прежнему оставаться важным вариантом лечения для пациентов, у которых медикаментозная терапия оказалось неэффективной, а ФК по ВОЗ остается III или IV.Отсроченное направление в сочетании с длительностью ожидания по причине недостатка доноров может повышать смертность у пациентов в листе ожидания и повысить степень выраженности заболевания на момент трансплантации.

Общая 5-летняя выживаемость после трансплантации у пациентов с ЛАГ составляет 45 – 50% с сохранением удовлетворительного качества жизни (155).Более новые данные показывают, что выживаемость увеличилась до 52 – 75% за 5 лет и до 45 – 66% за 10 лет (156-158) .

С учетом этих данных целесообразно рассмотреть трансплантацию легких после неадекватного клинического ответа на исходную монотерапию и направить пациента сразу же после подтверждения неадекватного ответа на максимальную комбинированную терапию (Рисунок [2](#_bookmark24)). Также при принятии решения следует учитывать этиологию ЛАГ, так как прогноз варьируется в зависимости от заболевания, лежащего в основе ЛАГ. Фактически ЛАГ, ассоциируемая с заболеваниями соединительной ткани (ЗСТ), имеет худший прогноз, чем ИЛАГ, даже при лечении простаноидами, тогда как пациенты с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, имеют лучшую выживаемость. Самый худший прогноз отмечается у пациентов с веноокклюзионной болезнью легких (ВОБЛ) и легочным капиллярным гемангиоматозом (ЛКГ) в связи с неэффективностью медикаментозного лечения; этих пациентов необходимо вносить в лист ожидания трансплантации при установлении диагноза.

Оба вида трансплантаций – комплекс сердце-легкое и трансплантация обоих легких проводились для лечения ЛАГ, хотя пороговые значения необратимой систолической дисфункции ПЖ и/или диастолической дисфункции ЛЖ неизвестны. В настоящее время большинству пациентов по всему миру выполняют двустороннюю трансплантацию легких, на что указывают цифры, полученные из Регистра международного общества по трансплантации сердца и легких (159).Пациентам с синдромом Эйзенменгера по причине наличия у них простых шунтов проводилась изолированная трансплантация легких с коррекцией сердечных дефектов или трансплантация комплекса сердце- легкие (155).Тогда как исходные показатели в регистрах указывали на улучшенную выживаемость после трансплантации комплекса сердце- легкие у пациентов с ЛГ, ассоциированной с дефектом МЖП, опыт проведения изолированной двусторонней трансплантации легких стал все более общедоступным, и новейшие данные показывают значимую роль данного подхода в сочетании с коррекцией дефектов (160).

Недавние отчеты показывают, что венозно-артериальная ЭКMO может применяться у пациентов в сознании с терминальной стадией пациентов с ЛГ в качестве «моста к трансплантации» легких (154).

Учитывая тот факт, что в настоящее время в РБ из трех групп специфических препаратов для лечения ЛАГ имеются лишь иФДЭ -5 и эпопростенол внутривенный, обеспечить максимальную медикаментозную комбинированную терапию этой категории пациентов не представляется возможным, пациенты с быстро прогрессирующим течением ЛАГ должны своевременно направляться в экспертный центр для постановки в лист ожидания на трансплантацию легких ( при согласии пациента).

**Таблица 22. Рекомендации по ведению пациента в отделенииинтенсивной терапии (ОИТ), баллонной предсердной септостомии и трансплантации легких при ЛАГ**

**(Группа 1) в соответствии с ФК по ВОЗ**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Лечение** | **Класс - уровень** | | | | | |
| **ВОЗ ФК II** | | **ВОЗ ФК III** | | **ВОЗ ФК IV** | |
| Госпитализация в ОИТ рекомендована пациентам с ЛГ, у которых наблюдаются: высокая ЧСС (> 110 в минуту), низкое артериальное давление (САД < 90 мм рт.ст.), снижение диуреза и возрастающий уровень лактата, связанные или не связанные с сопутствующими состояниями (независимо от причины) | **-** | **-** | **-** | **-** | **I** | **C** |
| Инотропная поддержка рекомендована пациентам с гипотензией | **-** | **-** | **I** | **C** | **I** | **C** |
| Трансплантация легких рекомендована вскоре после подтверждения неадекватного клинического ответа на максимальную медикаментозную терапию | **-** | **-** | **I** | **C** | **I** | **C** |
| Баллонная предсердная септостомия может быть рассмотрена (в случае возможности проведения) после подтверждения отсутствия эффекта максимальной медикаментозной терапии | **-** | **-** | **IIb** | **C** | **IIb** | **C** |

* + 1. **Диагноз и лечение осложнений ЛАГ** 
       1. ***Аритмии***

Аритмии у пациентов с ЛАГ приобретают все большую клиническую значимость. В частности, наличие симптомной предсердной аритмии может предвещать плохой прогноз (161). В отличие от пациентов с заболеваниями левых отделов сердца злокачественные желудочковые аритмии: желудочковая тахикардия, трепетание желудочков и фибрилляция желудочков - отмечаются редко у пациентов с ЛАГ. В серии из 132 зарегистрированных остановок сердца у пациентов с ЛАГ фибрилляция желудочков отмечалась только у 8% пациентов (162).Еще в одной серии из 231 пациента с ЛАГ или ХТЭЛГ на протяжении 6 лет не указывалось ни одного случая злокачественной желудочковой аритмии.В этих сериях отмечались суправентрикулярные тахиаритмии с ежегодной частотой 2,8% (161). Трепетание предсердий и фибрилляция предсердий встречались с одинаковой частотой, и оба типа аритмии непременно приводили к ухудшению состояния с признаками правожелудочковой недостаточности. Лечение трепетания предсердий являлось более успешным по сравнению с лечением фибрилляции предсердий. Восстановление стабильного синусового ритма ассоциировалось с благоприятной долгосрочной выживаемостью, тогда как персистирующая фибрилляция предсердий ассоциировалась с 2-летней смертностью >80% (161).Суправентрикулярные аритмии представляют собой показание к приему оральных антикоагулянтов: антагонистов витамина К или новых оральных антикоагулянтов. У рефрактерных пациентов электрическая кардиоверсия и РЧ-аблация также доказали свою эффективность (163).

Хотя наблюдается отсутствие проспективных и контролируемых данных, эти результаты доказывают, что поддержание стабильного синусового ритма после кардиоверсии нужно рассматривать в качестве важной цели лечения у пациентов с ЛАГ. Для достижения стабильного синусового ритма рассматривают профилактику антиаритмическими препаратами без отрицательного инотропного эффекта, таких как пероральный амиодарон, даже если отсутствуют данные об эффективности.

*Кровохарканье*

Кровохарканье – общепризнанное осложнение ЛГ, является фактором риска смертности и встречается в основном при HЛАГ, ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и ХТЭЛГ. Кровохарканье по степени выраженности варьируется от легкого до очень тяжелого, приводящего к внезапной смерти. Частота встречаемости по сообщениям варьируется от 1% до 6% (164).Эмболизация бронхиальных артерий должна рассматриваться в качестве экстренной процедуры в случае выраженного кровохарканья или в качестве доступного вмешательства в случае частых легких или умеренных эпизодов кровохарканья. Кровохарканье может являться противопоказанием к антикоагулянтной терапии.

* + - 1. *Механические осложнения*

Механические осложнения у пациентов с ЛАГ связаны преимущественно с прогрессирующей дилатацией ЛА и включают в себя аневризмы ЛА, ее разрыв и расслоение, а также сжатие различных интраторакальных структур: левой коронарной артерии, легочных вен, главных бронхов и возвратных ларингеальных нервов (165-167). Симптомы и признаки не являются специфичными и варьируются в соответствии с осложнениями, включая боль в груди (подобную ангинальной или нет), одышку, регионарный отек легкого и внезапную смерть. КТ с контрастированием и высоким разрешением – наилучший метод диагностики механических осложнений.

Варианты лечения не до конца установлены в случаях аневризмы ЛА, псевдоаневризмы и расслоения (165, 166).

Показания и результаты традиционного хирургического подхода при наличии ЛГ неизвестны, и прогнозируемые риски могут оказаться очень высокими. Чрескожный метод (стентирование) подразумевает определенные технические моменты, связанные, в основном, с ранним разветвлением основной и долевых ЛА. Одним из подходов может быть двусторонняя трансплантация легких или трансплантация комплекса сердце-легкие, однако это решение применимо только к стабильным пациентам, и четкие показания на данный момент отсутствуют. У пациентов со сжатием левой коронарной артерии должно быть выполнено стентирование коронарной артерии (168).

* + 1. **Паллиативное лечение и этические вопросы**

Клиническое течение ЛГ – прогрессирующее ухудшение на фоне эпизодов острой декомпенсации. Трудно спрогнозировать время летального исхода, так как смерть может наступить либо внезапно, либо это может происходить постепенно по мере прогрессирования СН. Было показано, что специалисты, лечащие пациентов, чрезмерно оптимистически смотрят на прогнозы и зачастую не понимают, чего именно хотят сами пациенты.

Открытый и деликатный диалог с пациентами позволит тщательно все спланировать, а также обсудить все страхи, беспокойства и пожелания, что весьма важно для успешного лечения. Еще на момент постановки предварительного диагноза должны создаваться все возможности для обсуждения прогноза. Принятие того факта, что сердечно-легочная реанимация при выраженной ЛГ имеет неблагоприятный исход, может позволить помочь пациенту в принятии решения не проводить ее. Это может повысить шансы пациентов остаться в том месте, где они пожелают получить лечение в конце жизни.

Пациентам, которые приближаются к окончанию жизни, потребуются тщательный контроль их потребностей и работа многофункциональной команды. Постоянное внимание уделяют выраженным симптомам и назначают соответствующие препараты для их облегчения, при этом отменяют ненужные. Также важна психологическая, социальная и религиозная поддержка. Специалисту по паллиативному лечению нужно предоставить информацию о пациентах, чьи потребности находятся за переделами специализации команды по лечению ЛГ.

ЛГ – заболевание, которое может существенно ограничивать продолжительность жизни. Помимо психологической и социальной поддержки, должен быть составлен подробный план по планированию ухода за пациентом на несколько шагов вперед с направлением к специалистам по паллиативному лечению, если это необходимо.

# Специфические подгруппы с легочной (артериальной) гипертензией

## **Педиатрическая ЛАГ**

ЛГ может возникнуть в любом возрасте: от периода сразу после рождения до взрослого. Педиатрическая ЛГ имеет уникальные особенности, которых нет при взрослой ЛГ, включая пренатальные этиологические факторы и постнатальные паренхиматозные и сосудистые аномалии в период развития легких. До эры эпопростенола прогноз у детей был худший, а медиана выживаемости составляла 10 месяцев против 2,8 лет у взрослых, однако с приходом таргетной терапии исходы значимо улучшились (169).

Данные из регистров пролили свет на частоту и встречаемость (общая и первичная заболеваемость) педиатрической ЛГ. В Нидерландах первичная и общаязаболеваемость ИЛАГ составляет 0,7 и 4,4 на миллион детей соответственно.Схожие показатели отмечаются в Великобритании, с первичной заболеваемостью ИЛАГ 0,48 на миллион и общей заболеваемостью 2,1 на миллион.Национальные и крупномасштабные регистры либо включающие детей,либо исключительно посвященные педиатрииуказывали на различную этиологии ЛГ, а наиболее распространенными являлись ИЛАГ, HЛАГ и ВПС-ЛАГ. Однако ЛГ, ассоциированная с респираторными заболеваниями, также отмечалась, однако ее частота встречаемости может быть занижена.

Несмотря на то, что классификация 2009 года Dana Point включала большинство причин возникновения заболевания у детей, предполагается, что возможные причины (у детей) должны быть описаны более подробно. В 2011 году была предложена классификация Panama, которая включала в себя 10 подгрупп педиатрической ЛГ. Классификация за 2013 год Nice включала новые группы и этиологию, специфичную для детей, как, например, врожденная и приобретенная обструкция притока/оттока в/из левых отделов сердца и сегментарная ЛГ; затем ее адаптировали к текущим рекомендациям ЕОК/ЕРО (Таблица [*4*](#_bookmark3)) с внесением клинической (Таблица [*6*](#_bookmark5)) и анатомо-патофизиологической классификации врожденных системно-легочных шунтов, ассоциированных с ЛАГ , и с развившейся болезни легких .

Персистирующая ЛГ новорожденных (ПЛГН) остается в группе ЛАГ, но перемещена в подгруппу, так как считается специфической нозологической единицей с более транзиторным течением (Таблица [*4*](#_bookmark3)) в большинстве случаев.

* + 1. **Диагностика**

Одышка, усталость и задержка в развитии – наиболее распространенные симптомы; синкопе чаще отмечается у детей, а клинически выраженная недостаточность ПЖ – позднее осложнение, и у ребенка еще до возникновения недостаточности ПЖ может наступить внезапная смерть. Недавно были предложены рекомендации по специфической диагностике и, несмотря на то, что некоторые причины не настолько распространены, их нужно исключить до того, как будет поставлен окончательный диагноз ИЛАГ. Важно изучить семейный и личный анамнез, включая беременности, роды и данные о постнатальном периоде. Диагноз необходимо подтвердить с помощью катетеризации сердца и вазореактивного теста. Недавние отчеты показывают, что катетеризация сердца может быть опаснее у детей, чем у взрослых, а факторами риска являются возраст (<1 года) и высокий ФК (ФК ВОЗ IV). Катетеризация сердца должна проводиться в специализированном центре. Общая схема диагностики у взрослых пациентов с ЛГ (*Рисунок* [*1*](#_bookmark12)) может использоваться и у детей, с некоторыми изменениями в зависимости от эпидемиологии.

Как и у взрослых, клинические данные о недостаточности ПЖ, прогрессирование симптомов, ФК ВОЗ III/IV и повышенные уровни BNP указывают на повышенный риск смерти. У детей задержка в развитии, гемодинамические параметры: отношение ДЛАср к системному артериальному давлению, ДПП >10 mmHg и индекс ЛСС >20 WU/м2 - также ассоциируются с повышенным риском смерти, а результат 6MТХ не является прогностически значимым.

* + 1. **Терапия**

РКИ по изучению педиатрических пациентов отсутствуют, что затрудняет составление надежных рекомендаций.Рекомендуется специфический алгоритм лечения, схожий с тем, что используют у взрослых (*Рисунок* [*2*](#_bookmark24)). Также предлагаются основные факторы риска и стратификация риска.БКК используют у ответивших на лечение, однако пристальное наблюдение обязательно, так как у некоторых пациентов долгосрочная терапия может быть неэффективна.

Показания для приема эпопростенола не отличаются от взрослых. Оптимальная доза варьируется в зависимости от пациента, поэтому нужен индивидуальный подбор доз. Рекомендуется внутривенное применение илопроста и трепостинила, а также подкожный трепостинил. Оральный берапрост используется в ряде стран, однако его эффективность до конца не доказана. Илопрост в ингаляциях проводить трудно, но некоторые отчеты указывают на их эффективность, преимущественно в комбинации с другими видами лечения.

Фармакокинетика бозентана оценивалась в 2 исследованиях (170, 171). Ряд неконтролируемых исследований показал положительный результат, как и у взрослых, а уровни выживаемости составили почти 80 – 90% за 1 год (171). Педиатрическая форма доступна в Европе. Данных об амбризентане очень мало, и пока ведется исследование.

Силденафил показал свою эффективность и одобрен в Европе для детей 1 – 17 лет (172). Увеличение смертности при применении высоких доз явилось значимой проблемой; поэтому высоких доз нужно избегать у детей (не рекомендуются высокие индивидуальные дозы силденафила, разделенные на три суточных приема: >10 мг/на прием при весе 8 – 20 кг >20 мг/на прием у детей при весе >20 кг или >1 мг/ кг/на прием у младенцев и детей младшего возраста).

Данные по тадалафилу также указывают на его эффективность (173) (. Сейчас будет проводиться исследование по определению специфического режима дозирования для детей.

Все большее количество педиатрических пациентов принимают комбинацию препаратов, даже учитывая ограниченность данных.

Стратегии для устранения декомпенсации ПЖ включают атриосептостомию,стентирование протоков в случае незаращения артериального протока и хирургический шунт Потта. Также должен рассматриваться транскатетерный шунт Потта.Трансплантация легких остается важным вариантом лечения для педиатрических пациентов с ЛГ.

Для детей устанавливают специфические цели лечения. Некоторые были экстраполированы из установленных факторов риска у детей, однако им по-прежнему необходимо подтверждение в более крупных когортах. Целями лечения были определены ФК, cистолическая экскурсия плоскости трикуспидального кольца (TAPSE) и NT-proBNP.

Рекомендации для лечения педиатрической ЛГ указаны в *Таблице* [*23*](#_bookmark25).

**Таблица 23.** Рекомендации по лечению ЛГ у детей

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Разработка диагностического алгоритма ЛГ рекомендована для диагностики и определения специфических этиологических групп у детей с ЛГ\* | **I** | **C** |
| Специфический терапевтический алгоритм ЛАГ рекомендован детям с ЛГ | **I** | **C** |
| Комбинированная терапия должна быть рассмотрена у детей с ЛГ | **IIa** | **С** |
| Специфические педиатрические детерминанты риска должны быть рассмотрены | **IIa** | **C** |

## **ЛАГ, ассоциированная с врожденными пороками сердца у взрослых**

ЛАГ, ассоциированная с ВПС у взрослых, включена в группу 1 клинической классификации ЛГ (Таблица [*4*](#_bookmark3)) и представляет собой весьма разнородную популяцию пациентов. Специфическая клиническая классификация (Таблица [*6*](#_bookmark5)) указана для лучшего понимания каждого отдельного пациента с ЛАГ, ассоциированной с ВПС у взрослых. Некоторые нарушения, как, например, открытый артериальный проток, дефект венозного синуса МПП или частичный аномальный дренаж легочных вен, часто протекают скрыто, и пациентов неверно классифицируют в группу ИЛАГ. Поэтому эти врожденные аномалии должны прицельно исключаться в процессе диагностики.

Эпидемиологических данных немного, так как исследований по оценке распространенности ЛАГ при ВПС у взрослых не проводилось, хотя в одном европейском исследовании сообщалось о частоте 5 – 10%.Стойкое воздействие на легочные сосуды повышенного давления кровотоком в связи с наличием системно легочного шунта, может приводить к типичной легочной обструктивной артериопатии (присущей и другим формам ЛАГ) и повышению ЛСС. Если ЛСС приближается к системному сосудистому сопротивлению (ССС) или превышает его, то происходит обратный ток крови по шунту (синдром Эйзенменгера) (174) .

* + 1. **Диагностика**

Как показано в Таблице [6](#_bookmark5), клиническая картина у взрослых пациентов с ЛАГ может различаться. Синдром Эйзенменгера – мультисистемное нарушение и считается наиболее тяжелой формой ЛАГ при ВПС у взрослых. Признаки и симптомы синдрома Эйзенменгера связаны с ЛГ, низкой сатурацией O2 в артериальной крови и гематологическими изменениями, в том числе с вторичным эритроцитозом, тромбоцитопенией и иногда с лейкопенией. Они включают в себя одышку, быструю утомляемость и синкопе. У взрослых пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, без обратного тока по шунту степень цианоза и эритроцитоза может быть от легкой до умеренно выраженной. При синдроме Эйзенменгера также могут иметь место кровохарканье, цереброваскулярные эпизоды, абсцесс головного мозга, нарушенная коагуляция и внезапная смерть. У пациентов с синдромом Эйзенменгера снижается продолжительность жизни, несмотря на то, что многие дожили до 3 или 4 десятка, а некоторые даже до 7 десятка.У пациентов в листе ожидания на трансплантацию легкого или комплекса сердце-легкие при отсутствии иного лечения, синдром Эйзенменгера показывал лучшую выживаемость по сравнению с ИЛАГ, с частотой 3-летней выживаемости 77% и 35% с не леченной ИЛАГ. В недавнем исследовании различных клинических групп ЛАГ, ассоциированной с ВПС (Таблица [*6*](#_bookmark5)), самая низкая выживаемость отмечалась у пациентов с ЛАГ после коррекции дефектов или с незначительными/случайными пороками в отличие от пациентов с синдромом Эйзенменгера или с преобладанием системно-легочных шунтов.Улучшенная выживаемость может наблюдаться при сохраненной функции ПЖ, так как ПЖ не подвергается ремоделированию при рождении и остается гипертрофированным.ПЖ также стабилизируется при помощи шунта «справа-налево», поддерживая СВ, ценой чего являются гипоксемия и цианоз.

Из всех пациентов с ВПС пациенты с синдромом Эйзенменгера наиболее уязвимы с точки зрения непереносимости нагрузки.

У пациентов с ВПС (в частности, без шунтов) может возникать ЛГ в связи с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2, *Таблица* [*4*](#_bookmark3)) или сопутствующими заболеваниями легких (группой 3, *Таблице* [*4*](#_bookmark3)). В этих случаях необходима тщательная диагностика, указанная в разделе 7.1.1.

* + 1. **Терапия**

Оперативное лечение может рассматриваться у пациентов с преобладанием системно-легочного шунта (Таблица [*6*](#_bookmark5)). Были предложены критерии для закрытия шунта с учетом исходного ЛСС (Таблица [*24*](#_bookmark26)).Дополнительные критерии включают в себя тип дефекта, возраст, соотношение ЛСС/ССС и Qp/Qs (отношение легочного кровотока к системному).Проспективные данные о применении вазореактивного тестирования, теста на закрытие или биопсии легких для оценки операбельности отсутствуют. Хирургическое или чрескожное вмешательство противопоказано у пациентов с синдромом Эйзенменгера и, вероятно, нецелесообразно у пациентов с малыми/незначительными дефектами.

Стратегия медикаментозного лечения пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, и , в частности, с синдромом Эйзенменгера, преимущественно основана на мнении экспертов, а не на данных, полученных в исследованиях (174). Был предложен алгоритм специфического лечения. Лечение ЛАГ, ассоциированной с ВПС, осуществляется в специализированных центрах. Информированность пациентов, коррекция поведения и знания о потенциальных факторах риска - важные аспекты лечения.

У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС, могут появляться симптомы в различных ситуациях, как, например, при проведении внесердечной хирургии, требующей общей анестезии, дегидратации, при легочных инфекциях и в высокогорье. Рекомендовано избегать чрезмерных нагрузок, однако двигательная активность в малых дозах необходима. Беременность ассоциируется с очень высоким риском для матери и ребенка и не рекомендуется. Необходимо соблюдать надежные способы контрацепции. Показана двойная контрацепция у пациентов при приеме АРЭ в связи с взаимодействием с прогестероновыми препаратами.

Продолжительная домашняя терапия O2 может улучшать симптомы, но не влияет на выживаемость, по крайней мере, при применении только на ночь. Дополнительная терапия O2 рекомендована пациентам, у которых она повышает сатурацию O2 в артериальной крови и облегчает симптомы.

Оральная антикоагуляция при синдроме Эйзенменгера противоречива: сообщалось о повышении частоты тромбозов ЛА и ОНМК, при этом наблюдалось повышение риска кровоизлияния и кровохарканья.Об этих проявлениях нет данных в литературе, поэтому нельзя дать четких рекомендаций. Оральная антикоагуляция может рассматриваться у пациентов с тромбозом ЛА, признаками СН и отсутствием легкой формой кровохарканья.

Вторичный эритроцитоз играет важную роль в адекватном транспорте и доставке O2, поэтому рутинного кровопускания следует избегать. Если присутствуют симптомы повышенной вязкости, выполняется кровопускание с изоволюмическим замещением, обычно при уровне гематокрита >65%. Дефицит железа нужно корректировать. Нет четких данных в пользу БКК у пациентов с синдромом Эйзенменгера и эмпирическое применение БКК опасно и его необходимо избегать.

В одном РКИ изучалась специфическая медикаментозная терапия у пациентов с симптомом Эйзенменгера: бозентан улучшал 6MTХ и снижал ЛСС через 16 недель лечения у пациентов с ФК ВОЗ III. Несмотря на положительный эффект бозентана в отношении переносимости нагрузок и качества жизни в этой группе пациентов, влияние на смертность остается неустановленным (121).Длительное наблюдение (40 недель) показало устойчивое улучшение. Бозентан в настоящее время проходит процедуру одобрения в Европе для пациентов с ФК ВОЗ III и синдромом Эйзенменгера.

Опыт приема других АРЭ и ингибиторов ФДЭ-5 силденафила и тадалафила показывает положительный эффект в отношении функциональных и гемодинамических показателей у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВПС и синдромом Эйзенменгера.

Внутривенное назначение эпопростенола пациентам с синдромом Эйзенменгера, как сообщается, благоприятно влияет на показатели гемодинамики и переносимости нагрузок, хотя центральные катетеры подвергают пациентов риску парадоксальной эмболии и сепсиса. Данных о применении других простаноидов нет.

Есть ряд опубликованных источников по комбинированной терапии, но обоснование комбинаций не отличается от ИЛАГ (128). Прием препаратов для лечения ЛАГ с целью достижения критериев операбельности при ЛАГ с системно-легочными сердечно-сосудистыми шунтами (Таблица [*24*](#_bookmark26)), чтобы коррекция дефектов стала возможной (концепция ‘treat-to-close’), не поддерживается доступными данными.

**Таблица 24. Рекомендации по коррекции ВПС с преобладающим лево-правым сбросом.**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Индекс ЛСС (ЕВ \* м2)** | **ЛСС (ЕВ)** | **Корригируемость\*** | **Класс** | **Уровень** |
| < 4 | < 2.3 | Да | **IIa** | **C** |
| ˃ 8 | ˃ 4.6 | Нет | **IIa** | **C** |
| 4-8 | 2.3-4.6 | Индивидуальная оценка пациента в третичных (экспертных центрах) | **IIa** | **C** |

\*С помощью хирургического или чрескожного вмешательства

Трансплантация комплекса сердце-легкие или трансплантация легких при хирургической коррекции порока сердца – вариант лечения для особых случаев (при отсутствии ответа на медикаментозное лечение), однако есть ограничения в отношении доступности донорских органов**.** Частота кратко- и долгосрочной выживаемости после трансплантации комплекса сердце-легкие не отличается от других форм ЛАГ. Пролонгированное выживание пациентов с синдромом Эйзенменгера влияет на принятие решения о том, нужно ли и когда стоит ставить пациента в лист ожидания.

Рекомендации по лечению ЛАГ, ассоциированной с ВПС, представлены в *Таблице* [*25*](#_bookmark27).

**Таблица 25. Рекомендации по ЛАГ, связанной с ВПС.**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Бозентан рекомендован пациентам ФК III по ВОЗ с синдромом Эйзенменгера | **I** | **B** |
| Другие АРЭ, ингибиторы ФДЭ-5 и простаноиды должны быть рассмотрены у пациентов с синдромом Эйзенменгера | **IIa** | **C** |
| В отсутствие значительного гемофтиза (кровохарканья) оральная антикоагулянтная терапия может быть рассмотрена у пациентов с тромбозом легочных артерий или признаками сердечной недостаточности | **IIb** | **C** |
| Использование дополнительного O2 должно быть рассмотрено в тех случаях, когда он приводит к стойкому увеличению сатурации артериальной крови и снижает выраженность симптомов | **IIa** | **C** |
| Если присутствуют симптомы повышенной вязкости крови, флеботомия с изоволюмическим замещением должна быть рассмотрена в тех случаях, когда гематокрит > 65% | **IIa** | **C** |
| Использование препаратов железа может быть рассмотрено у пациентов с низким уровнем ферритина в плазме крови | **IIb** | **C** |
| Комбинационная терапия может быть рассмотрена у пациентов с синдромом Эйзенменгера | **IIb** | **C** |

## **ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани**

ЛАГ – общеизвестное осложнение ЗСТ: системного склероза (СС), системной красной волчанки (СКВ), смешанного ЗСТ и, в меньшей степени, ревматоидного артрита, дерматомиозита и синдрома Шегрена (175-178). ЛАГ, ассоциированная с ЗСТ, - второй по частоте возникновения тип ЛАГ после ИЛАГ в странах Запада. СС, в частности его ограниченная форма, является основным ЗСТ, ассоциированным с ЛАГ, в Европе и США (системная красная волчанка чаще отмечается в странах Азии (175, 178). Преобладание прекапиллярной ЛГ , подтвержденной гемодинамически, в больших когортах пациентов с СС, варьируется от 5 до 12% (175). У этих пациентов ЛГ может возникать в ассоциации с интерстициальными заболеваниями легких или в результате изолированного легочного сосудистого заболевания, что может влиять на прекапиллярные артериолы (ЛАГ) и посткапиллярные венулы (ВОБЛ). Более того, также может отмечаться легочная венозная гипертензия группы 2 в связи с заболеванием левых отделов сердца. Поэтому крайне важно определить, какой механизм является основным, и проводить лечение в контексте этого комплексного заболевания.

* + 1. **Диагностика**

По сравнению с ИЛАГ, пациенты с ЗСТ и ЛАГ в основном женщины (отношение мужчины/женщины 4:1), более старшего возраста (медиана при диагнозе >60 лет), могут иметь сопутствующие заболевания (интерстициальные заболевания легких, заболевания левых отделов сердца) и меньшую продолжительность жизни. Нескорректированный риск смерти от СС-ЛАГ по сравнению с ИЛАГ составляет 2,9, а предикторы исхода во многом схожи с ИЛАГ. Симптомы и клиническая картина схожи с ИЛАГ, и некоторые пациенты, которые предполагали наличие у них ИЛАГ, могут дополнительно иметь ЗСТ, что выявляется при иммунологическом скрининге. Томография органов грудной клетки с высоким разрешением помогает при определении наличия ассоциированного интерстициального заболевания легких и/или ВОБЛ.Изолированное снижение показателей диффундирующей емкости легких (ДЁЛ) для окиси углерода – часто встречаемая аномалия при СС, ассоциированной с ЛАГ.

В качестве скрининга рекомендуется ЭхоКГ в покое у асимптомных пациентов с СС, а затем ежегодный скрининг с помощью ЭхоКГ, ДЁЛ для окиси углерода и биомаркеров.В исследовании DETECT была предложена двухэтапная композитная шкала для отбора пациентов, которым необходимо провести КПС Специфические рекомендации для скринирования/ранней диагностики указаны в веб-таблице IX. Экономическая эффективность этих методов диагностики до конца не вычислена в отличие от диагностики, основанной на симптомах. ЭхоКГ рекомендуется при наличии симптомов при других ЗСТ. Как и при других формах ЛАГ, КПС рекомендуется всем пациентам с предполагаемой ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ, для подтверждения диагноза, определения тяжести и исключения заболеваний левых отделов сердца.

**7.3.2 Терапия**

Лечение пациентов с ЗСТ-ассоциированной ЛАГ более сложное, нежели лечение ИЛАГ. Иммуносупрессивная терапия в комбинации глюкокортикостероидами и циклофосфамидом может улучшать клиническое течение у пациентов с ЛАГ, ассоциированной с системной красной волчанкой или смешанным ЗСТ .

Долгосрочный положительный ответ на БКК сообщался у <1% пациентов. При СС отношение риск/польза при длительном приеме оральных антикоагулянтов менее благоприятно, нежели у пациентов с ИЛАГ, из-за повышенного риска кровотечений (103).

Лечение пациентов с ЗСТ и ЛАГ проводится согласно алгоритму лечения ИЛАГ (*Рисунок* [*2*](#_bookmark24)). Эти рекомендации основаны на том, что пациенты с ЗСТ участвовали в большинстве РКИ при процедуре одобрения препаратов для лечения ЛАГ регуляторными органами, включая комбинированную терапию.

Анализ набранных в РКИ подгрупп пациентов с СС проводили при приеме бозентана, мацитентана, силденафила, риоцигуата и подкожного трепростинила; он показал положительные результаты. В ряде испытаний величина ответа в подгруппе с ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ, была ниже, чем в группе с ИЛАГ (179). Выбор терапии для лечения ЛАГ в контексте СС c его генерализованной микроангиопатией должен учитывать и другие сосудистые нарушения, как, например, прошедшие/имеющиеся язвы на пальцах.

Длительный внутривенный прием эпопростенола улучшал переносимость нагрузок, симптомы и гемодинамику за 3 месяца исследования при ЛАГ, ассоциированной с СС (139). Однако ретроспективный анализ внутривенного приема эпопростенола показал лучшие результаты в отношении выживаемости при ИЛАГ по сравнению с ЛАГ, ассоциированной с СС. Отчасти это объясняется тем, что имелась сопутствующая сердечно-легочная патология.

Однако СС не следует a priori рассматривать как противопоказание к трансплантации легких. До, во время и после операции показан мультидисциплинарный подход с оптимизацией лечения пациентов с СС. Показания и противопоказания к трансплантации необходимо адаптировать к особенностям СС, уделяя особое внимание ЖКТ (гастроэзофагеальный рефлюкс и заболевания кишечника), сердцу, почкам и коже.

Рекомендации для лечения ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ, представлены в *Таблице* [*26*](#_bookmark28).

**Таблица 26. ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани**.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ рекомендован алгоритм лечения, используемый у пациентов с ИЛАГ | **I** | **C** |
| Эхокардиография в покое рекомендована в качестве скринингового исследования асимптоматических пациентов с системным склерозом с последующей ежегодной эхокардиографией, исследованием ДСЛ(CO) и определением биомаркеров | **I** | **C** |
| КПОС рекомендована во всех случаях предполагаемой ЛАГ, ассоциированной с ЗСТ | **I** | **C** |
| Проведение оральной антикоагулянтной терапии может быть рассмотрена на индивидуальной основе в случае наличия предрасположенности к тромбофилии | **IIb** | **C** |

## **ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией**

ЛАГ, ассоциированную с портальной гипертензией, часто называют портальная легочная гипертензия (ПоЛГ). Эту нозологическую единицу не следует путать с гепато-пульмональным синдромом, для которого характерно нарушение вазодилатации легких и гипоксемия (180). Однако может встречаться комбинация этих состояний.Как видно из самого определения, ПоЛГ ассоциируется с наличием портальной гипертензии и не обязательно с наличием нарушений функции печени. Но так как цирротические нарушения печени на сегодняшний день являются наиболее распространенной причиной портальной гипертензии, то ПоЛГ наиболее часто встречается у пациентов с циррозом. Примерно у 1 – 5% пациентов с портальной гипертензией развивается ЛАГ, и риск во многом не зависит от этиологии заболевания печени и нарушений функции печени. Несмотря на описание некоторых генетических факторов риска,патогенетическая связь портальной и ЛГ до конца не установлена.

* + 1. **Диагностика**

В целом, признаки и симптомы ПоЛГ схожи или идентичны большей части форм ЛАГ, при этом прогрессирующая одышка при нагрузке является основной жалобой. Клиническая картина может маскироваться наличием и тяжестью основных нарушений функции печени. Диагностика следует тем же рекомендациям, что и для других форм ЛГ, учитывая только, что сосуществование портальной гипертензии и ЛГ не означает, что пациенты обязательно страдают от ПоЛГ.Полная диагностика, в том числе КПС, нужна для оценки степени выраженности заболевания, профиля гемодинамики и других потенциальных причин ЛГ, в том числе заболеваний легких, заболеваний левых отделов сердца или хронической тромбоэмболии. Как группа, пациенты с ПоЛГ имеют предрасположенность к повышенному СВ и пониженному ЛСС по сравнению с пациентами с ИЛАГ, однако сочетание данных параметров непредсказуемо.

* + 1. **Терапия**

Риск смерти у пациентов с ПоЛГ такой же высокий, как и при ИЛАГ, поэтому этих пациентов нужно направлять в центры по лечению и ЛАГ, и нарушений функции печени. В целом, лечение проводят в соответствии с общими правилами лечения всех форм ЛАГ, однако следует учитывать некоторые факторы. У пациентов с ПоЛГ обычно повышен риск кровотечения, и антикоагуляция обычно не рекомендуется для этих пациентов. ББ, которые обычно используют для снижения портального давления, нужно избегать у пациентов с ПоЛГ, в связи с ухудшением гемодинамики и переносимости нагрузки в этой популяции.

Пациенты с ПоЛГ не вошли почти ни в одно РКИ по изучению ЛАГ (кроме исследования LATENT с участием 13 пациентов с ПоЛГ). Ряд отчетов указывает на то, что АРЭ, иФДЭ 5 типа, стимуляторы ГЦ и аналоги простациклина можно применять в этой популяции (133. 181-183). Среди этих препаратов есть и потенциально гепатотоксичные препараты, как бозентан, но следует помнить, что этот препарат склонен накапливается у пациентов с выраженными нарушениями функции печени (класс В и С по Чайлд-Пью). Новые АРЭ (амбризентан, мацитентан) теоретически имеют преимущество перед бозентаном, так как снижается риск препарат-ассоциированной токсичности печени, однако оба препарата не оценивались системно у пациентов с ПоЛГ.

Наличие ЛГ особенно важно у пациентов, которым нужно проведение трансплантации печени (184). Легкая степень ЛГ с нормальным или близким к норме ЛСС при наличии высокого СВ обычно хорошо переносится и исчезает после трансплантации. ЛАГ, наоборот, является основным фактором риска в условиях трансплантации печени. В сериях Mayo Clinic, уровни смертности составили 100% у пациентов с PAPm ≥50 mmHg и 50% у пациентов с PAPm 35 - 50 mmHg и ЛСС ≥250 дин·с·м-5. Поэтому пациентов до трансплантации печени необходимо исследовать на признаки ЛГ даже при отсутствии соответствующих симптомов. В прошлом выраженная ЛАГ являлась противопоказанием для трансплантации печени, однако казуистически, что предварительное лечение этих пациентов ЛАГ-препаратами может улучшать исходы после трансплантации печени.Однако этих данных недостаточно, чтобы можно было давать какие-либо общие рекомендации, и решение о трансплантации принимают в рамках мультдисциплинарной команды в специализированных центрах.

Лишь некоторые центры могут предложить проведение трансплантации печень-легкие или печень-сердце-легкие тщательно отобранным пациентам.

Рекомендации для лечения ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, представлены в *Таблице* [*27*](#_bookmark29).

**Таблица 27.** ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Эхокардиографическая оценка на наличие признаков ЛГ рекомендована симптоматическим пациентам с заболеваниями печени или портальной гипертензией и всем кандидатам на пересадку печени | **I** | **B** |
| Рекомендовано направлять в референтные центры пациентов с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, для определения тактики ведения обоих состояний | **I** | **C** |
| Рекомендовано применять алгоритм лечения других форм ЛАГ к пациентам с ЛАГ, ассоциированной с портальной гипертензией, принимая во внимания тяжесть заболевания печени | **I** | **C** |
| Антикоагулянтная терапия не рекомендована пациентам с ЛГ, ассоциированной с портальной гипертензией | **III** | **C** |
| Трансплантация печени может быть рассмотрена у определенных пациентов, хорошо отвечающих на терапию ЛАГ | **IIb** | **C** |
| Трансплантация печени противопоказана пациентам с выраженной и неконтролируемой ЛАГ | **III** | **C** |

## **ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ**

Применение высокоактивных антиретровирусных средств (ВААРВ) и агрессивного лечения случайных инфекций способствовало увеличению продолжительности жизни у пациентов с ВИЧ. Вследствие этого спектр осложнений сместился к другим долгосрочным заболеваниям, в том числе ЛАГ. Вероятно, что современное лечение ВИЧ с помощью ВААРВ терапии также способствовало улучшению выживаемости и снижению частоты ВИЧ-ассоциированной ЛАГ.В совокупности это влияние на выживаемость и частоту привело к стабильному росту распространенности ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов за последние несколько десятилетий. Исследование популяций показало, что минимальная распространенность ВИЧ-связанной ЛАГ составила 0,46%, что очень схоже с распространенностью до начала эры ВААРВ. Патогенез ВИЧ-связанной ЛАГ до конца не установлен. Отсутствие вирусных частиц в пораженных легких этих пациентов указывает на то, что вирусная инфекция может оказывать непрямое влияние на воспалительный процесс и факторы роста и являться триггером у пациентов с предрасположенностью.

* + 1. **Диагностика**

ВИЧ-ассоциированная ЛАГ имеет ту же клиническую картину, что и ИЛАГ. На момент постановки диагноза, большинство пациентов имеют ФК по NYHA III или IV. У пациентов могут наблюдаться и другие факторы риска ЛАГ, как, например, заболевания печени (хронический гепатит B или C), прием препаратов или токсинов или ЛЭ в связи с избыточным приемом внутривенных препаратов. Пациенты с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ чаще мужчины и внутривенные наркоманы. Исследования на животных указывают на то, что важную роль в развитии легочной артериопатии может играть дополнительное воздействие кокаина на ВИЧ-инфекцию. Из-за низкой встречаемости асимптомные ВИЧ-инфицированные пациенты не должны проходить скрининг на ЛАГ. Однако ЭхоКГ обязательно проводят у пациентов с необъяснимой одышкой для выявления ВИЧ-связанных сердечно-сосудистых осложнений, таких, как миокардит, кардиомиопатия или ЛАГ. Подтверждение с помощью КПС обязательно для постановки диагноза ВИЧ-связанной ЛАГ и подтверждения отсутствия заболеваний левых отделов сердца. ЛАГ – независимый фактор риска смерти у ВИЧ-инфицированных пациентов.

* + 1. **Терапия**

При отсутствии специфических рекомендаций лечение ВИЧ-ЛАГ происходит в соответствии с лечением ИЛАГ совместно с ВААРВ-терапией. После проведения мультивариантного анализа, выявлено, что СИ >2.8 л/мин/м2 и CD4 лимфоциты >200 клеток/мл – независимые предикторы выживаемости. Антикоагуляция рутинно не рекомендуется из-за повышенного риска кровотечений, ожидаемых проблем с комплентностью и лекарственного взаимодействия. Пациенты с ВИЧ-связанной ЛАГ часто не отвечают на вазодилаторную пробу и поэтому не должны принимать БКК.Неконтролируемые исследования указывают, что простациклины могут улучшать переносимость нагрузок, гемодинамику и симптомы при ВИЧ-связанной ЛАГ. Открытое исследование указывало на эффективность бозентана у пациентов с ВИЧ-связанной ЛАГ, показывая положительный эффект по всем параметрам эффективности, в том числе 6MTХ и инвазивной гемодинамике. Спорадические случаи вошли в РКИ по изучению амбризентана.Влияние на функцию печени не отличалась от указанной ранее при других формах ЛАГ. Трактовка результатов исследований ограничивается небольшой выборкой и открытым дизайном исследования. Что касается силденафила, то дозу снижают, если ритонавир и саквинавир принимаются в комбинации, по причине лекарственного взаимодействия. ВИЧ-инфекция считается критерием исключения для трансплантации легких, хотя в некоторых центрах внедряются специфические программы. Стоит отметить, что у пациентов с ВИЧ-ЛАГ описывались случаи обратимого заболевания при приеме ВААРВ и специфической терапии. Эти результаты вкупе со снижением частоты ВИЧ-ЛГ в эру современного лечения могут указывать на то, что агрессивное лечение улучшает исходы в этой популяции. Необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания основных причин улучшения исходов у этих пациентов.

Рекомендации для лечения ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ, представлены в *Таблице* [*28*](#_bookmark30)

**Таблица 28. ЛАГ, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Эхокардиографический скрининг асимптоматических пациентов с ВИЧ-инфекцией для обнаружения ЛГ не рекомендован | **III** | **C** |
| У пациентов с ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, должен быть рассмотрен алгоритм лечения пациентов с ЛАГ, принимая во внимание коморбидные состояния и лекарственное взаимодействие | **IIa** | **C** |
| Антикоагулянтная терапия не рекомендована из-за недостатка данных и невозможности эффективной оценки соотношения риск/польза | **III** | **C** |

## **Веноокклюзионная болезнь легких (ВОБЛ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)**

И ВОБЛ, и ЛКГ – редкие заболевания, однако на них все больше указывают в качестве причины возникновения ЛГ (185). Патологические характерные черты ЛКГ выявлены у 73% пациентов с ВОБЛ и наоборот, патологические характерные черты ВОБЛ выявлены у 80% пациентов с ЛКГ. Схожие патологические черты и клинические свойства, а также риск препарат-индуцированного отека легкого при лечении ЛАГуказывают на то, что эти заболевания очень похожи, поэтому появилось предположение о том, что ЛКГ может быть вторичным ангиопролиферативным процессом, возникающим в результате посткапиллярной обструкции при ВОБЛ, а не отдельной нозологией (6). Поэтому, ВОБЛ и ЛКГ классифицируют вместе в специфическую подгруппу ЛАГ (Таблица [*4*](#_bookmark3), группа 1′) из-за схожести патологических, генетических и клинических свойств и различий с ЛАГ (6). Истинная частота ВОБЛ/ЛКГ не установлена, так как многие пациенты по-прежнему неправильно классифицируются как пациенты с ЛАГ.Часть идиопатических случаев ЛАГ, которые в реальности соответствуют критериям ВОБЛ/ЛКГ, вероятно, составляют около 10% (минимальные значения первичной и общей заболеваемости ВОБЛ/ЛКГ<1 случая на миллион).В отличие от ИЛАГ, пациенты с ВОБЛ в основном мужчины и имеют худший прогноз (185). Сообщалось о семейной форме ВОБЛ, однако мутации *BMPR2* редко обнаруживаются у пациентов с данным заболеванием. Как и при *ЛАГ*, ВОБЛ/ЛКГ может осложнять течение ассоциированных состояний (СС, инфекцию ВИЧ и т.д.) и подвергать организм воздействию препаратами или токсинами (циклофосфамида, митомицина и др.).

* + 1. **Диагностика**

Диагноз ВОБЛ/ЛКГ можно установить с высокой долей вероятности, используя комбинацию клинической настороженности, физикального обследования, бронхоскопии и УЗИ (185).Этот неинвазивный подход помогает избежать необходимости проведения рискованной биопсии легких (золотой стандарт для подтверждения гистологических данных ВОБЛ/ЛКГ), которая больше не рекомендуется у большинства пациентов (185). В случаях наследуемого заболевания определения биаллельной мутации *EIF2AK4* достаточно для подтверждения диагноза ВОБЛ/ЛКГ без гистологического исследования.Большинство пациентов жалуются на одышку при нагрузке и усталость, что характерно и для ЛАГ. Физикальное обследование поможет выявить симптом барабанных палочек и двусторонние базальные хрипы при аускультации легких, что не характерно для ЛАГ (185). . Исследования показывают, что у пациентов с ВОБЛ/ЛКГ более выражена гипоксемия и больше снижен уровень диффузионной способности легких по монооксиду углерода, нежели при других формах ЛАГ.Это может объясняться наличием хронического интерстициального отека легких и легочной капиллярной пролиферации, типичной для ВОБЛ/ЛКГ.

Рентгенография грудной клетки выявляет линии Керли типа В, увеличение медиастинальных лимфоузлов и периферического интерстициального инфильтрата в дополнение к другим признакам ЛГ (185). КТ-исследование (высокого разрешения) органов грудной клетки является вариантом выбора. Типичными результатами, указывающими на ВОБЛ/ЛКГ, являются наличие субплеврального утолщения септальных линий, центродолевых затемнений по типу матового стекла и медиастинальная лимфоаденопатия. Наличие этих трех находок на 100% специфично для ВОБЛ/ЛКГ у пациентов с ЛАГ с чувствительностью 66%. Кроме того, их наличие четко коррелирует с риском отека легких при приеме препаратов для лечения ЛАГ. Сканирование V/Q не помогает при дифференциации ВОБЛ/ЛКГ и ИЛАГ.

Гемодинамика при ВОБЛ не отличается от ИЛАГ. Важно отметить, что ДЗЛА почти неизменно остается в норме, так как патологические изменения происходят в небольших по размеру венулах и капиллярах и не затрагивают крупные легочные вены. Вазореактивный тест может осложниться острым отеком легких (185).

* + 1. **Терапия**

Установленной медикаментозной терапии для лечения ВОБЛ/ЛКГ не существует. Важно отметить, что вазодилаторы и, в частности, внутривенный эпопростенол, используют с большой долей осторожности из-за высокого риска выраженного препарат-индуцированного отека легких. Однако есть данные об устойчивом клиническом улучшении у отдельных пациентов при лечении этими препаратами.Рекомендованы диуретики в высоких дозах, прием O2 и медленное увеличение доз эпопростенола (186).Поэтому терапия для лечения ВОБЛ/ЛКГ назначается только в центрах с большим опытом лечения ЛГ, а пациентов необходимо постоянно информировать о рисках. Экспериментальное применение ингибиторов ангиогенеза, таких как интерферон альфа-2a рассматривается у этих пациентов, но в настоящее время не рекомендуется. Единственным эффективным вариантом лечения ВОБЛ/ЛКГ является трансплантация легких, но данных о рецидивах после трансплантации нет. Подходящие пациенты с ВОБЛ/ЛКГ должны направляться в центр трансплантации, как только им установлен диагноз (186).

Рекомендации для лечения ВОБЛ/ЛКГ представлены в *Таблице* [*29*](#_bookmark31).

**Таблица 29.** Легочная веноокклюзионная болезнь и легочный капиллярный гемангиоматоз.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Комбинация данных, полученных при осмотре, бронхоскопии и рентгенографии ОГК рекомендована для диагностики ВОБЛ/ЛКГ | **I** | **C** |
| Идентификация биаллельной EIF2AK4 мутации рекомендована для подтверждения диагноза врожденного(-ой) ВОБЛ/ЛКГ без гистологической верификации | **I** | **B** |
| Направление подходящих пациентов с ВОБЛ/ЛКГ в центры трансплантации показана сразу после постановки диагноза | **I** | **C** |

# Легочная гипертензия в связи с заболеваниями левых отделов сердца (группа 2)

ЛГ – распространенное осложнение заболеваний левых отделов сердца (ЛГ-ЗЛС), обычно возникающее как «симптом» основного заболевания (187) и часто связанный выраженностью заболевания. ЛГ-ЗЛС может осложнять любое заболевание левых отделов сердца, как например, клапанные болезни сердца и врожденные пороки. Однако чаще всего оно изучалось у пациентов с СН с сохранённой или сниженной ФВ (187). Наличие ЛГ-ЗЛС способствует развитию более выраженных симптомов и ухудшению переносимости нагрузок и отрицательно влияет на исходы (187) . По сравнению с пациентами с ЛАГ, пациенты с ЛГ-ЗЛС [особенно в случаях с СН с сохранённой ФВ (СН-сФВ)] обычно более старшего возраста, женского пола, с более высоким преобладанием сердечно - сосудистых сопутствующих патологий и большинство имеют признаки метаболического синдрома (188).

Истинное преобладание ЛГ-ЗЛС при СН остается неизвестным, в основном потому, что определение ЛГ в эпидемиологических исследованиях основывались на данных ЭхоКГ, с различными предельными значениями. Инвазивная гемодинамика указывалась в небольшом количестве отчетов из одного центра. В ретроспективном анализе, проведенном в крупном центре по лечению ЛГ-ЗЛС, определялось как причина ЛГ у 36% всех пациентов, направленных на обследование, из которых 55% были с ‘пассивной’ ЛГ, определяемой по значению транспульмонального градиента давления (ТПГД <12 mmHg).

ЛГ при ЗЛС появляется в ответ на пассивный обратный кровоток давления наполнения, в основном благодаря диастолической функции ЛЖ, митральной регургитации в ответ на физическую нагрузку и утрату податливости левого предсердия (ЛП). У ряда пациентов эти чисто механические компоненты венозного застоя могут вызывать сопутствующие проявления в сочетании с легочной вазоконстрикцией, снижением выработки NO, усилением экспрессии эндотелина, десенсибилизацией к вазодилатации, индуцированной натрийуретическим пептидом, и сосудистым ремоделированием (187). В результате дальнейшего увеличения ДЛАср при чрезмерном повышении ДЗЛА может вызываться развитие сосудистого заболевания легких, повышенная постнагрузка ПЖ и недостаточность ПЖ.

Определения ЛГ и различия между пре- и посткапиллярной ЛГ основаны на предельном значении давления. Это и есть причина того, почему транспульмональный градиент (ТПГ), т.е. различие между ДЛАср и ДЗЛА используются для разграничения ‘пассивной’ ЛГ (ТПГ <12 mmHg) и ‘реактивной’ ЛГ (ТПГ ≥12 mmHg) (87). Однако это определение и ассоциированная терминология являются удовлетворительными только лишь в той мере, когда «непропорциональная» ЛГ-ЗЛС используется для того, чтобы охарактеризовать подгруппу пациентов с выраженными изменениями легочного кровообращения (87). В идеале последняя должна быть определена гемодинамической переменной, которая была бы маркером заболевания, быть менее зависимой от изменений ДЗЛА и ударного объема и учитывать пульсирующую природу легочного кровообращения. На ТПГ влияют все составляющие факторы ДЛАср, в том числе кровоток, сопротивление и давление наполнения ЛЖ. Поэтому, диастолический градиент давления (ДГД) (определяемый как разница между ДЛА диаст. и ДЗЛА ср) является лучшим подходом для определения существующей сосудистой болезни легких. У здоровых лиц ДГД находится в пределах 1-3 mmHg, у пациентов с кардиологическими заболеваниями (включая шунты) ДГД остается в большинстве случаев <5 mmHg.

## **Диагностика**

При заболеваниях левых отделов сердца, особенно при недостаточности левых отделов сердца, при помощи поэтапного подхода можно с легкостью определить наличие ЛГ, при котором оценивается клиническая картина, используется ЭхоКГ и другие приемы визуализации, как, например, ЭКГ. И хотя ни одна из переменных не способна с точностью дифференцировать ЛГ-ЗЛС от пре-капиллярной ЛГ, наличие множественных факторов риска и полученные данные указывают на то, что необходимо предполагать наличие ЛГ-ЗЛС (*Таблица* [*30*](#_bookmark32)). О наличии ЛГ говорят наблюдаемые у пациентов симптомы, не отражающие имеющиеся соматические заболевания, признаки недостаточности правых отделов сердца и сопутствующие патологии, ассоциированные с ЛГ: синдром апноэ во сне, ХОБЛ, ранние эпизоды ЛЭ и факторы риска ЛАГ.

Для выявления ЛГ-ЗЛС у пациентов с СН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ нагрузка жидкостью или нагрузочная проба не являются стандартизированными процедурами, а для того, чтобы можно было дать четкие рекомендации клиницистам, значения не нормализованы. Более того, сообщалось, что у пациентов с ЛАГ может повышаться ДЗЛА в ответ на нагрузку жидкостью.

**Таблица 30. Примеры ключевых факторов, предполагающих наличие ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца ЛГ-ЗЛС (Группа 2)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Клинические находки** | **Эхокардиография** | **Другие признаки** |
| Возраст > 65 лет | Структурные аномалии левых отделов сердца  -Заболевание клапанов левых отделов сердца  -Увеличение ЛП (>4,2 см)  -Отклонение МПП в правую сторону  -Дисфункция ЛЖ  -Концентрическая гипертрофия ЛЖ и/или увеличение массы ЛЖ | ЭКГ  -Гипертрофия ЛЖ и/или ГЛП  -Трепетание /фибрилляция предсердий  -БЛНПГ  -Присутствие зубцов Q |
| Симптомы левожелудочковой недостаточности | Допплеровский индекс увеличенного давления наполнения  -Увеличение E/e’  -> Тип 2-3 аномалии трансмитрального потока | Другие методы визуализации  -Линии Б Керли  -Плевральный выпот  -Отек легких  -Увеличение ЛП |
| Признаки метаболического синдрома | ***Отсутствие:***  -Дисфункции ПЖ  -Расщепления на середине систолического потока в ЛА  -Перикардиального выпота |  |
| Анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (в настоящем или в прошлом) |  |  |
| Персистирующая фибрилляция предсердий |  |  |

Показания для КПС при ЛГ-ЗЛС, желательно избирательно у стабильных пациентов, указаны в Таблице 10.

## **Терапия**

Основной целью терапии при ЛГ-ЗЛС должно быть глобальное улучшение лечения основного заболевания до принятия специфических мер по лечению ЛГ. Это и коррекция клапанной болезни сердца, если есть показания, и агрессивная терапия по поводу СН со сниженной систолической функцией (189). У некоторых пациентов можно с успехом назначать неспецифические вазодилаторы - нитраты и гидралазин, хотя данные в поддержку этой стратегии отсутствуют (189). При выраженной СН крайне важным является оптимизация степени обезвоживания и гидратации, а также может потребоваться инвазивный мониторинг. Более того, было показано, что имплантация вспомогательного устройства ЛЖ (обхода ЛЖ) снижает легочное давление посредством разгрузки ЛЖ, не повышая при этом риск постимплантационной недостаточности ПЖ. Факторы риска ССЗ и признаки метаболического синдрома нужно тщательно контролировать (189). Сопутствующие заболевания, способствующие возникновению ЛГ, должны своевременно выявляться и лечиться, включая ХОБЛ, синдром апноэ во сне и ТЭЛА. Однако что касается СН с сохраненной ФВ, пока нет убедительных данных в пользу каких-либо четких рекомендаций (189).

В пользу обоснования для применения препаратов для лечения ЛАГ при ЛГ-ЗЛС указывают данные из краткосрочных исследований с приемом простаноидов, АРЭ и ингибиторов ФДЭ-5 (190). Большинство этих исследований сообщали об улучшении показателей гемодинамики, способности к нагрузкам и симптоматики. Однако эти исследования имеют ряд значимых методологических ограничений (небольшая выборка, один центр, без рандомизации), при которых нельзя получить достаточное количество данных в поддержку применения этих препаратов для лечения пациентов. Более того, нет данных о том, что острые изменения в легочном кровообращении могут являться значимыми при применении хирургического вмешательства, такого, как трансплантация сердца и/или имплантация обхода ЛЖ (187).

В настоящий момент планируется проведение 2 многоцентровых клинических исследований ЛГ-ЗЛС с применением силденафила [SilHF (NCT01616381)] и мацитентана [Melody-1 (NCT02070991)], а последнее является единственным исследованием, в котором требуется подтверждение КПС.

Нет никаких новых данных в поддержку применения препаратов для лечения ЛАГ при ЛГ-ЗЛС, отчасти в связи с отсутствием исследований со стратификацией пациентов с ЛГ и/или направленных на конкретное заболевание. Подобные исследования необходимы для изучения этой области неудовлетворенных медицинских потребностей с включением пациентов с комбинированной пост- и прекапиллярной ЛГ. Рекомендации по лечению ЛГ-ЛЗС указаны в

*Таблице* [*31*](#_bookmark33).

**Таблица 31. Ведение пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца (ЗЛС)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Оптимизация лечения основного состояния рекомендована прежде, чем рассматривать оценки оптимизация лечения основного заболевания ЛГ-ЗЛС (т.е. лечение структурного заболевания сердца) | **I** | **C** |
| Рекомендовано установить другие причины ЛГ (ХОБЛ, синдром сонного апноэ, ТЭЛА, ХТЭЛГ) и лечить эти состояния, когда уместно, перед рассмотрением оценки ЛГ-ЛЗС | **I** | **C** |
| Рекомендовано выполнять инвазивную оценку ЛГ у пациентов с оптимизированным объемным статусом (нормальными объемами сердца) | **I** | **C** |
| Пациенты с ЛГ-ЛЗС и выраженным прекапиллярным компонентом, установленным по высокому ГДД, и/или высоким ЛСС, должны быть направлены в экспертные центры (ЛГ) для всестороннего диагностического обследования и принятия решения об индивидуальной терапевтической тактике | **IIa** | **C** |
| Важность роли ВРТ\* не выявлена у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца, за исключением случаев подготовки к трансплантации сердца и/или имплантации устройства, поддерживающего функцию ЛЖ | **III** | **C** |
| Использование лекарств, одобренных для лечения ЛАГ, не рекомендовано у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями левых отделов сердца | **III** | **C** |

\*ВРТ – вазореактивный тест

# Легочная гипертензия в связи с легочными заболеваниями и/или гипоксией (группа 3)

Патология, патофизиология и эпидемиология этих заболеваний уже неоднократно обсуждались (см. раздел 4). Наиболее распространенными легочными заболеваниями, ассоциированными с ЛГ, являются ХОБЛ, интерстициальное заболевание легких и комбинированный легочный фиброз и эмфизема (КЛФиЭ). При любом заболевании легких развитие ЛГ сопровождается снижением толерантности к нагрузке, ухудшением гипоксемии и снижением уровня выживаемости.Выраженность ЛГ обычно мало ассоциируется с выраженностью основного заболевания легких. Наиболее распространенными показателями наличия ЛГ у этих пациентов являются диспропорционально низкий показатель диффундирующей способности легких для окиси углерода (ДСЛОУ) и низкий показатель pCO2.

Гемодинамическая классификация ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, представлена в *Таблице* [*32*](#_bookmark34)*.* При выраженной ЛГ нужно исключить другие потенциальные причины – заболевания левых отделов сердца или ХТЭЛГ. У ряда пациентов с заболеванием легких и ЛГ, особенно у пациентов с невыраженным заболеванием легких, но выраженной ЛГ, может быть трудно определить, связана ли ЛГ с заболеванием легких или же у пациента два заболевания - ЛАГ и хроническое заболевание легких. Этих пациентов направляют в специализированный центр по лечению ЛГ с опытом лечения и легочных заболеваний.

**Таблица 32.** **Гемодинамическая классификация ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких**

|  |  |
| --- | --- |
| *Терминология* | *Гемодинамика (при КПОС)* |
| ХОБЛ/ИЛФ/КЛФиЭ без ЛГ | Среднее ЛАД < 25 мм рт.ст. |
| ХОБЛ/ИЛФ/КЛФиЭ с ЛГ | Среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст. |
| ХОБЛ/ИЛФ/КЛФиЭ с выраженной ЛГ | Среднее ЛАД > 35 мм рт.ст. или Среднее ЛАД ≥ 25 мм рт.ст. при наличии низкого сердечного выброса (сердечный индекс < 2,5 л/мин, необъяснимый другими причинами) |

КЛФиЭ – комбинированный легочный фиброз и эмфизема; ИЛФ – идиопатический легочный фиброз

## **1. Диагностика**

Клиническую симптоматику и физические признаки ЛГ иногда трудно выявить у пациентов с респираторными дисфункциями. Более того, у пациентов с заболеванием легких и периферическим отеком не всегда присутствует недостаточность ПЖ, так как она может возникать в результате воздействия гипоксемии и гиперкапнии на РААС-систему. Кроме того, сопутствующее заболевание левых отделов сердца, которое часто наблюдается у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, также может способствовать развитию ЛГ. В целом, пациенты с более выраженной симптоматикой, чем ожидалось по результатам дыхательной пробы, должны проходить дальнейшие исследования, в частности ЭхоКГ, для выявления сопутствующих заболеваний левых отделов сердца или ЛГ.

ЭхоКГ остается наиболее широко используемым неинвазивным методом оценки ЛГ. Показания для ЭхоКГ у пациентов с легочными заболеваниями включают в себя клиническое предположение о выраженности ЛГ или выявление сопутствующих заболеваний левых отделов сердца. Однако стоит отметить, что точность ЭхоКГ у пациентов с респираторным заболеванием прогрессирующей стадии остается низкой. Пациенты с клиническими или ЭхоКГ-признаками выраженной ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ должны направляться в центр по лечению ЛГ.

Для установления диагноза ЛГ нужны показатели, полученные при КПС. Потенциальные показатели КПС на продвинутой стадии заболевания легких следующие: соответствующая диагностика или исключение ЛГ у кандидатов на хирургическое лечение (трансплантация, операция по уменьшению объёма легких), предполагаемая ЛАГ или ХТЭЛГ, эпизоды недостаточности ПЖ и противоречивые ЭхоКГ-результаты у пациентов с высоким уровнем предположения и потенциальным терапевтическим значением.

## **Терапия**

В настоящее время специфической терапии для лечения ЛГ, ассоциированной с легочными заболеваниями, нет. Длительный прием O2 частично снижал прогрессирование ЛГ при ХОБЛ. Тем не менее, ДЛА редко возвращается к нормальным значениям, а также не изменяются структурные нарушения сосудов легких. При интерстициальных легочных заболеваниях до конца не ясна роль долгосрочного применения O2 при прогрессировании ЛГ.

Лечение традиционными вазодилаторами, как, например, БКК, не рекомендуется, так как они нарушают газообмен в связи с ингибированием гипоксической легочной вазоконстрикциии из-за недостаточной эффективности длительного применения.

Опубликованные данные о целевой специфической терапии ЛАГ минимальны, и поэтому пока нет данных из РКИ о том, что препараты для лечения ЛАГ улучшают симптоматику или исходы у пациентов с заболеванием легких. И наконец, пациенты с заболеванием легких и ЛГ с гипоксемией должны длительно принимать O2, при этом адаптируя общие рекомендации к ХОЗЛ. Нужно оптимизировать лечение основного заболевания легких. Прием препаратов, одобренных для лечения ЛАГ, не рекомендуется у пациентов с ЛГ в связи с заболеванием легких. Пациенты с предполагаемой ЛАГ в дополнение к легочным заболеваниям (с невыраженными нарушениями легочной паренхимы, симптоматикой, не до конца объяснимой механическими нарушениям легких и гемодинамическим фенотипом ЛАГ’, т.e. с выраженной ЛГ с высоким ЛСС и низким СВ), могут получать лечение в соответствии с рекомендациями для лечения ЛАГ, учитывая только потенциальное значение сопутствующих заболеваний легких относительно симптоматики и ответа на терапию.

Рекомендации по лечению ЛГ в связи с легочными заболеваниями указаны в *Таблице* [*33*](#_bookmark35).

**Таблица 33.** **Рекомендации по ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Эхокардиография рекомендована в качестве неинвазивного диагностического исследования для оценки предполагаемой ЛГ у пациентов с заболеваниями легких | **I** | **C** |
| У пациентов с ЭхоКГ- признаками выраженной ЛГ и/или выраженной дисфункцией ПЖ рекомендовано направление в экспертные центры\* | **I** | **C** |
| Оптимальное лечение лежащего в основе ЛГ заболевания легких, включая долгосрочную О2 терапию, рекомендовано пациентам (ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких) с хронической гипоксемией | **I** | **C** |
| Направление в экспертные центры (ЛГ) должно быть рассмотрено у пациентов с признаками выраженной ЛГ/выраженной правожелудочковой недостаточностью для подбора индивидуальной терапии | **IIa** | **C** |
| КПОС не рекомендована у подозреваемых на ЛГ пациентов с заболеваниями легких, за исключением случаев ожидания определенных терапевтических последствий (трансплантация легких, возможность альтернативного диагноза (ЛАГ или ХТЭЛГ), потенциальное вовлечение в клиническое испытание) | **III** | **C** |
| Использование лекарств, одобренных для лечения ЛАГ, не рекомендовано у пациентов с ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких | **III** | **C** |

\*Рекомендация неприменима к пациентам с терминальной стадией заболевания легких, которые не рассматриваются в качестве кандидатов на трансплантацию легких

# Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (группа 4)

ХТЭЛГ – заболевание, связанное с ремоделированием ЛА в результате тромбоэмболии основного сосуда. Кумулятивная частота ХТЭЛГ составляет 0,1 – 9,1% в первые 2 года после симптоматического эпизода легочной эмболии (ЛЭ). Большая погрешность, вероятно, связана с систематической ошибкой при направлении, малым количеством симптомов и трудностей в дифференциации острой ТЭЛА от симптомов ранней ХТЭЛГ.И хотя точное преобладание и ежегодная частота ХТЭЛГ неизвестны, некоторые данные указывают на то, что это заболевание может наблюдаться примерно у 5 пациентов на миллион популяции в год.

При дифференциальной диагностике ХТЭЛГ рассматривают следующие заболевания: саркому ЛА, эмболия опухолевыми клетками, паразитарные инвазии (эхинококковая киста), эмболия инородного тела и врожденный или приобретенный стеноз ЛА (*Таблица* [*4*](#_bookmark3)).

## **Диагностика**

Рутинный скрининг ХТЭЛГ после ЛЭ не рекомендуется с учетом имеющихся на сегодняшний день данных; у значимого количества пациентов ХТЭЛГ может возникать при отсутствии ранних эпизодов острой ЛЭ.

Медиана возраста пациентов при диагностике - 63 года, при этом поражаются оба пола; Педиатрические формы редки.Клиническая симптоматика и признаки неспецифические или отсутствуют при ранней ХТЭЛГ, при этом только на прогрессирующей стадии отмечаются признаки недостаточности правых отделов сердца. Таким образом, ранняя диагностика остается трудоемкой задачей при ХТЭЛГ, с медианой времени 14 месяцев между возникновением симптома и диагностикой в экспертном центре. При наличии клиническая симптоматика ХТЭЛГ может напоминать острую ТЭЛА или ИЛАГ; а в контексте последней, отек и кровохарканье чаще отмечаются при ХТЭЛГ, тогда как синкопе – при ИЛАГ.

Диагностика ХТЭЛГ основана на результатах, полученных как минимум через 3 месяца эффективной антикоагуляции для того, чтобы можно было дифференцировать заболевание от ‘подострой’ ЛЭ. Среднее значение для ДЛА должно быть ≥25 mmHg с ДЗЛА ≤15 mmHg, должны отмечаться хаотичные дефекты перфузии на УЗИ легких и специфические диагностические признаки ХТЭЛГ при мультиспиральной КТ-ангиографии, МРТ или традиционной легочной КТ-ангиографии, как, например, кольцеобразный стеноз, сетки/щели и хроническая полная окклюзия (мешковидные или клиновидные поражения).

У некоторых пациентов, особенно у пациентов с полной односторонней обструкцией, легочная гемодинамика в покое может быть в норме, несмотря на симптоматическое заболевание. Эти пациенты также могут иметь ХТЭЛГ и получать лечение соответственно этому. Однако подходящая терминология для описания хронической тромбоэмболической легочной сосудистой болезни отсутствует.

Алгоритм диагностики ХТЭЛГ указан на *Рисунке* [*3*](#_bookmark36). Тогда как КТ-ангиография легких является исследованием выбора при диагностике острой ЛЭ, V/Q сканирование легких на плоскости остается основным приемом визуализации первой линии ХТЭЛГ, так как обладает чувствительностью 96 – 97% и 90 – 95% специфичностью при диагностике.А при ИЛАГ и ВОБЛ перфузионная сцинтиграфия обычно показывает несегментарные дефекты или норму.Было показано также, что и сканирование V/Q, и современная КТ-ангиография легких в руках профессионала могут точно определять ХТЭЛГ с прекрасной диагностической эффективностью (с чувствительностью 100%, специфичностью 93,7% и точностью 96,5% для V/Q, и 96,1%, 95,2% и 95,6%, соответственно, для КТ-ангиографии легких).

Мультиспиральная КТ-ангиография легких – общепринятый прием визуализации для подтверждения ХТЭЛГ, однако, одиночно не помогает исключить заболевание.КТ-ангиография легких помогает определить осложнения заболевания, как, например, дилатацию ЛА в результате которой происходит сжатие коронарной артерии и гипертрофирование коллатералей бронхиальных артерий, что может вызывать кровохарканье.

КТ с высоким разрешением области грудной клетки дает сведения о паренхиме легких и выявляет эмфизему, заболевания бронхов или интерстициальные заболевания легких, а также инфаркты, дефекты сосудов и перикарда и деформации торакальной стенки. Неравномерность перфузии при проявлении в виде мозаичного рисунка паренхимы, с затемненными областями, соответствующими относительно сниженной перфузии. И хотя при ХТЭЛГ чаще всего наблюдается мозаичный рисунок, его можно также наблюдать у 12% пациентов с ЛАГ.МРТ сосудов легких все еще не дотягивает до КТ,но этот прием, как и КТ с коническим лучом,ангиоскопию, внутрисосудистое УЗИ или оптическую когерентную томографию, можно использовать в дополнение в соответствии с имеющимся опытом и принятой практикой.

КПС является весьма значимым диагностическим приемом. ЛСС перед операцией и сразу после нее является предиктором долгосрочного прогноза. Последним этапом в алгоритме диагностики является селективная ангиография легких в переднезадней и боковой проекции, при которой отмечаются кольцеобразный стеноз, сетки (‘зазоры’), мешочки, неровности стенок, полная сосудистая обструкция, а также бронхиальные коллатерали.

**Рисунок 3. Диагностический алгоритм ХТЭЛГ**

Обращение в ЛГ/ХТЭЛГ экспертный центр

В/П сканирование\*  
Наличие несовместимых дефектов перфузии

ХТЭЛГ возможна

Высокая или средняя вероятность ЛГ

Симптомы, признаки, анамнез, подозрительные на ХТЭЛГ

Эхокардиографическая вероятность ЛГ (Таблица 8)

Да

Нет

ХТЭЛГ исключена

КТ-ангиопульмонография  
КПОС

Клиническое обследование на ЛГ/ЛАГ (Схема 1)

\* Используя КТ-ангиопульмонографию в качестве подозрении на ХТЭЛГ, можно получить ложноотрицательный результат (необходимо также провести В/П сканирование легких)

**Схема 4. Алгоритм лечения ХТЭЛГ**

Диагноз подтвержден экспертным центром по ХТЭЛГ

Пожизненная антикоагулянтная терапия

Оценка операбельности мультидисциплинарной командой по ХТЭЛГ

Технически операбельные пациенты

Технически неоперабельные пациенты

пациент

Допустимое соотношение риск/польза

Недопустимое соотношение риск/польза\*

Целевая медикаментозная терапия

Персистирующая симптоматическая (симптомная?) ЛГ

Легочная эндартерэктомия

Рассмотреть баллонную легочную ангиопластику в экспертном центре\*\*

Выраженная персистирующая симптоматическая (симптомная?) ЛГ

Рассмотреть трансплантацию легких

\*Технически операбельные пациенты с недопустимым соотношением риск/польза могут быть рассмотрены в качестве кандидатов на баллонную легочную ангиопластику  
\*\*В некоторых центрах медикаментозная терапия и баллонная легочная ангиопластика проводятся одновременно

**10.2 Терапия**

**10.2.1. Хирургическое лечение**

Легочная эндартерэктомия (ЛЭЭ) – лечение выбора при ХТЭЛГ (*Рисунке* [*4*](#_bookmark37)). В странах Европы госпитальная смертность в настоящее время составляет 4,7%, а в отдельных крупных центрах даже меньше. У большинства пациентов наступает выраженное облегчение симптоматики и гемодинамика возвращается почти к нормальным значениям. В отличие от хирургической эмболэктомии для лечения острой ЛЭ, лечение ХТЭЛГ подразумевает проведение билатеральной эндартерэктомии через медиальный слой легочных артерий под глубокой гипотермией и при остановке кровообращения, без необходимости перфузии головного мозга.

Операбельность пациентов с ХТЭЛГ определяется множеством факторов, которые не всегда легко стандартизировать; это и соответствие пациента, и опыт хирургической бригады, и имеющиеся ресурсы. Общими критериями являются предоперационный ФК ВОЗ II – IV и хирургическая доступность тромбов в магистральной, долевой или сегментарной легочной артерии. Пожилой возраст сам по себе не является противопоказанием к хирургическому вмешательству. Порогового значения ЛСС или показателя дисфункции ПЖ, которые явились бы противопоказанием для ЛЭЭ, нет.

Послеоперационная экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) - рекомендуемый стандарт лечения в центрах, где проводится ЛЭЭ у пациентов с тяжелыми случаями.При раннем отеке вследствие послеперационной реперфузии может потребоваться вено-артериальная ЭКМО, а при выраженной персистирующей ЛГ в качестве моста к трансплантации легких может понадобиться вено-венозная ЭКМО.

Пациенты, которым не проводится ЛЭЭ, или же у них отмечается персистирующая или возвратная ЛГ после ЛЭЭ (пост-ЛЭЭ ЛГ), имеют неблагоприятный прогноз.

**10.2.2 Медикаментозная терапия**

Оптимальная медикаментозная терапия ХТЭЛГ включает прием антикоагулянтов и диуретиков, а в случае СН или гипоксемии прием O2. Пожизненный прием антикоагулянтов рекомендуется даже после ЛЭЭ, хотя данных об эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов нет. В свете отсутствия единого мнения относительно рутинной установки кава-фильтра, консенсус для данной процедуры отсутствует. Микрососудистое заболевание легких при ХТЭЛГ является обоснованием для применения препаратов по незарегистрированным показаниям для лечения ЛАГ.Некоторые нерандомизированные исследования показали улучшение толерантности к нагрузкам и гемодинамики. Медикаментозное лечение ХТЭЛГ с целенаправленной терапией может быть оправдано у технически неоперабельных пациентов или при наличии неприемлемого отношения хирургического риска и пользы (*Рисунок* [*2*](#_bookmark24)). Пациенты с персистирующей или рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ также могут являться кандидатами для целенаправленной медикаментозной терапии. Такая терапия у операбельных пациентов с выраженными нарушениями гемодинамики в качестве «моста» к ЛЭЭ научными данными не обоснована.

Двойной антогонист эндотелина бозентан изучался у 157 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ через 16 недель; первичная комбинированная конечная точка - снижение ЛСС и увеличение показателей 6MТХ не была достигнута. Однако, оральный стимулятор растворимой гуанилатциклазы риоцигуат, назначался у 261 из 446 обследованных пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ЛГ после ЛЭЭ в течение 16 недель и способствовал увеличению в среднем на 39 м показателей 6MТХ (*P<* 0.001, первичная конечная точка) и

снижению среднего квадрата разности, который составил 246 дин.см.с-5 ЛСС (*P<* 0.001, вторичная конечная точка); время до клинического ухудшения оставалось неизменным.

Предоперационная медикаментозная терапия до конца не определена, так как масштаб влияния, показанный в одном проведенном РКИ, являлся незначимым.В одном ретроспективном исследовании было показано отсутствие различий в исходах, однако наблюдалась задержка в проведении хирургии у пациентов при медикаментозном лечении. . Нужны дальнейшие проспективные РКИ у пациентов с потенциальной пользой лечения, например, у пациентов с высоким ЛСС и технически сложной анатомией.

После ЛЭЭ пациентов наблюдают в центрах, где проводится лечение ХТЭЛГ, при этом проводят хотя бы одну оценку гемодинамики через 6 – 12 месяцев после хирургии.

**10.2.3 Интервенционное вмешательство**

В исследовании 2001г. Feinstein *et al.*описывалась серия из 18 пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ, которым проводилась баллонная дилатация легочный артерий. Несмотря на значимое снижение ДЛА ср, у 11 пациентов возникал реперфузионный отек легкого и троим пациентам потребовалась искусственная вентиляция легких. Не так давно японские исследователи оптимизировали баллонную ангиопластику легких (БАЛ) с помощью небольших по размеру баллонов с ограниченным числом раздуваний баллона за сеанс до 1 или 2 сегментов легочных сосудов и используя внутрисосудистую визуализацию.Среднее количество сеансов составляет 4,8 на одного пациента для улучшения показателей функции ПЖ. Точный подход с достижением только одной доли во время каждого сеанса и очень осторожный подбор размера баллона снижали частоту реперфузионного отека в отдельных центрах до 2%. Несмотря на то, что БАЛ по-прежнему используют не во всех центрах, она приобретает все большую популярность во всем мире. БАЛ проводят только в специализированных крупных центрах с большим опытом лечения ХТЭЛГ.

Рекомендации по лечению ХТЭЛГ представлены в *Таблице* [*34*](#_bookmark38).

**Таблица 34.** **Рекомендации по ХТЭЛГ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| У пациентов, переживших ТЭЛА, с одышкой при физической нагрузке диагноз ХТЭЛГ должен быть рассмотрен | **IIa** | **C** |
| Пожизненная антикоагулянтная терапия рекомендована всем пациентам с ХТЭЛГ | **I** | **C** |
| Рекомендовано, чтобы оценка операбельности и решение, касательно других стратегий лечения у пациентов с ХТЭЛГ, принимались мультидисциплинарной командой экспертов | **I** | **C** |
| Пульмональная эндартерактомия рекомендована пациентам с ХТЭЛГ в условиях глубокой гипотермии с остановкой кровообращения | **I** | **C** |
| Риоцигуат рекомендован симптоматическим пациентам, которые были классифицированы как пациенты с персистирующей/возвратной ХТЭЛГ после хирургического лечения, или пациентам с неоперабельной ХТЭЛГ (решение принимается командой, которая включает как минимум одного опытного хирурга – специалиста по пульмональной эндартерактомии) | **I** | **B** |
| Использование лекарств, одобренных для терапии ЛАГ, не по прямому назначению может быть рассмотрено у симптоматических пациентов, которые были классифицированы как пациенты с персистирующей/возвратной ХТЭЛГ после хирургического лечения, или пациентам с неоперабельной ХТЭЛГ (решение принимается командой, которая включает как минимум одного опытного хирурга – специалиста по пульмональной эндартерактомии) | **IIb** | **B** |
| Интервенционная баллонная пульмональная ангиопластика может быть рассмотрена у пациентов, которые технически неоперабельны, или у пациентов с неблагоприятным соотношением риск/польза для проведения пульмональной эндартерактомии | **IIb** | **C** |
| Скрининг на ХТЭЛГ у бессимптомных пациентов, перенесших ТЭЛА, в данный момент не рекомендован | **III** | **C** |

# Легочная гипертензия с неясными и/или многофакторными механизмами (группа 5)

ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами (группа 5, *Таблица* [*4*](#_bookmark3)) включает в себя ряд заболеваний с множественными этиологическими факторами. Наиболее характерными для этих заболеваний является то, что механизмы ЛГ не вполне понятны, и причинами могут быть легочная вазоконстрикция, пролиферативная васкулопатия, сдавление ЛА под воздействием внешних факторов, собственно окклюзия, сердечная недостаточность с высоким выбросом, облитерация сосудов и СН левых отделов сердца (Веб-таблица *VIII*).

Эти пациенты нуждаются в тщательной диагностике. Лечение подбирается индивидуально в зависимости от диагноза; лечение ЛГ является вторичным. Аксиомой должно стать следующее утверждение: «лечить легкое, а не давление». Нет ни одного РКИ о применении препаратов для лечения ЛАГ группы 5. Важно отметить, что ряд заболеваний, указанных в веб-таблице VII, могут протекать с вовлечением венозного компонента (венооклюзионная болезнь легких), поэтому не рекомендуется прием вазодилататоров ЛА в связи с возможным ухудшением состояния.

# Определение специализированного (экспертного) центра по лечению легочной гипертензии

ЛАГ – редкое заболевание. Так как медицинские центры с большим количеством пациентов получают максимально лучшие результаты, то создание подобных экспертных центров является в высшей степени желательным с клинической и экономической точек зрения и их поддерживают ассоциации пациентов. Целью подобных центров является разработка новых направлений в лечении пациентов и проведение обследований и оценок всех форм ЛГ, рутинное лечение соответствующих пациентов препаратами для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ, тесное сотрудничество с другими организациями здравоохранения для получения необходимых знаний и опыта.

Специализированные экспертные центры должны иметь достаточное количество пациентов, находящихся на постоянном лечении, а также новых пациентов для поддержания статуса подобного центра. В идеале, количество взрослых пациентов ежегодно должно составлять не менее 200, из них, как минимум, у половины должен быть диагноз ЛАГ. В странах с населением >10 миллионов, центры для взрослых должны в идеале иметь мощности для размещения >300 пациентов ежегодно. Рекомендуется, чтобы специализированный центр, как минимум, наблюдал 50 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и получал как минимум 2 новых пациента в месяц с зарегистрированной ЛАГ или ХТЭЛГ. Педиатрическим центрам рекомендовано размещать 30 – 50 пациентов в год. Эти числа можно адаптировать с учетом каждой страны в отдельности (распределение населения, географические характеристики и ограничения, и т.п.).

## **12.1 Специализированные (экспертные) центры: необходимые мощности и навыки**

1. **Специализированные экспертные центры** рекомендуется укомплектовать мультидисциплинарным персоналом, в который должны входить, как минимум:
   1. Два врача-консультанта (обычно кардиолог и специалист по респираторной медицине) с достаточным опытом лечения ЛГ амбулаторно, стационарно и навыками работы в монофункциональной команде
   2. медсестра-специалист с высшим образованием
   3. врач-рентгенолог с опытом визуализации легочной гипертензии
   4. кардиолог или специалист по лечению ЛГ и опытом проведения ЭхоКГ
   5. кардиолог или специалист по лечению ЛГ и опытом проведения КПС и тестирования вазореактивности
   6. необходим доступ к психологической и социальной поддержке
   7. дежурный персонал для обеспечения услуг по требованию
2. Специализированные центры должны иметь:
   1. Палату с необходимым оборудованием для лечения ЛГ
   2. Отделение интенсивной терапии со всем оборудованием
   3. Возможность амбулаторного ведения пациентов
   4. Реанимационное отделение
   5. Доступ к проведению диагностических исследований: ЭхоКГ, КТ, ядерное сканирование, МРТ, УЗИ, нагрузочные исследования, функциональные пробы легких и лаборатория катетеризации сердца
   6. Доступ к специфическим препаратам для лечения ЛАГ и ХТЭЛГ, имеющимся в стране
3. Специализированные экспертные центры должны иметь объединенную сеть (с критериями направления пациентов, путями направления пациентов и протоколами лечения) с другими стационарами из других областей:
   1. генетики
   2. болезней соединительной ткани
   3. планирования семьи
   4. ЛЭЭ

(e) трансплантации легких

(f) ИБС у взрослых

1. Специализированные экспертные центры должны внедрять программы клинических аудитов на предмет соблюдения рекомендаций и клинических исходов, в которые должны входить анализ выживаемости. При аудитах проводить сравнительные анализы в рамках страны там, где имеется более одного специализированного центра.
2. Специализированные экспертные центры должны принимать участие в совместных клинических исследованиях ЛАГ и ХТЭЛГ с фазами II и III.
3. Специализированные экспертные центры должны доносить информацию о критериях направления пациентов и обо всех аспектах лечения ЛГ другим специалистам в области здравоохранения. В частности, информация должна предоставляться молодым специалистам и младшим коллегам по работе.
4. Специализированные экспертные центры должны принимать участие в создании и обслуживании сети центров по лечению ЛГ внутри своей страны, где есть более одного специализированного центра.
5. Специализированные экспертные центры должны иметь постоянную связь с национальными и/или европейскими ассоциациями пациентов с ЛГ связь с национальными и/или европейскими ассоциациями пациентов с ЛГ.

Рекомендации по лечению легочной гипертензии для специализированных экспертных центрах указаны в *Таблице* [*35*](#_bookmark39).

**Таблица 35. Рекомендации по специализированным экспертным центрам ЛГ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Рекомендации** | **Класс** | **Уровень** |
| Экспертным центрам рекомендовано иметь в составе мультипрофессиональную команду экспертов для совместного обеспечения ухода за пациентом (кардиолог, пульмонолог, медсестра с клинической специализацией, радиолог, специалист по психосоциальной поддержке, компетентный эксперт по вызову) | **I** | **C** |
| Экспертным центрам рекомендовано иметь прямые связи для незамедлительного направления пациента на консультацию к соответствующим специалистам в случае необходимости (таким как специалисты по ЗСТ, служба планирования семьи, специалисты по трансплантации легких, специалисты по ВПС у взрослых) | **I** | **C** |
| Экспертный центр должен наблюдать как минимум 50 пациентов с ЛАГ или ХТЭЛГ и получать как минимум два новых обращения в месяц с подтвержденной ЛАГ или ХТЭЛГ | **IIa** | **C** |
| Экспертный центр должен выполнять как минимум 20 вазореактивных тестирований в год у пациентов с ИЛАГ, ВЛАГ или ЛАГ, ассоциированной с воздействием медикаментов/токсинов | **IIa** | **C** |
| Экспертные центры должны участвовать в совместных клинических исследованиях по ЛАГ, которые включают фазы II и III клинических испытаний | **IIa** | **C** |

Учитывая тот факт, что наибольший опыт ведения пациентов с ЛАГ в РБ накоплен в республиканском научно-практическом центре «Кардиология», по нашему мнению, считаться экспертным центром ЛАГ в РБ может только РНПЦ «Кардиология».

**Литература**

1. Hoeper MM.Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, KhannaD, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension // *Am Coll Cardiol. -*2013.-Vol.62(Suppl). -D42-D50.

2. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G,Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension// J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol.43(Suppl 1.- S5–S12.

3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. – 2007 – Vol.30.- P.104–109.

4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Am J Respir Crit Care Med.- 2006. –Vol. 173.- P.1023–1030.

5. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP,Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol.54(Suppl).- S43–S54.

6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62.- D34–D41.

7. Montani D, Bergot E, Gu¨nther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H,Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C,Perros F, O’Callaghan DS, Jajs X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O,Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. // Circulation.- 2012. –Vol.125.- P.2128–2137.

8. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C,Dromer C, Poubeau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A,Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jaı¨s X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G,Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure// Eur Respir J.- 2012.- Vol.40.- P.1164–1172.

9. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jajs X,Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonaryarterial hypertension in patients treated with interferon // Eur. Respir. J. – 2014. -Vol.44. – P.1627–1634.

10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A,McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessmentof pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009.- Vol. 54(Suppl)- S55–S56.

11. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Clin Chest Med.- 2007.- Vol.28. –P.233–241.

12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G,Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J,Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version2012) // Eur Heart J.- 2012. –Vol.33. –P. 2451–2496.

13. Seeger W, Adir Y, Barbera` JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T,Galie` N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, imonneau G, Wells AU,Vachie´ry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases //J Am Coll Cardiol.- 2013.- P. 62(Suppl).- D109–D116

14. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C,Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R,Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry//Eur Respir J.- 2013.- Vol.41.- P.1292–1301

15. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosisand emphysema: a distinct underrecognised entity // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 26.- P.586–593.

16. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A,Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 40.- P.596–603.

17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism// N Engl J Med.- 2004.- Vol.350.- P.2257–2264.

18. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D’Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B,Lewczuk J, Simkova I, Barbera` JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaıjs X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // Circulation.- 2011.- Vol.124.- P.1973–1981.

19. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62(Suppl).- D13–D21.

20. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F,Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D,Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.351–361.

21. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmuller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonaryveno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension // Nat Genet. -2014.- Vol. 46.- P.65–69.

22. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation.- 2003.-Vol. 108.- P.1839–1844.

23. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2011.- Vol.37.- P.1096–1103.

24. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension // Int J Cardiol.- 2013.- Vol. 167.- P.669–676.

25. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2012.- Vol.141.-P.374–380.

26. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension // Int J Cardiol.- 2013.- Vol.167.- P.2300–2305.

27. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study // Ann Intern Med.- 1987.- Vol. 107.- P.216–223.

28. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph // Radiographics.- 2012.- Vol. 32.- P.1085–1087.

29. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM,Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses // Eur Respir J.- 2013.- Vol.42.- P.1575–1585.

30. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol.- 2003.- Vol.41.- P.1028–1035.

31. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2007.- Vol. 29.-P. 944–950.

32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF,Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur Respir J.- 2005.- Vol.26.- P. 948–968.

33. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension // Respiration.- 2008. – Vol.76.- P.160–167.

34. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jajs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms // Chest.- 2013.- Vol. 143.-P. 47–55.

35. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension // Chest.- 2001.- Vol. 120.- P.894–899.

36. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // J Am Soc Echocardiogr. – 2010.- Vol.23.- P.685–713.

37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, TsangW, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging //Eur Heart J Cardiovasc Imaging.- 2015.- Vol.16.- P. 233–271.

38. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahhas A. 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.- Vol.48.- P.680–684.

39. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.- 2013.- Vol.6.- P.177–181.

40. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. Thorax 2013;68: 677–678

41. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry // Thorax.- 2015.- Vol.70.- P.382–387.

42. Shen Y,Wan C, Tian P, WuY, Li X, Yang T, An J,Wang T, Chen L,Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review // Medicine (Baltimore).- 2014.- Vol. 93.- e256.

43. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease // Chest.- 1998. – Vol.113.- P.1250–1256.

44. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease // Am J Roentgenol.- 2004. Vol. 183.- P.65–70.

45. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2004.- Vol.23.- P.637–648.

46. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital substraction angiography // Eur J Radiol.- Vol. 2008.- Vol.71.- P.49–54.

47. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension //N Engl J Med.- 2001.- Vol.345.- P.1465–1472.

48. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty // Eur Respir J.- 2014.- Vol. 43.- P.1394–1402.

49. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis // Semin Ultrasound CT MR.- 2012.- Vol.33.- P.567–579.

50. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE, Trerotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations // J Vasc Interv Radiol.- 2008.- Vol.19.- P.1582–1588.

51. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension // Eur Respir Rev.- 2013.- Vol.22.- P.526–534.

52. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. 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.- Vol.14.-P.40–50.

53. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry// JACC Cardiovasc Imaging.- 2013.-Vol. 6.- P.1036–1047.

54. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension //Eur Radiol.- 2003.- Vol.13.- P.2365–2371.

55. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent // Lancet .-1999.- Vol.353.- P.1579–1583.

56. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaı¨s X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers // J Am Coll Cardiol.- 2006.- Vol.48.- P.2546–2552.

57. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians’ assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension// Mayo Clin Proc.- 2009.- Vol. 84.- P. 586–592.

58. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 39.- P.589–596.

59. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) // Circulation.- 2010. – Vol.22.- P. 164–172.

60. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2005.- Vol. 25.- P.244–249.

61. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2011.- Vol.139.- P.1299–1309.

62. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension // Circ Cardiovasc Imaging.- 2013.- Vol. 6.- P.711–721.

63. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study // J Am Soc Echocardiogr.- 2010.- Vol. 23.- P. 943–953.

64. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2014.- Vol. 64.-P. 41–51.

65. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D’Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension //Circulation.- 2013.- Vol.128.- P. 2005–2015.

66. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension //Eur Radiol.- 2012.- Vol. 22.- P. 695–702.

67. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Circ Cardiovasc Imaging.- 2014.- Vol.7.- P. 100–106.

68. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D’Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials // J Am Coll Cardiol. – 2012.- Vol. 60.- P.1192–1201.

69. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials// Circulation.- 2012.- Vol.126.- P.349–356.

70. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2013.- Vol.143.- P. 315–323.

71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ,Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension // Circulation.- 2001.- Vol.104.- P.429–435.

72. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension// Chest.- 2005. –Vol. 128.- P.2355–2362.

73. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H,Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoeper MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Heart J.- 2010.- Vol. 31.- P.2291–2300.

74. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol. 53.- P.1211–1218.

75. Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2002.- Vol. 165.- P.534–539.

76. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2008.- Vol.178.- P.534–541.

77. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoeper MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension //Chest.- 2011.- Vol. 139.- P.1010–1017.

78. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension // Chest.- 2007.- Vol. 131.- P. 402-409.

79. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2008.- Vol. 32.- P.503–512.

80. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2005.- Vol. 26.- P.858–863.

81. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62(Suppl).- D73–D81.

82. Galie` N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // Eur Heart J.- 2009.- Vol.30.- P.394–403.

83. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis // Cardiology.- 2011.-Vol.120.- P.157–165.

84. Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol. 62(Suppl).- D1–D3.

85. Galie` N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, KlepetkoW, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol. 62(Suppl).-D60–D72.

86. Lowe B, Grafe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, HerzogW, BorstMM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. Psychosom Med 2004;66: 831–836.

87. Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society // Eur Heart J.- 2009.- Vol.30.- P.2493–2537.

88. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension // Circulation.- 2006.- Vol. 114.- P.1482–1489.

89. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van ’t Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, Grotjohan HP, Twisk JWR, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2009.- Vol. 34.- P. 669–675.

90. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension// Respiration.- 2011.- Vol.81.- P. 394–401.

91. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2012.- Vol.40.- P. 84–92.

92. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension // Respir Med 2013.- Vol. 107.- P. 778–784.

93. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J, Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension // Chest.- 2013.- Vol. 143.-P. 333–343.

94. Jaıs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 40.- P. 881–885.

95. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, de Boisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience // Chest.- 2013.- Vol. 143.- P. 1330–1336.

96. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension // J Fam Plann Reprod Health Care.- 2006.- Vol. 32.- P.75–81.

97. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy// Obstet Gynecol.- 2005.- Vol.106.- P.1206–1210.

98. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jaıs X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases// Anesthesiology.- 2005.-Vol.102.- P.1133–1137.

99. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera` JA, Hassoun PM, Halank M, Jaı¨s X, Nickel N, Hoeper MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey// Eur Respir J.- 2013.- Vol.41.- P.1302–1307.

100. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryftenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients’ and carers’ lives // Eur Respir .- 2013.- Vol.22.- P.535–542.

101. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease// Am Rev Respir Dis.- 1985.- Vol.131.- P. 493–498.

102. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis //Circulation.- 1984.- Vol.70.- P.580–587.

103. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Gru¨nig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) // Circulation.- 2014.-Vol.129.- P. 57–65.

104. Galie` N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan // Eur Heart J.- 2014 .- Vol. 35.- P.10.

105. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) //Am J Respir Crit Care Med.- 2014.- Vol.189.- A2464.

106. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001;111: 577.

107. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // Chest.- 1998.- Vol.114.- P. 787.

108. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S,Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386–1391.

109. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension // Rheumatology (Oxford) .- 2014.- Vol. 53.- P.285–292.

110. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, RamplingMW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease // J Am Coll Cardiol.- 2006.- Vol.48.- P.356–365.

111. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol 2011;58:300–309.

112. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients // Eur Heart J.- 2011.- Vol. 32.- P.2790–2799.

113. Galie´ N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995;75: 55A–62A.

114. Galie´ N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // Cardiovasc Res.- 2004.- Vol. 61.- P. 227–237.

115. Galie´ N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005;46:529–535.

116. Galie´ N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 // Circulation.- 2008.- Vol. 117.- P.3010–3019.

117. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001;358:1119–1123.

118. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie` N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2002.- Vol.346.- P. 896–903.

119. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // Eur Respir J.- 2004.- Vol. 24.- P.353–359.

120. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial //Lancet 2008.- Vol.371.- P.2093–2100.

121. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // Circulation.- 2006.- Vol. 114.- P.48–54.

122. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.809–818.

123. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of hosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 105–113.

124. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie` N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells // Basic Res Cardiol.- 2005.- Vol. 100.- P. 131–138.

125. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study //J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol. 44.- P.1488–1496.

126. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2005.- Vol. 353.- P. 2148–2157.

127. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study // J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol.43.- P.1149–1153.

128. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Eur Heart J 2010;31:1124–1131.

129. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension // Am Heart J.- 2006.- Vol.151.- 851.e1– 851.e5.

130. Simonneau G, Rubin L, Galie` N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // Ann Intern Med.- 2008.- Vol. 149.- P.521–530.

131. Galie` N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation.- 2009.- Vol. 119.- P.2894–2903.

132. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie` N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1723–1729.

133. Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.330–340.

134. Galie` N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. Eur Respir J 2015;45: 1314–1322.

135. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo controlled trial //J Am Coll Cardiol.- 2002.- Vol. 39.- P. 1496–1502.

136. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2003.- Vol.41.- P. 2119–2125.

137. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial // Ann Intern Med.- 1990. –Vol.112.- P.485–491.

138. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension // N Engl J Med.- 1996.- Vol.334.- P. 296–302.

139. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial // Ann Intern Med.- 2000.- Vol.132.- P. 425–434.

140. Cabrol S, Souza R, Jaı¨s X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J Heart Lung Transplant.- 2007.- Vol.26.- P. 357–362.

141. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2006.- Vol.174.- P.1257–1263.

142. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2006.- Vol.4.- P. 691–694.

143. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1998;80: 151–155.

144. Simonneau G, Barst RJ, Galie` N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, иFrost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165: 800–804.

145. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial // J Heart Lung Transplant.- 2010.- Vol. 29.- P.137–149.

146. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial // Chest.- 2006.- Vol. 129.- P. 683–688.

147. Sitbon O, Manes A, Jaı¨s X, Pallazini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie` N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension //J Cardiovasc Pharmacol.- 2007.- Vol. 49.- P.1–5.

148. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, Hoeper M, Lang I, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Stefani M, Tapson V, Galie` N. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study // J Am Coll Cardiol.- 2015.- Vol.65(Suppl A).- P.A380.

149. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses // Eur Heart J.- 2010.- Vol.31.- P. 2080–2086.

150. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martı´nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go´mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment // J Am Coll Cardiol.- 1998.- Vol.32.- P. 297–304.

151. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension // Chest.- 2007.- Vol.131.- P. 977–983.

152. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension // ASAIO J.- 2014.- Vol.60.- P.129–133.

153. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S,Warnecke G, Kuhn C, Haverich A,Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation //Am J Transplant.- 2010.- Vol.10.- P. 2173–2178.

154. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation // J Heart Lung Transplant.- 2011.- Vol.30.- P. 997–1002.

155. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report—2006 // J Heart Lung Transplant.- 2006.- Vol.25.- P. 880–892.

156. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension // Ann Thorac Surg.- 2008.- Vol.86.- P. 1116–1122.

157. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Dartevelle P. Long-term outcome of double-lung and heart2lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients //Eur J Cardiothorac Surg.- 2010.- Vol.38.- P.277–284.

158. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG,Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience // J Thorac Cardiovasc Surg.- 2012.- Vol. 143.- P. 910–918.

159. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report— 2012 // J Heart Lung Transplant.- 2012.- Vol. 31.- P.1073–1086.

160. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De LaMorena M, Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience // J Thorac Cardiovasc Surg.- 2005.- Vol. 129.- P. 661–669.

161. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J 2007;153: 127–132.

162. Hoeper MM, Galie` N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C,Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2002.- Vol.165.- P. 341–344.

163. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension //Int J Cardiol.- 2011.- Vol.149.- P>279–280.

164. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2011.- Vol. 139.- P.690–693.

165. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorczyk F, Burakowski J, Wieteska M, Oniszh K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension // Chest.- 2012.- Vol.142.-P. 1406–1416.

166. Russo V, Zompatori M, Galie` N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. Heart 2012;98 :265–266.

167. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension // Respiratory Care.- 2013.- Vol. 58.- P. 1246–1254.

168. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization // Catheter Cardiovasc Interv.- 2010.- Vol.76.- P.543–550.

169. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension // Circulation.- 2012.- Vol.125.- P.113–122.

170. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003;73: 372–382.

171. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2005.- Vol.46.- P.697–704.

172. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BKS, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension //Circulation.- 2012.- Vol.125.- P.324–334.

173. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. Pediatr Cardiol 2012;33: 683–688.

174. Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol. 53.- P.733–740.

175. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggar R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension //Arthritis Rheum.- 2013.- Vol.65.- P. 3194–3201.

176. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension // Presse Med.- 2014.- Vol.43.- P. e293–e304.

177. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study // Ann Rheum Dis.- 2014.- Vol.73.- P. 1340–1349.

178. Hao YJ, Jiang X, ZhouW,Wang Y, Gao L,Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. Eur Respir J 2014;44:963–972.

179. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials //Ann Rheum Dis.- 2008.- Vol.67.- P. 808–814.

180. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // Lancet.- 2004.- Vol.363.- P.1461–1468.

181. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2007.- Vol. 30.- P. 1096–1102.

182. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoeper MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension // J Gastroenterol.- 2011.- Vol.49.- P.1258–1262.

183. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, SeegerW, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension //Eur Respir J.- 2006.- Vol.28.- P. 563–567.

184. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation // Am J Transplant.- 2013.-Vol.13.- P. 2395–2401.

185. Montani D, Achouh L, Dorfmuller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jaı¨s X, Dartevelle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology //Medicine (Baltimore).- 2008.- Vol.87.- P. 220–233.

186. Montani D, Jaı¨s X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Dartevelle P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease // Eur Respir J.- 2009.- Vol.34.- P. 1348–1356.

187. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // J Heart Lung Transplant.- 2012.- Vol.31.- P. 913–933.

188. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension // Chest.- 2009.- Vol.136.- P. 31–36.

189. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J.- 2012.- Vol.33.- P. 1787–1847.

190. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Heart Fail Clin.- 2012.- Vol.8.- P. 447–459.

.

**Литература**

1. Hoeper MM.Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, KhannaD, Kurzyna M, Langleben D, Manes A, Satoh T, Torres F, Wilkins MR, Badesch DB. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension // *Am Coll Cardiol. -*2013.-Vol.62(Suppl). -D42-D50.

2. Simonneau G, Galie` N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G,Gibbs S, Lebrec D, Speich R, Beghetti M. Clinical classification of pulmonary hypertension// J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol.43(Suppl 1.- S5–S12.

3. Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J. – 2007 – Vol.30.- P.104–109.

4. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Hachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // Am J Respir Crit Care Med.- 2006. –Vol. 173.- P.1023–1030.

5. Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP,Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol.54(Suppl).- S43–S54.

6. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62.- D34–D41.

7. Montani D, Bergot E, Gu¨nther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H,Canuet M, Pison C, Macro M, Poubeau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C,Perros F, O’Callaghan DS, Jajs X, Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O,Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. // Circulation.- 2012. –Vol.125.- P.2128–2137.

8. Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon I, Prevot G, Pison C,Dromer C, Poubeau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A,Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jaı¨s X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G,Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure// Eur Respir J.- 2012.- Vol.40.- P.1164–1172.

9. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jajs X,Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonaryarterial hypertension in patients treated with interferon // Eur. Respir. J. – 2014. -Vol.44. – P.1627–1634.

10. Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoeper M, Loyd J, Manes A,McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessmentof pulmonary arterial hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009.- Vol. 54(Suppl)- S55–S56.

11. Oudiz RJ. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Clin Chest Med.- 2007.- Vol.28. –P.233–241.

12. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Baron-Esquivias G,Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Iung B, Lancellotti P, Pierard L, Price S, Schafers HJ, Schuler G, Stepinska J,Swedberg K, Takkenberg J, Von Oppell UO, Windecker S, Zamorano JL, Zembala M. Guidelines on the management of valvular heart disease (version2012) // Eur Heart J.- 2012. –Vol.33. –P. 2451–2496.

13. Seeger W, Adir Y, Barbera` JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V, De Marco T,Galie` N, Ghio S, Gibbs S, Martinez FJ, Semigran MJ, imonneau G, Wells AU,Vachie´ry JL. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases //J Am Coll Cardiol.- 2013.- P. 62(Suppl).- D109–D116

14. Hurdman J, Condliffe R, Elliot CA, Swift A, Rajaram S, Davies C, Hill C,Hamilton N, Armstrong IJ, Billings C, Pollard L, Wild JM, Lawrie A, Lawson R,Sabroe I, Kiely DG. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry//Eur Respir J.- 2013.- Vol.41.- P.1292–1301

15. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosisand emphysema: a distinct underrecognised entity // Eur Respir J. – 2005. – Vol. 26.- P.586–593.

16. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A,Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 40.- P.596–603.

17. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism// N Engl J Med.- 2004.- Vol.350.- P.2257–2264.

18. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D’Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B,Lewczuk J, Simkova I, Barbera` JA, de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jaıjs X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry // Circulation.- 2011.- Vol.124.- P.1973–1981.

19. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62(Suppl).- D13–D21.

20. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F,Germain M, Tregouet DA, Borczuk A, Rosenzweig EB, Girerd B, Montani D,Humbert M, Loyd JE, Kass RS, Chung WK. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.351–361.

21. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, Chelghoum N, Coulet F, Bonnet D, Dorfmuller P, Fadel E, Sitbon O, Simonneau G, Tregouet DA, Humbert M, Soubrier F. EIF2AK4 mutations cause pulmonaryveno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension // Nat Genet. -2014.- Vol. 46.- P.65–69.

22. Eddahibi S, Chaouat A, Morrell N, Fadel E, Fuhrman C, Bugnet AS, Dartevelle P, Housset B, Hamon M, Weitzenblum E, Adnot S. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease // Circulation.- 2003.-Vol. 108.- P.1839–1844.

23. Bonderman D, Wexberg P, Martischnig AM, Heinzl H, Lang MB, Sadushi R, Skoro-Sajer N, Lang IM. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2011.- Vol.37.- P.1096–1103.

24. Rich JD, Thenappan T, Freed B, Patel AR, Thisted RA, Childers R, Archer SL. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension // Int J Cardiol.- 2013.- Vol. 167.- P.669–676.

25. Sun PY, Jiang X, Gomberg-Maitland M, Zhao QH, He J, Yuan P, Zhang R, Jing ZC. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2012.- Vol.141.-P.374–380.

26. Olsson KM, Nickel NP, Tongers J, Hoeper MM. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension // Int J Cardiol.- 2013.- Vol.167.- P.2300–2305.

27. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study // Ann Intern Med.- 1987.- Vol. 107.- P.216–223.

28. Milne EN. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph // Radiographics.- 2012.- Vol. 32.- P.1085–1087.

29. Trip P, Nossent EJ, de Man FS, van den Berk IA, Boonstra A, Groepenhoff H, Leter EM,Westerhof N, Grunberg K, Bogaard HJ, Vonk-Noordegraaf A. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses // Eur Respir J.- 2013.- Vol.42.- P.1575–1585.

30. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol.- 2003.- Vol.41.- P.1028–1035.

31. Hoeper MM, Pletz MW, Golpon H, Welte T. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2007.- Vol. 29.-P. 944–950.

32. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF,Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests // Eur Respir J.- 2005.- Vol.26.- P. 948–968.

33. Holverda S, Bogaard HJ, Groepenhoff H, Postmus PE, Boonstra A, Vonk-Noordegraaf A. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension // Respiration.- 2008. – Vol.76.- P.160–167.

34. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jajs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms // Chest.- 2013.- Vol. 143.-P. 47–55.

35. Rafanan AL, Golish JA, Dinner DS, Hague LK, Arroliga AC. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension // Chest.- 2001.- Vol. 120.- P.894–899.

36. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, Solomon SD, Louie EK, Schiller NB. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography // J Am Soc Echocardiogr. – 2010.- Vol.23.- P.685–713.

37. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, TsangW, Voigt JU. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging //Eur Heart J Cardiovasc Imaging.- 2015.- Vol.16.- P. 233–271.

38. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, AL-Nahhas A. 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.- Vol.48.- P.680–684.

39. Meng JJ, Zhang LJ, Wang Q, Fang W, Dai HJ, Yan J, Wang T, Yao ZM, He J, Li M, Mi HZ, Jiao J, Zheng YM. A comparison of ventilation/perfusion single photon emission CT and CT pulmonary angiography for diagnosis of pulmonary embolism // Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi.- 2013.- Vol.6.- P.177–181.

40. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, Hurdman J, Marshall H, Lorenz E, Capener D, Davies C, Hill C, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. Thorax 2013;68: 677–678

41. Rajaram S, Swift AJ, Condliffe R, Johns C, Elliot CA, Hill C, Davies C, Hurdman J, Sabroe I, Wild JM, Kiely DG. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry // Thorax.- 2015.- Vol.70.- P.382–387.

42. Shen Y,Wan C, Tian P, WuY, Li X, Yang T, An J,Wang T, Chen L,Wen F. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review // Medicine (Baltimore).- 2014.- Vol. 93.- e256.

43. Tan RT, Kuzo R, Goodman LR, Siegel R, Haasler GB, Presberg KW. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease // Chest.- 1998. – Vol.113.- P.1250–1256.

44. Resten A, Maitre S, Humbert M, Rabiller A, Sitbon O, Capron F, Simonneau G, Musset D. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease // Am J Roentgenol.- 2004. Vol. 183.- P.65–70.

45. Dartevelle P, Fadel E, Mussot S, Chapelier A, Herve P, de Perrot M, Cerrina J, Ladurie FL, Lehouerou D, Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2004.- Vol.23.- P.637–648.

46. Reichelt A, Hoeper MM, Galanski M, Keberle M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital substraction angiography // Eur J Radiol.- Vol. 2008.- Vol.71.- P.49–54.

47. Fedullo PF, Auger WR, Kerr KM, Rubin LJ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension //N Engl J Med.- 2001.- Vol.345.- P.1465–1472.

48. Fukui S, Ogo T, Morita Y, Tsuji A, Tateishi E, Ozaki K, Sanda Y, Fukuda T, Yasuda S, Ogawa H, Nakanishi N. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty // Eur Respir J.- 2014.- Vol. 43.- P.1394–1402.

49. Castaner E, Alguersuari A, Andreu M, Gallardo X, Spinu C, Mata JM. Imaging findings in pulmonary vasculitis // Semin Ultrasound CT MR.- 2012.- Vol.33.- P.567–579.

50. Nawaz A, Litt HI, Stavropoulos SW, Charagundla SR, Shlansky-Goldberg RD, Freiman DB, Chittams J, Pyeritz RE, Trerotola SO. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations // J Vasc Interv Radiol.- 2008.- Vol.19.- P.1582–1588.

51. Peacock AJ, Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension // Eur Respir Rev.- 2013.- Vol.22.- P.526–534.

52. Swift AJ, Rajaram S, Condliffe R, Capener D, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. 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.- Vol.14.-P.40–50.

53. Swift AJ, Rajaram S, Hurdman J, Hill C, Davies C, Sproson TW, Morton AC, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry// JACC Cardiovasc Imaging.- 2013.-Vol. 6.- P.1036–1047.

54. Ley S, Kauczor HU, Heussel CP, Kramm T, Mayer E, Thelen M, Kreitner KF. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension //Eur Radiol.- 2003.- Vol.13.- P.2365–2371.

55. Albrecht T, Blomley MJ, Cosgrove DO, Taylor-Robinson SD, Jayaram V, Eckersley R, Urbank A, Butler-Barnes J, Patel N. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent // Lancet .-1999.- Vol.353.- P.1579–1583.

56. Hoeper MM, Lee SH, Voswinckel R, Palazzini M, Jaı¨s X, Marinelli A, Barst RJ, Ghofrani HA, Jing ZC, Opitz C, Seyfarth HJ, Halank M, McLaughlin V, Oudiz RJ, Ewert R, Wilkens H, Kluge S, Bremer HC, Baroke E, Rubin LJ. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers // J Am Coll Cardiol.- 2006.- Vol.48.- P.2546–2552.

57. Taichman DB, McGoon MD, Harhay MO, Archer-Chicko C, Sager JS, Murugappan M, Chakinali MM, Palevsky HI, Gallop R. Wide variation in clinicians’ assessment of New York Heart Association/World Health Organization functional class in patients with pulmonary arterial hypertension// Mayo Clin Proc.- 2009.- Vol. 84.- P. 586–592.

58. Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoeper MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 39.- P.589–596.

59. Benza RL, Miller DP, Gomberg-Maitland M, Frantz RP, Foreman AJ, Coffey CS, Frost A, Barst RJ, Badesch DB, Elliott CG, Liou TG, McGoon MD. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension: insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL) // Circulation.- 2010. – Vol.22.- P. 164–172.

60. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ, Black C, Galie` N, Rainisio M, Simonneau G, Rubin LJ. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2005.- Vol. 25.- P.244–249.

61. Sachdev A, Villarraga HR, Frantz RP, McGoon MD, Hsiao JF, Maalouf JF, Ammash NM, McCully RB, Miller FA, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2011.- Vol.139.- P.1299–1309.

62. Fine NM, Chen L, Bastiansen PM, Frantz RP, Pellikka PA, Oh JK, Kane GC. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension // Circ Cardiovasc Imaging.- 2013.- Vol. 6.- P.711–721.

63. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: a meta-analysis study // J Am Soc Echocardiogr.- 2010.- Vol. 23.- P. 943–953.

64. Smith BC, Dobson G, Dawson D, Charalampopoulos A, Grapsa J, Nihoyannopoulos P. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2014.- Vol. 64.-P. 41–51.

65. Grunig E, Tiede H, Enyimayew EO, Ehlken N, Seyfarth HJ, Bossone E, D’Andrea A, Naeije R, Olschewski H, Ulrich S, Nagel C, Halank M, Fischer C. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension //Circulation.- 2013.- Vol.128.- P. 2005–2015.

66. Swift AJ, Rajaram S, Marshall H, Condliffe R, Capener D, Hill C, Davies C, Hurdman J, Elliot CA, Wild JM, Kiely DG. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension //Eur Radiol.- 2012.- Vol. 22.- P. 695–702.

67. Swift AJ, Rajaram S, Campbell MJ, Hurdman J, Thomas S, Capener D, Elliot C, Condliffe R, Wild JM, Kiely DG. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Circ Cardiovasc Imaging.- 2014.- Vol.7.- P. 100–106.

68. Savarese G, Paolillo S, Costanzo P, D’Amore C, Cecere M, Losco T, Musella F, Gargiulo P, Marciano C, Perrone-Filardi P. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials // J Am Coll Cardiol. – 2012.- Vol. 60.- P.1192–1201.

69. Gabler NB, French B, Strom BL, Palevsky HI, Taichman DB, Kawut SM, Halpern SD. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials// Circulation.- 2012.- Vol.126.- P.349–356.

70. Fritz JS, Blair C, Oudiz RJ, Dufton C, Olschewski H, Despain D, Gillies H, Kawut SM. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2013.- Vol.143.- P. 315–323.

71. Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ,Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension // Circulation.- 2001.- Vol.104.- P.429–435.

72. Kawut SM, Horn EM, Berekashvili KK, Widlitz AC, Rosenzweig EB, Barst RJ. Von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension// Chest.- 2005. –Vol. 128.- P.2355–2362.

73. Kumpers P, Nickel N, Lukasz A, Golpon H,Westerkamp V, Olsson KM, Jonigk D, Maegel L, Bockmeyer CL, David S, Hoeper MM. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Heart J.- 2010.- Vol. 31.- P.2291–2300.

74. Quarck R, Nawrot T, Meyns B, Delcroix M. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol. 53.- P.1211–1218.

75. Dorfmuller P, Zarka V, Durand-Gasselin I, Monti G, Balabanian K, Garcia G, Capron F, Coulomb-Lhermine A, Marfaing-Koka A, Simonneau G, Emilie D, Humbert M. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2002.- Vol. 165.- P.534–539.

76. Nickel N, Kempf T, Tapken H, Tongers J, Laenger F, Lehmann U, Golpon H, Olsson K, Wilkins MR, Gibbs JS, Hoeper MM, Wollert KC. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2008.- Vol.178.- P.534–541.

77. Lorenzen JM, Nickel N, Kramer R, Golpon H, Westerkamp V, Olsson KM, Haller H, Hoeper MM. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension //Chest.- 2011.- Vol. 139.- P.1010–1017.

78. Leuchte HH, El NM, Tuerpe JC, Hartmann B, Baumgartner RA, Vogeser M, Muehling O, Behr J. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension // Chest.- 2007.- Vol. 131.- P. 402-409.

79. Warwick G, Thomas PS, Yates DH. Biomarkers in pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2008.- Vol. 32.- P.503–512.

80. Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, Welte T, Niedermeyer J. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2005.- Vol. 26.- P.858–863.

81. McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, Leuchte HH, Mathier MA, Mehta S, Palazzini M, Park MH, Tapson VF, Sitbon O. Treatment goals of pulmonary hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol.62(Suppl).- D73–D81.

82. Galie` N, Manes A, Negro L, Palazzini M, Bacchi Reggiani ML, Branzi A. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension // Eur Heart J.- 2009.- Vol.30.- P.394–403.

83. Bai Y, Sun L, Hu S, Wei Y. Combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis // Cardiology.- 2011.-Vol.120.- P.157–165.

84. Galie` N, Simonneau G. The Fifth World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol. 62(Suppl).- D1–D3.

85. Galie` N, Corris P, Frost A, Girgis R, Granton J, Jing ZC, KlepetkoW, McGoon M, McLaughlin VV, Preston RJ, Rubin LJ, Sandoval J, Seeger W, Keogh AM. Updated treatment algorithm of pulmonary hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2013.- Vol. 62(Suppl).-D60–D72.

86. Lowe B, Grafe K, Ufer C, Kroenke K, Grunig E, HerzogW, BorstMM. Anxiety and depression in patients with pulmonary hypertension. Psychosom Med 2004;66: 831–836.

87. Galie` N, Hoeper M, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, Beghetti M, Corris P, Gaine S, Gibbs JS, Gomez-Sanchez MA, Klepetko W, Joendeau G, Opitz C, Peacock A, Rubin L, Zellweger M, Simonneau G. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and of the European Respiratory Society // Eur Heart J.- 2009.- Vol.30.- P.2493–2537.

88. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher S, Ghofrani S, Hoeper MM, Halank M, Meyer FJ, Karger G, Buss J, Juenger J, Holzapfel N, Opitz C, Winkler J, Herth FF, Wilkens H, Katus HA, Olschewski H, Grunig E. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension // Circulation.- 2006.- Vol. 114.- P.1482–1489.

89. de Man FS, Handoko ML, Groepenhoff H, van ’t Hul AJ, Abbink J, Koppers RJH, Grotjohan HP, Twisk JWR, Bogaard HJ, Boonstra A, Postmus PE, Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Effects of exercise training in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2009.- Vol. 34.- P. 669–675.

90. Grunig E, Ehlken N, Ghofrani A, Staehler G, Meyer FJ, Juenger J, Opitz CF, Klose H, Wilkens H, Rosenkranz S, Olschewski H, Halank M. Effect of exercise and respiratory training on clinical progression and survival in patients with severe chronic pulmonary hypertension// Respiration.- 2011.- Vol.81.- P. 394–401.

91. Grunig E, Lichtblau M, Ehlken N, Ghofrani HA, Reichenberger F, Staehler G, Halank M, Fischer C, Seyfarth HJ, Klose H, Meyer A, Sorichter S, Wilkens H, Rosenkranz S, Opitz C, Leuchte H, Karger G, Speich R, Nagel C. Safety and efficacy of exercise training in various forms of pulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2012.- Vol.40.- P. 84–92.

92. Weinstein AA, Chin LMK, Keyser RE, Kennedy M, Nathan SD, Woolstenhulme JG, Connors G, Chan L. Effect of aerobic exercise training on fatigue and physical activity in patients with pulmonary arterial hypertension // Respir Med 2013.- Vol. 107.- P. 778–784.

93. Chan L, Chin LM, Kennedy M, Woolstenhulme JG, Nathan SD, Weinstein AA, Connors G, Weir NA, Drinkard B, Lamberti J, Keyser RE. Benefits of intensive treadmill exercise training on cardiorespiratory function and quality of life in patients with pulmonary hypertension // Chest.- 2013.- Vol. 143.-P. 333–343.

94. Jaıs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, Vizza CD, Macdonald P, Humbert M, Hoeper MM. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era // Eur Respir J.- 2012.- Vol. 40.- P. 881–885.

95. Duarte AG, Thomas S, Safdar Z, Torres F, Pacheco LD, Feldman J, de Boisblanc B. Management of pulmonary arterial hypertension during pregnancy: a retrospective, multicenter experience // Chest.- 2013.- Vol. 143.- P. 1330–1336.

96. Thorne S, Nelson-Piercy C, MacGregor AJ, Gibbs S, Crowhurst J, Panay N, Rosenthal E, Walker F, Williams D, de Swiet M, Guillebaud J. Pregnancy and contraception in heart disease and pulmonary arterial hypertension // J Fam Plann Reprod Health Care.- 2006.- Vol. 32.- P.75–81.

97. Bendayan D, Hod M, Oron G, Sagie A, Eidelman L, Shitrit D, Kramer MR. Pregnancy outcome in patients with pulmonary arterial hypertension receiving prostacyclin therapy// Obstet Gynecol.- 2005.- Vol.106.- P.1206–1210.

98. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, Jaıs X, Humbert M, Audibert F, Frydman R, Simonneau G, Benhamou D. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases// Anesthesiology.- 2005.-Vol.102.- P.1133–1137.

99. Meyer S, McLaughlin VV, Seyfarth HJ, Bull TM, Vizza CD, Gomberg-Maitland M, Preston IR, Barbera` JA, Hassoun PM, Halank M, Jaı¨s X, Nickel N, Hoeper MM, Humbert M. Outcomes of noncardiac, nonobstetric surgery in patients with PAH: an international prospective survey// Eur Respir J.- 2013.- Vol.41.- P.1302–1307.

100. Guillevin L, Armstrong I, Aldrighetti R, Howard LS, Ryftenius H, Fischer A, Lombardi S, Studer S, Ferrari P. Understanding the impact of pulmonary arterial hypertension on patients’ and carers’ lives // Eur Respir .- 2013.- Vol.22.- P.535–542.

101. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, Mammosser M, Pelletier A. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease// Am Rev Respir Dis.- 1985.- Vol.131.- P. 493–498.

102. Fuster V, Steele PM, Edwards WD, Gersh BJ, McGoon MD, Frye RL. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis //Circulation.- 1984.- Vol.70.- P.580–587.

103. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, Tiede H, Huscher D, Speich R, Gru¨nig E, Staehler G, Rosenkranz S, Halank M, Held M, Lange TJ, Behr J, Klose H, Claussen M, Ewert R, Opitz CF, Vizza CD, Scelsi L, Vonk-Noordegraaf A, Kaemmerer H, Gibbs JS, Coghlan G, Pepke-Zaba J, Schulz U, Gorenflo M, Pittrow D, Hoeper MM. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERA) // Circulation.- 2014.-Vol.129.- P. 57–65.

104. Galie` N, Delcroix M, Ghofrani A, Jansa P, Minai OA, Perchenet L, Rubin LJ, Sastry BKS, Torbicki A, Simonneau G. Anticoagulant therapy does not influence long-term outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH): insights from the randomised controlled SERAPHIN trial of macitentan // Eur Heart J.- 2014 .- Vol. 35.- P.10.

105. Preston RJ, Roberts KE, Miller DP, Hill NS, Farber HW. Effect of warfarin treatment on survival of patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in the Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management (REVEAL) //Am J Respir Crit Care Med.- 2014.- Vol.189.- A2464.

106. Cohn JN. Optimal diuretic therapy for heart failure. Am J Med 2001;111: 577.

107. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, Osimani D, Judd D, Genthner D, McLaughlin V, Francis G. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension // Chest.- 1998.- Vol.114.- P. 787.

108. Ruiter G, Lankhorst S, Boonstra A, Postmus PE, Zweegman S,Westerhof N, Van Der Laarse WJ, Vonk-Noordegraaf A. Iron deficiency is common in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Eur Respir J 2011;37:1386–1391.

109. Ruiter G, Lanser IJ, de Man FS, Van Der Laarse WJ, Wharton J, Wilkins MR, Howard LS, Vonk-Noordegraaf A, Voskuyl AE. Iron deficiency in systemic sclerosis patients with and without pulmonary hypertension // Rheumatology (Oxford) .- 2014.- Vol. 53.- P.285–292.

110. Broberg CS, Bax BE, Okonko DO, RamplingMW, Bayne S, Harries C, Davidson SJ, Uebing A, Khan AA, Thein S, Gibbs JS, Burman J, Gatzoulis MA. Blood viscosity and its relationship to iron deficiency, symptoms, and exercise capacity in adults with cyanotic congenital heart disease // J Am Coll Cardiol.- 2006.- Vol.48.- P.356–365.

111. Rhodes CJ, Howard LS, Busbridge M, Ashby D, Kondili E, Gibbs JS, Wharton J, Wilkins MR. Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcomes, and mechanistic insights. J Am Coll Cardiol 2011;58:300–309.

112. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A, De BJ, De PM, Naeije R, Vachiery JL, Paelinck B, Morissens M, BudtsW. Iron deficiency is associated with adverse outcome in Eisenmenger patients // Eur Heart J.- 2011.- Vol. 32.- P.2790–2799.

113. Galie´ N, Ussia G, Passarelli P, Parlangeli R, Branzi A, Magnani B. Role of pharmacologic tests in the treatment of primary pulmonary hypertension. Am J Cardiol 1995;75: 55A–62A.

114. Galie´ N, Manes A, Branzi A. The endothelin system in pulmonary arterial hypertension // Cardiovasc Res.- 2004.- Vol. 61.- P. 227–237.

115. Galie´ N, Badesch BD, Oudiz R, Simonneau G, McGoon M, Keogh A, Frost A, Zwicke D, Naeije R, Shapiro RS, Olschewski H, Rubin L. Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol 2005;46:529–535.

116. Galie´ N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani HA, Badesch DB, McGoon MD, McLaughlin VV, Roecker EB, Gerber MJ, Dufton C, Wiens BL, Rubin LJ. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, doubleblind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2 // Circulation.- 2008.- Vol. 117.- P.3010–3019.

117. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 2001;358:1119–1123.

118. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie` N, Black CM, Keogh A, Pulido T, Frost A, Roux S, Leconte I, Landzberg M, Simonneau G. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2002.- Vol.346.- P. 896–903.

119. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie` N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2 // Eur Respir J.- 2004.- Vol. 24.- P.353–359.

120. Galie` N, Rubin LJ, Hoeper M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer GMB, Chiossi E, Kusic-Pajic A, Simonneau G. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomized controlled trial //Lancet 2008.- Vol.371.- P.2093–2100.

121. Galie` N, Beghetti M, Gatzoulis MA, Granton J, Berger RMF, Lauer A, Chiossi E, Landzberg M. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study // Circulation.- 2006.- Vol. 114.- P.48–54.

122. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie` N, Ghofrani HA, Jansa P, Jing ZC, Le Brun FO, Mehta S, Mittelholzer CM, Perchenet L, Sastry BKS, Sitbon O, Souza R, Torbicki A, Zeng X, Rubin LJ, Simonneau G. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.809–818.

123. Wharton J, Strange JW, Moller GMO, Growcott EJ, Ren X, Franklyn AP, Phillips SC, Wilkins MR. Antiproliferative effects of hosphodiesterase type 5 inhibition in human pulmonary artery cells. Am J Respir Crit Care Med 2005;172: 105–113.

124. Tantini B, Manes A, Fiumana E, Pignatti C, Guarnieri G, Zannoli R, Branzi A, Galie` N. Antiproliferative effect of sildenafil on human pulmonary artery smooth muscle cells // Basic Res Cardiol.- 2005.- Vol. 100.- P. 131–138.

125. Ghofrani HA, Voswinckel R, Reichenberger F, Olschewski H, Haredza P, Karadas B, Schermuly RT, Weissmann N, Seeger W, Grimminger F. Differences in hemodynamic and oxygenation responses to three different phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized prospective study //J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol. 44.- P.1488–1496.

126. Galie` N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, Fleming T, Parpia T, Burgess G, Branzi A, Grimminger F, Kurzyna M, Simonneau G, the Sildenafil Use in Pulmonary Arterial Hypertension (SUPER) Study Group. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2005.- Vol. 353.- P. 2148–2157.

127. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension: a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study // J Am Coll Cardiol.- 2004.- Vol.43.- P.1149–1153.

128. Iversen K, Jensen AS, Jensen TV, Vejlstrup NG, Søndergaard L. Combination therapy with bosentan and sildenafil in Eisenmenger syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blinded trial. Eur Heart J 2010;31:1124–1131.

129. Singh T, Rohit M, Grover A, Malhotra S, Vijayvergiya R. A randomized, placebo controlled, double-blind, crossover study to evaluate the efficacy of oral sildenafil therapy in severe pulmonary artery hypertension // Am Heart J.- 2006.- Vol.151.- 851.e1– 851.e5.

130. Simonneau G, Rubin L, Galie` N, Barst RJ, Fleming T, Frost A, Engel PJ, Kramer MR, Burgess G, Collings L, Cossons N, Sitbon O, Badesch BD. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension // Ann Intern Med.- 2008.- Vol. 149.- P.521–530.

131. Galie` N, Brundage BH, Ghofrani HA, Oudiz RJ, Simonneau G, Safdar Z, Shapiro S, White RJ, Chan M, Beardsworth A, Frumkin L, Barst RJ. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation.- 2009.- Vol. 119.- P.2894–2903.

132. Jing ZC, Yu ZX, Shen JY, Wu BX, Xu KF, Zhu XY, Pan L, Zhang ZL, Liu XQ, Zhang YS, Jiang X, Galie` N. Vardenafil in pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1723–1729.

133. Ghofrani HA, Galie` N, Grimminger F, Grunig E, Humbert M, Jing ZC, Keogh AM, Langleben D, Kilama MO, Fritsch A, Neuser D, Rubin LJ. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension // N Engl J Med.- 2013.- Vol. 369.- P.330–340.

134. Galie` N, Muller K, Scalise AV, Grunig E. PATENT PLUS: a blinded, randomised and extension study of riociguat plus sildenafil in PAH. Eur Respir J 2015;45: 1314–1322.

135. Galie` N, Humbert M, Vachiery JL, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, Sitbon O, Torbicki A, Delcroix M, Naeije R, Hoeper M, Chaouat A, Morand S, Besse B, Simonneau G. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo controlled trial //J Am Coll Cardiol.- 2002.- Vol. 39.- P. 1496–1502.

136. Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, Tapson V, Rich S, Rubin L, Wasserman K, Oudiz R, Shapiro S, Robbins I, Channick R, Badesch BD, Rayburn BK, Flinchbaugh R, Sigman J, Arneson K, Jeffs R. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2003.- Vol.41.- P. 2119–2125.

137. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial // Ann Intern Med.- 1990. –Vol.112.- P.485–491.

138. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller C, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jobsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension // N Engl J Med.- 1996.- Vol.334.- P. 296–302.

139. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, Brundage BH, Rubin LJ, Wigley FM, Rich S, Barst RJ, Barrett PS, Kral KM, Jobsis MM, Loyd JE, Murali S, Frost A, Girgis R, Bourge RC, Ralph DD, Elliott CG, Hill NS, Langleben D, Schilz RJ, McLaughlin VV, Robbins IM, Groves BM, Shapiro S, Medsger TA Jr. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial // Ann Intern Med.- 2000.- Vol.132.- P. 425–434.

140. Cabrol S, Souza R, Jaı¨s X, Fadel E, Ali RHS, Humbert M, Dartevelle P, Simonneau G, Sitbon O. Intravenous epoprostenol in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension // J Heart Lung Transplant.- 2007.- Vol.26.- P. 357–362.

141. McLaughlin VV, Oudiz RJ, Frost A, Tapson VF, Murali S, Channick RN, Badesch DB, Barst RJ, Hsu HH, Rubin LJ. Randomized study of adding inhaled iloprost to existing bosentan in pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2006.- Vol.174.- P.1257–1263.

142. Hoeper M, Leuchte H, Halank M, Wilkens H, Meyer FJ, Seyfarth HJ, Wensel R, Ripken F, Bremer H, Kluge S, Hoeffken G, Behr J. Combining inhaled iloprost with bosentan in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension // Eur Respir J.- 2006.- Vol.4.- P. 691–694.

143. Higenbottam T, Butt AY, McMahon A, Westerbeck R, Sharples L. Long-term intravenous prostaglandin (epoprostenol or iloprost) for treatment of severe pulmonary hypertension. Heart 1998;80: 151–155.

144. Simonneau G, Barst RJ, Galie` N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, Keogh A, Oudiz R, иFrost A, Blackburn SD, Crow JW, Rubin LJ. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2002;165: 800–804.

145. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, Shanmugasundaram S, Bangera S, Shapiro L, Pott GB, Vnencak-Jones CL, Arneson C, Wade M, White RJ. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial // J Heart Lung Transplant.- 2010.- Vol. 29.- P.137–149.

146. Tapson VF, Gomberg-Maitland M, McLaughlin VV, Benza RL, Widlitz AC, Krichman A, Barst RJ. Safety and efficacy of IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension: a prospective, multicenter, open-label, 12-week trial // Chest.- 2006.- Vol. 129.- P. 683–688.

147. Sitbon O, Manes A, Jaı¨s X, Pallazini M, Humbert M, Presotto L, Paillette L, Zaccardelli D, Davis G, Jeffs R, Simonneau G, Galie` N. Rapid switch from intravenous epoprostenol to intravenous treprostinil in patients with pulmonary arterial hypertension //J Cardiovasc Pharmacol.- 2007.- Vol. 49.- P.1–5.

148. McLaughlin VV, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Ghofrani A, Hoeper M, Lang I, Preiss R, Rubin LJ, Simonneau G, Sitbon O, Stefani M, Tapson V, Galie` N. Effect of selexipag on morbidity/mortality in pulmonary arterial hypertension: results of the GRIPHON study // J Am Coll Cardiol.- 2015.- Vol.65(Suppl A).- P.A380.

149. Galie` N, Palazzini M, Manes A. Pulmonary arterial hypertension: from the kingdom of the near-dead to multiple clinical trial meta-analyses // Eur Heart J.- 2010.- Vol.31.- P. 2080–2086.

150. Sandoval J, Gaspar J, Pulido T, Bautista E, Martı´nez Guerra ML, Zeballos M, Palomar A, Go´mez A. Graded balloon dilation atrial septostomy in severe primary pulmonary hypertension. A therapeutic alternative for patients nonresponsive to vasodilator treatment // J Am Coll Cardiol.- 1998.- Vol.32.- P. 297–304.

151. Kurzyna M, Dabrowski M, Bielecki D, Fijalkowska A, Pruszczyk P, Opolski G, Burakowski J, Florczyk M, Tomkowski WZ, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Torbicki A. Atrial septostomy in treatment of end-stage right heart failure in Patients with pulmonary hypertension // Chest.- 2007.- Vol.131.- P. 977–983.

152. Rosenzweig EB, Brodie D, Abrams DC, Agerstrand CL, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension // ASAIO J.- 2014.- Vol.60.- P.129–133.

153. Olsson KM, Simon A, Strueber M, Hadem J, Wiesner O, Gottlieb J, Fuehner T, Fischer S,Warnecke G, Kuhn C, Haverich A,Welte T, Hoeper MM. Extracorporeal membrane oxygenation in nonintubated patients as bridge to lung transplantation //Am J Transplant.- 2010.- Vol.10.- P. 2173–2178.

154. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Cypel M, Pierre A, Waddell TK, Yasufuku K, Hutcheon M, Chaparro C, Singer L, Keshavjee S. Impact of extracorporeal life support on outcome in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension awaiting lung transplantation // J Heart Lung Transplant.- 2011.- Vol.30.- P. 997–1002.

155. Trulock EP, Edwards LB, Taylor DO, Waltz DA, Keck BM, Hertz MI. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-third official adult lung and heart lung transplantation report—2006 // J Heart Lung Transplant.- 2006.- Vol.25.- P. 880–892.

156. Toyoda Y, Thacker J, Santos R, Nguyen D, Bhama J, Bermudez C, Kormos R, Johnson B, Crespo M, Pilewski J, Teuteberg J, Alvarez R, Mathier M, McNamara D, McCurry K, Zenati M, Hattler B. Long-term outcome of lung and heart-lung transplantation for idiopathic pulmonary arterial hypertension // Ann Thorac Surg.- 2008.- Vol.86.- P. 1116–1122.

157. Fadel E, Mercier O, Mussot S, Leroy-Ladurie F, Cerrina J, Chapelier A, Simonneau G, Dartevelle P. Long-term outcome of double-lung and heart2lung transplantation for pulmonary hypertension: a comparative retrospective study of 219 patients //Eur J Cardiothorac Surg.- 2010.- Vol.38.- P.277–284.

158. de Perrot M, Granton JT, McRae K, Pierre AF, Singer LG,Waddell TK, Keshavjee S. Outcome of patients with pulmonary arterial hypertension referred for lung transplantation: a 14-year single-center experience // J Thorac Cardiovasc Surg.- 2012.- Vol. 143.- P. 910–918.

159. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, Stehlik J, Hertz MI. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report— 2012 // J Heart Lung Transplant.- 2012.- Vol. 31.- P.1073–1086.

160. Choong CK, Sweet SC, Guthrie TJ, Mendeloff EN, Haddad FJ, Schuler P, De LaMorena M, Huddleston CB. Repair of congenital heart lesions combined with lung transplantation for the treatment of severe pulmonary hypertension: a 13-year experience // J Thorac Cardiovasc Surg.- 2005.- Vol. 129.- P. 661–669.

161. Tongers J, Schwerdtfeger B, Klein G, Kempf T, Schaefer A, Knapp JM, Niehaus M, Korte T, Hoeper MM. Incidence and clinical relevance of supraventricular tachyarrhythmias in pulmonary hypertension. Am Heart J 2007;153: 127–132.

162. Hoeper MM, Galie` N, Murali S, Olschewski H, Rubenfire M, Robbins IM, Farber HW, McLaughlin V, Shapiro S, Pepke-Zaba J, Winkler J, Ewert R, Opitz C,Westerkamp V, Vachiery JL, Torbicki A, Behr J, Barst RJ. Outcome after cardiopulmonary resuscitation in patients with pulmonary arterial hypertension // Am J Respir Crit Care Med.- 2002.- Vol.165.- P. 341–344.

163. Showkathali R, Tayebjee MH, Grapsa J, Alzetani M, Nihoyannopoulos P, Howard LS, Lefroy DC, Gibbs JS. Right atrial flutter isthmus ablation is feasible and results in acute clinical improvement in patients with persistent atrial flutter and severe pulmonary arterial hypertension //Int J Cardiol.- 2011.- Vol.149.- P>279–280.

164. Zylkowska J, Kurzyna M, Pietura R, Fijalkowska A, Florczyk M, Czajka C, Torbicki A. Recurrent hemoptysis: an emerging life-threatening complication in idiopathic pulmonary arterial hypertension // Chest.- 2011.- Vol. 139.- P.690–693.

165. Zylkowska J, Kurzyna M, Florczyk M, Burakowska B, Grzegorczyk F, Burakowski J, Wieteska M, Oniszh K, Biederman A, Wawrzynska L, Szturmowicz M, Fijalkowska A, Torbicki A. Pulmonary artery dilatation correlates with the risk of unexpected death in chronic arterial or thromboembolic pulmonary hypertension // Chest.- 2012.- Vol.142.-P. 1406–1416.

166. Russo V, Zompatori M, Galie` N. Extensive right pulmonary artery dissection in a young patient with chronic pulmonary hypertension. Heart 2012;98 :265–266.

167. Demerouti EA, Manginas AN, Athanassopoulos GD, Karatasakis GT. Complications leading to sudden cardiac death in pulmonary arterial hypertension // Respiratory Care.- 2013.- Vol. 58.- P. 1246–1254.

168. Lee MS, Oyama J, Bhatia R, Kim YH, Park SJ. Left main coronary artery compression from pulmonary artery enlargement due to pulmonary hypertension: a contemporary review and argument for percutaneous revascularization // Catheter Cardiovasc Interv.- 2010.- Vol.76.- P.543–550.

169. Barst RJ, McGoon MD, Elliott CG, Foreman AJ, Miller DP, Ivy DD. Survival in childhood pulmonary arterial hypertension // Circulation.- 2012.- Vol.125.- P.113–122.

170. Barst R, Ivy D, Widlitz AC, Moore K, Doran A, Nguyen N, Gaitonde M. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. Clin Pharmacol Ther 2003;73: 372–382.

171. Rosenzweig EB, Ivy DD, Widlitz A, Doran A, Claussen LR, Yung D, Abman SH, Morganti A, Nguyen N, Barst RJ. Effects of long-term bosentan in children with pulmonary arterial hypertension //J Am Coll Cardiol.- 2005.- Vol.46.- P.697–704.

172. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, Sastry BKS, Pulido T, Layton GR, Serdarevic-Pehar M, Wessel DL. A randomized, doubleblind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension //Circulation.- 2012.- Vol.125.- P.324–334.

173. Takatsuki S, Calderbank M, Ivy DD. Initial experience with tadalafil in pediatric pulmonary arterial hypertension. Pediatr Cardiol 2012;33: 683–688.

174. Beghetti M, Galie` N. Eisenmenger syndrome: a clinical perspective in a new therapeutic era of pulmonary arterial hypertension // J Am Coll Cardiol.- 2009.- Vol. 53.- P.733–740.

175. Khanna D, Gladue H, Channick R, Chung L, Distler O, Furst DE, Hachulla E, Humbert M, Langleben D, Mathai SC, Saggar R, Visovatti S, Altorok N, Townsend W, FitzGerald J, McLaughlin VV. Recommendations for screening and detection of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension //Arthritis Rheum.- 2013.- Vol.65.- P. 3194–3201.

176. Gashouta MA, Humbert M, Hassoun PM. Update in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension // Presse Med.- 2014.- Vol.43.- P. e293–e304.

177. Coghlan JG, Denton CP, Gruenig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, Muller-Ladner U, Pope JE, Vonk MC, Doelberg M, Chadha-Boreham H, Heinzl H, Rosenberg DM, McLaughlin VV, Seibold JR. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study // Ann Rheum Dis.- 2014.- Vol.73.- P. 1340–1349.

178. Hao YJ, Jiang X, ZhouW,Wang Y, Gao L,Wang Y, Li GT, Hong T, Huo Y, Jing ZC, Zhang ZL. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in Chinese patients. Eur Respir J 2014;44:963–972.

179. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials //Ann Rheum Dis.- 2008.- Vol.67.- P. 808–814.

180. Hoeper MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome // Lancet.- 2004.- Vol.363.- P.1461–1468.

181. Hoeper MM, Seyfarth HJ, Hoeffken G, Wirtz H, Spiekerkoetter E, Pletz MW, Welte T, Halank M. Experience with inhaled iloprost and bosentan in portopulmonary hypertension // Eur Respir J.- 2007.- Vol. 30.- P. 1096–1102.

182. Halank M, Knudsen L, Seyfarth HJ, Ewert R, Wiedemann B, Kolditz M, Hoffken G, Hoeper MM. Ambrisentan improves exercise capacity and symptoms in patients with portopulmonary hypertension // J Gastroenterol.- 2011.- Vol.49.- P.1258–1262.

183. Reichenberger F, Voswinckel R, Steveling E, Enke B, Kreckel A, Olschewski H, Grimminger F, SeegerW, Ghofrani HA. Sildenafil treatment for portopulmonary hypertension //Eur Respir J.- 2006.- Vol.28.- P. 563–567.

184. Kia L, Shah SJ, Wang E, Sharma D, Selvaraj S, Medina C, Cahan J, Mahon H, Levitsky J. Role of pretransplant echocardiographic evaluation in predicting outcomes following liver transplantation // Am J Transplant.- 2013.-Vol.13.- P. 2395–2401.

185. Montani D, Achouh L, Dorfmuller P, Le Pavec J, Sztrymf B, Tcherakian C, Rabiller A, Haque R, Sitbon O, Jaı¨s X, Dartevelle P, Maitre S, Capron F, Musset D, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary veno-occlusive disease: clinical, functional, radiologic, and hemodynamic characteristics and outcome of 24 cases confirmed by histology //Medicine (Baltimore).- 2008.- Vol.87.- P. 220–233.

186. Montani D, Jaı¨s X, Price LC, Achouh L, Degano B, Mercier O, Mussot S, Fadel E, Dartevelle P, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Cautious epoprostenol therapy is a safe bridge to lung transplantation in pulmonary veno-occlusive disease // Eur Respir J.- 2009.- Vol.34.- P. 1348–1356.

187. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE, Gomberg-Maitland M, Murali S, Frantz RP, McGlothlin D, Horn EM, Benza RL. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation // J Heart Lung Transplant.- 2012.- Vol.31.- P. 913–933.

188. Robbins IM, Newman JH, Johnson RF, Hemnes AR, Fremont RD, Piana RN, Zhao DX, Byrne DW. Association of the metabolic syndrome with pulmonary venous hypertension // Chest.- 2009.- Vol.136.- P. 31–36.

189. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J.- 2012.- Vol.33.- P. 1787–1847.

190. Barnett CF, DeMarco T. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease // Heart Fail Clin.- 2012.- Vol.8.- P. 447–459.

.