

Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я)

По материалам: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882.
DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Резюме

Легочная гипертензия (ЛГ) — патофизиологическое состояние, которое может развиваться при многих состояниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Целью создания рекомендаций Европейского общества кардиологов (*European Society of Cardiology* (ESC)) и Европейского респираторного общества (*European Respiratory Society* (ERS)) явилось объединение большинства исследований последних лет и разработка образовательного инструмента и программ внедрения данных рекомендаций в клиническую практику. Систематический обзор литературы выполнен по публикациям базы MEDLINE, опубликованным после 2009 г. В данных рекомендациях приведена обновленная общая классификация для взрослых и детей, в гемодинамическое определение легочной артериальной гипертензии включено легочное сосудистое сопротивление, новые данные по патологии, патофизиологии, генетике, эпидемиологии и факторам риска, обновлены диагностический алгоритм и новые принципы скрининга, описаны новые достижения в оценке тяжести и лечении ЛГ, включая комбинированную терапию; добавлена короткая глава по ЛГ с неуточненными и / или многофакторными механизмами.

Ключевые слова: легочная гипертензия, классификация, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, диагностический алгоритм, комбинированная терапия.

Для цитирования: Легочная гипертензия. Диагностика и лечение. Европейские клинические рекомендации (2015) (часть 1-я). *Пульмонология*. 2017; 27 (3): 321–345. DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-321-345

Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 1)

Adapted from: Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L., Gibbs S., Lang I., Torbicki A., Simonneau G., Peacock A., Vonk Noordegraaf A., Beghetti M., Ghofrani A., Gomez M.A.Sanchez, Hansmann G., Klepetko W., Lancellotti P., Matucci M., McDonagh Th., Pierard L.A., Trindade P.T., Zompatori M., Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur. Respir. J.* 2015; 46: 879–882.
DOI: 10.1183/13993003.01177-2015

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a pathophysiological condition which could develop in many diseases. PH could also complicate majority of cardiovascular and pulmonary diseases. This guideline was developed by European Society of Cardiology (ESC) and European Respiratory Society (ERS). The aim of this guideline was to integrate majority of recent studies and to create educational tools and programmes for implementation of these recommendations into clinical practice. The authors made a systematic review of studies published in Medline database since 2009. An updated common classification for PH in adults and children is included in this guideline. New haemodynamic definition of pulmonary arterial hypertension involves pulmonary vascular resistance. This guideline includes novel findings on pathology, pathobiology, genetics, epidemiology, and risk factors. The authors updated a diagnostic algorithm and screening strategy, and described recent achievements in evaluating severity and therapy of PH including combined treatment. Also, a new short chapter on PH with unclear and/or multifactorial mechanisms was added.

Key words: pulmonary hypertension, classification, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, diagnostic algorithm, combined therapy.

For citation: Pulmonary hypertension. Diagnosis and therapy. European guidelines, 2015 (Part 1). *Russian Pulmonology*. 2017; 27 (3): 321–345 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2017-27-3-321-345

В данных клинических рекомендациях суммированы все существующие на сегодняшний день доказательства по легочной гипертензии (ЛГ) с целью оказания помощи врачам в повседневном выборе

оптимальной стратегии ведения конкретного пациента с учетом желаемого исхода и соотношения риска и пользы конкретных диагностических и терапевтических мероприятий. Однако окончательное

решение врач принимает вместе с пациентом или его родственниками.

В последние годы Европейским обществом кардиологов (*European Society of Cardiology (ESC)*) и Европейским респираторным обществом (*European Respiratory Society (ERS)*), а также другими обществами и организациями разработано немало клинических рекомендаций. Установлены требования к качеству рекомендаций в связи с их влиянием на практическую работу врачей. Требования к разработке и публикации клинических рекомендаций ESC можно найти на сайте ESC (<http://www.escardio.org/Guidelines-&-Education/Clinical-Practice-Guidelines/Guidelines-development/Writing-ESC-Guidelines>). В регулярно обновляемых рекомендациях ESC отражена официальная позиция общества по данной теме.

Членами Рабочей группы ESC и ERS учтено мнение врачей, участвующих в оказании медицинской помощи больным с данной патологией. Для сбора доказательств по ведению больных ЛГ, включая диагностику, лечение, профилактику и реабилитацию в соответствии с политикой Комитета ESC по практическим рекомендациям и при одобрении ERS экспертами выполнен обзор опубликованной литературы. Диагностические и терапевтические процедуры, в т. ч. соотношение риск / польза, оценивались критически. Ожидаемые исходы заболевания оценены для больших популяций, насколько позволяли существующие данные. Уровень доказательств и сила рекомендаций каждого положения взвешены и оценены в соответствии с известными шкалами (табл. 1, 2).

1. Предисловие

Эксперты, участвовавшие в написании рекомендаций и обзоре литературы, заполняли декларацию об интересах, относящихся к данной теме. Эту информацию можно найти на сайте ESC (<http://www.escardio.org/guidelines>). О любых изменениях в декларации интересов, возникших в период работы над данными рекомендациями, сообщалось от имени ESC и ERS. Финансовая поддержка Рабочей группы полностью осуществлялась ESC и ERS без привлечения ресурсов здравоохранения.

Наблюдение за деятельностью Рабочих групп и групп экспертов и координация их деятельности по созданию данных рекомендаций осуществлялась Комитетом ESC по практическим рекомендациям. При создании рекомендаций тщательно обсуждалась вся научная и медицинская информация и доступные доказательства. Ответственность за утверждение данных рекомендаций также возлагалась на указанный Комитет ESC. Рекомендации ESC критически оценивались внешними экспертами и Комитетом ESC, а затем одобрены всеми членами Рабочей группы. Окончательный вариант рекомендаций утвержден Комитетом ESC и ERS и опубликован в журналах *European Heart Journal* и *European Respiratory Journal*.

Целью создания рекомендаций ESC / ERS являлось не только объединение большинства исследований последних лет, но и разработка образовательного инструмента и программ внедрения данных рекомендаций в клиническую практику. Для облегчения процесса практического внедрения рекомендаций разработаны карманные версии, слайды с резюме рекомендаций, буклеты с основными положениями, листовки для неспециалистов и электронная версия для гаджетов. Несмотря на сокращенную версию рекомендаций в каждом из этих вариантов, любой пользователь может при необходимости обратиться к полнотекстовой версии, размещенной на сайте ESC в бесплатном доступе. ESC поддерживает национальные кардиологические общества в переводе всех рекомендаций ESC на национальные языки и внедрении их в практику этих стран, поскольку показано, что исход заболевания напрямую зависит от выполнения действующих клинических рекомендаций.

Для подтверждения того, что повседневная врачебная практика соответствует рекомендациям, требуются регистры и опросы, которые замкнут круг между клиническими исследованиями, написанием рекомендаций и их внедрением в реальную клиническую практику. Однако клинические рекомендации не должны подменять индивидуальную ответственность врача в оценке состояния здоровья пациента и принятии решений.

Таблица 1
Классы рекомендаций
Table 1
Classes of recommendations

Класс рекомендаций	Описание	Предполагаемое использование в практике
I	Доказательства и / или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики полезен и эффективен	Рекомендуется / показан
II	Спорное доказательство и / или расхождение во мнении экспертов о пользе / эффективности данного метода лечения или диагностики	Следует рассмотреть применение данного метода
IIA	Доказательства / мнение экспертов склоняются в сторону эффективности / пользы	–
IIB	Эффективность / польза менее подтверждены доказательствами / мнением экспертов	Применение данного метода может обсуждаться
III	Доказательства и / или общее соглашение, что данный метод лечения или диагностики не полезен и неэффективен, а в отдельных случаях может нанести вред	Не рекомендуется

Таблица 2
Уровень доказательств
Table 2
Level of evidence

Уровень доказательств	Источник данных
A	Многочисленные рандомизированные клинические исследования или метаанализы
B	Отдельные или крупные рандомизированные клинические исследования, нерандомизированные клинические исследования
C	Согласительное мнение экспертов и / или небольшие исследования, ретроспективные исследования, регистры

2. Введение

ЛГ — патофизиологическое состояние, которое может развиваться при многих заболеваниях и осложнять большинство сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Состав Рабочей группы по написанию данных рекомендаций отражает мультидисциплинарную природу ЛГ, поскольку включает представителей различных медицинских сообществ, ассоциаций и рабочих групп. Данный документ продолжает 2 предшествующих варианта клинических рекомендаций ESC и ERS (2004, 2009) и концентрируется на клиническом ведении больных ЛГ. Систематический обзор литературы выполнен по публикациям базы MEDLINE, в которой проводился поиск новых исследований по соответствующей теме, опубликованных после 2009 г. Основные отличия данных рекомендаций от версии 2009 г. состоят в следующем:

- упрощена структура рекомендаций: выделены 3 основные главы (классификация, основные аспекты и дифференциальная диагностика), 2 главы по легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) и по одной главе, посвященной ЛГ при заболеваниях левых отделов сердца, заболеваниях легких и / или гипоксии, хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) и ЛГ с неуточненными и / или с многофакторными механизмами;
- введены новые термины и параметры для гемодинамического выделения подгрупп посткапиллярной ЛГ. В гемодинамическое определение ЛАГ включено легочное сосудистое сопротивление (ЛСС);
- приведена обновленная общая классификация для взрослых и детей;
- включены новые данные по патологии, патологической биологии, генетике, эпидемиологии и факторам риска;
- обновлен диагностический алгоритм (в отдельной главе) и новые стратегии скрининга (на сайте);
- как в диагностическом алгоритме, так и в алгоритме по лечению подчеркнута роль экспертных консультативных центров в ведении больных ЛГ;
- описаны новые достижения в оценке тяжести и лечении ЛГ, включая комбинированную терапию и 2 недавно разрешенных новых лекарственных

ных препарата. Соответственно обновлен алгоритм по лечению;

- обновлены главы по ЛГ, связанной с заболеваниями левых отделов сердца и заболеваниями легких. В обоих случаях исключен термин «диспропорциональная ЛГ»;
- в главе ХТЭЛГ приведены новые алгоритмы — диагностический и терапевтический, включая общие показания к хирургическому лечению и баллонной легочной ангиопластике и новые лекарственные препараты;
- добавлена короткая глава по ЛГ с неуточненными и / или многофакторными механизмами.

3. Определение и классификация

3.1. Определение

ЛГ определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛА_{ср.}) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренное при катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [1]. Опубликованные данные показывают, что нормальное ДЛА_{ср.} в покое составляет примерно 14 ± 3 мм рт. ст. с верхней границей нормы около 20 мм рт. ст. [1, 2]. Клиническое значение ДЛА_{ср.} между 21 и 24 мм рт. ст. неясно. Пациенты с ДЛА в этих пределах нуждаются в тщательном наблюдении, поскольку имеют риск развития ЛАГ, например лица с заболеваниями соединительной ткани или родственники больных с наследственной ЛАГ (НЛАГ) [1].

Из-за недостаточной информации о прогностически значимых изменениях ДЛА_{ср.} или ЛСС на фо-

Таблица 3
Гемодинамические критерии легочной гипертензии
Table 3
Haemodynamic definitions of pulmonary hypertension

Варианты легочной гипертензии	Критерии ^a	Клинические группы ^b
ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	1. ЛАГ 3. ЛГ, обусловленная заболеваниями легких 4. ХТЭЛГ 5. ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом
Посткапиллярная ЛГ	ДЛА _{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст.	2. ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца 5. ЛГ с неуточненным и / или много факторным механизмом
Изолированная посткапиллярная ЛГ	ДГД < 7 мм рт. ст. и / или ЛСС ≤ 3 WU ^c	
Комбинированная пост- и прекапиллярная ЛГ	ДГД ≥ 7 мм рт. ст. и / или ЛСС > 3 WU ^c	

Примечание: ДГД — диастолический градиент давления; ДЛА_{ср.} — среднее давление в легочной артерии; ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ^a — все показатели измерены в состоянии покоя; см. также раздел 8.0; ^b — в соответствии с табл. 4; ^c — WU — единицы Вуда более предпочтительны, чем дин / с × см⁵.

Таблица 4
Общая клиническая классификация легочной гипертензии
(обновлено из G.Simonneau et al., 2004 [5])
Table 4
Comprehensive clinical classification of pulmonary hypertension (updated from Simonneau et al. [5])

1	ЛАГ	3	ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксией
1.1	• идиопатическая	3.1	ХОБЛ
1.2	• наследственная	3.2	ИЗЛ
1.2.1	Мутация BMPR2	3.3	Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями вентиляции
1.2.2	Другие мутации	3.4	Сон-зависимые дыхательные нарушения
1.3	Вызванная лекарствами и токсинами	3.5	Альвеолярная гиповентиляция
1.4	Связанная с:	3.6	Хроническое воздействие высокогорья
1.4.1	• заболеваниями соединительной ткани	3.7	Нарушения развития легких (табл. III в интернет-версии)
1.4.2	• ВИЧ-инфицированием	4	ХТЭЛГ и другие варианты обструкции легочной артерии
1.4.3	Портальная гипертензия	4.1	ХТЭЛГ
1.4.4	Врожденные заболевания сердца (табл. 6)	4.2	Другие варианты обструкции
1.4.5	Шистосомоз	4.2.1	Ангисаркома
1'	ЛВОБ и / или ЛКГ:	4.2.2	Другие внутрисосудистые опухоли
1'.1	• идиопатическая	4.2.3	Артериит
1'.2	• наследственная	4.2.4	Врожденные стенозы ЛА
1'.2.1	Мутация EIF2AK4	4.2.5	Паразитозы (гидатидоз)
1'.2.2	Другие мутации	5	ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом
1'.3	Вызванная лекарствами, токсинами и радиацией	5.1	Гемодинамические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
1'.4	Связанная с:	5.2	Системные нарушения: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
1'.4.1	• заболеваниями соединительной ткани	5.3	Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
1'.4.2	• ВИЧ-инфекцией	5.4	Другие: легочная опухолевая тромбоэмболическая микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с диализом или без), сегментарная ЛГ
1''	Персистирующая ЛГ новорожденных		
2	ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца		
2.1	Систолическая дисфункция ЛЖ		
2.2	Диастолическая дисфункция ЛЖ		
2.3	Патология сердечных клапанов		
2.4	Врожденная / приобретенная обструкция вносящего / выносящего тракта		
2.5	Врожденный / приобретенный стеноз легочных вен		

Примечание. ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ВИЧ – вирус иммунодефицита человека; ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь; ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз; BMPR2 – рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа; EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2-α киназа-4; ЛЖ – левый желудочек; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛА – легочная артерия.

не физической нагрузки пока невозможно дать определение термину «ЛГ при нагрузке», поэтому этот термин не должен использоваться [1]. В недавнем ретроспективном исследовании предложено выявлять ЛГ при нагрузке по комбинации ДЛА_{ср.} и общего ЛСС, но достоверные проспективные результаты такого подхода отсутствуют [3].

Термин ЛАГ описывает группу больных ЛГ с гемодинамическими признаками прекапиллярной ЛГ, которая определяется как давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст. и ЛСС > 3 единиц Вуда (WU) при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ, таких как ЛГ, обусловленная заболеваниями легких, ХТЭЛГ или другими редкими заболеваниями [1].

В табл. 3 приведены разные гемодинамические определения ЛГ в зависимости от различных сочетаний ДЛА, ДЗЛА, сердечного выброса (СВ), диастолического градиента давления (ДГД) и ЛСС наряду с соответствующей клинической классификацией

(табл. 4) [1, 4]. Необходимость обновления определений посткапиллярной ЛГ обсуждается в специальном разделе 8.0.

3.2. Классификации

Целью клинической классификации ЛГ является группировка многочисленных клинических состояний в 5 групп на основании сходных клинических проявлений, патологических изменений, гемодинамических характеристик и терапевтической стратегии [5]. Клиническая классификация может обновляться при появлении новых данных или описании новых клинических состояний. Развернутый вариант клинической классификации представлен в табл. 4 [6]. Сокращенный вариант доступен онлайн (табл. 1 онлайн-версии рекомендаций).

В настоящее время классификация дополнена следующими новыми данными:

- в разные клинические группы включены новые состояния, обнаруживаемые у детей, для создания

Таблица 5

Важные патофизиологические и клинические определения

Table 5

Important pathophysiological and clinical definitions

1. ЛГ – гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое определяется как повышение ДЛА_{ср.} ≥ 25 мм рт. ст. в покое при КПОС (см. табл. 3). ЛГ может развиваться при многих заболеваниях (см. табл. 4)
2. ЛАГ (группа 1) – клиническое состояние, которое характеризуется наличием прекапиллярной ЛГ (см. табл. 3) и повышением ЛСС > 3 WU при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ других редких болезней (см. табл. 4). ЛАГ включает различные или формы со сходными клиническими проявлениями и идентичными патологическими изменениями легочной микроциркуляции (см. табл. 4)
3. В настоящее время отсутствует достаточная информация для определения понятия «ЛГ при физической нагрузке»

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛСС – легочное сосудистое сопротивление.

Таблица 6

Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии, связанной с врожденными заболеваниями сердца (обновлено из G.Simonneau et al., 2004 [5])

Table 6

Clinical classification of pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease (updated from Simonneau et al. [5])

1. Синдром Эйзенменгера
Включает все интра- и экстракардиальные пороки, которые начинаются как шунт из системного кровотока в ЛА и со временем прогрессирует до тяжелого повышения ЛСС и обратного (из ЛА в системный кровоток) или двунаправленного шунтирования. Также развиваются цианоз, вторичный эритроцитоз и мультиорганное поражение
2. ЛАГ, связанная с преобладающим шунтированием из системного кровотока и в ЛА:
 - корректуемая^a
 - некорректруемая
 Включает средние и крупные пороки; ЛСС повышено слегка или в умеренной степени; по-прежнему преобладает шунтирование из системного кровотока и в ЛА, но цианоз в покое нехарактерен
3. ЛАГ с небольшими / случайными пороками сердца^b
Выраженное повышение ЛСС при наличии небольших пороков сердца (обычно дефектов межжелудочковой перегородки < 1 см и дефектов межпредсердной перегородки с эффективным диаметром < 2 см при ЭхоКГ), которые сами по себе не вызывают повышения ЛСС. Клиническая картина очень похожа на ИЛАГ. Закрытие дефектов противопоказано
4. ЛАГ после коррекции пороков сердца
Врожденные пороки сердца устранены, но ЛАГ развивается либо сразу после коррекции, либо возобновляется / появляется через несколько месяцев или лет после коррекции порока при отсутствии значительных послеоперационных гемодинамических нарушений

Примечание: ЛСС – легочное сосудистое сопротивление; ЛА – легочная артерия; ЛГ – легочная гипертензия; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ИЛАГ – идиопатическая ЛАГ; ЭхоКГ – эхокардиография; ^a – хирургически или с использованием внутрисосудистых чрескожных методов; ^b – размер указан для взрослых больных. Однако даже у взрослых обычный диаметр может быть недостаточным для установления гемодинамического влияния порока, поэтому необходимо также оценивать градиент давления, величину и направление шунта и соотношение легочного и системного потоков (табл. II в интернет-версии).

- полной классификации, приемлемой как в лечении взрослых, так и в педиатрической практике;
- в подгруппу НЛАГ клинической группы 1 (ЛАГ) включены недавно выявленные генные мутации. Эти новые мутации встречаются реже, чем традиционные мутации рецептора костного морфогенетического белка типа 2 (BMPR2) (см. табл. 4);
 - прекапиллярная ЛГ, связанная с хронической гемолитической анемией, вероятно, отличается от других форм ЛАГ по патофизиологическим изменениям (отсутствие плексиформных повреждений), гемодинамическим характеристикам (низкое ЛСС и высокий СВ) и ответом на специфическую терапию ЛАГ (эффективность отсутствует). Таким образом, эти клинические состояния перемещены из группы 1 (ЛАГ) в группу 5 (Неуточненные и / или многофакторные механизмы);
 - Группа 1' (Легочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ) и / или легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)) теперь расширена и включает идиопатические, наследственные, индуцированные лекарствами, токсинами и радиацией формы;
 - персистирующая ЛГ новорожденных включает гетерогенную группу состояний, которые могут отличаться от классической ЛАГ. В результате персистирующая ЛГ новорожденных выделена в отдельную группу (1'') [7–9];
 - заболевания сердца у детей, такие как врожденная или приобретенная обструкция вносящего или выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ), врожденные кардиомиопатии включены в группу 2 (ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца);
 - группа 3 не претерпела изменений (ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксией);
 - группа 4 переименована в группу «ХТЭЛГ и другие варианты обструкции легочной артерии (ЛА)», которая включает ХТЭЛГ, легочную ангиосаркому, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденный стеноз ЛА и паразитозы (см. табл. 4);
 - сегментарная ЛГ наблюдается в отдельных областях легких, перфузируемых аортопульмональными коллатеральными, при врожденных заболеваниях сердца, таких как атрезия легочного ствола или трикуспидального клапана. Эта очень редкая гемодинамическая патология включена в группу 5 (Неуточненные и / или многофакторные механизмы);
 - некоторая патофизиологическая и патоморфологическая информация по клиническим группам представлена в онлайн-версии;

Важные патофизиологические и клинические определения приведены в табл. 5. Клиническая классификация ЛАГ, связанной с врожденными пороками сердца, приведена в табл. 6.

Анатомопатофизиологическая классификация врожденных системно-легочных шунтов, связанных с ЛАГ, представлена в табл. II онлайн. Перечень пороков развития легких, сопровождающихся ЛГ, приведен в табл. III онлайн.

4. Эпидемиология и генетика легочной гипертензии**4.1. Эпидемиология и факторы риска**

Данные о частоте ЛГ в мире представлены мало. В Великобритании распространенность ЛГ состав-

ляет 97 случаев на 1 млн населения (соотношение женщин и мужчин составляет 1,8). Стандартизованная по возрасту смертность от ЛГ в США колеблется от 4,5 до 12,3 на 100 тыс. населения. Сравнительные эпидемиологические данные по распространенности разных групп ЛГ представлены не очень широко, но очевидно, что наиболее частой причиной ЛГ являются заболевания левых отделов сердца (группа 2), хотя в этой группе тяжелая ЛГ встречается относительно редко. Несмотря на то, что больные, относящиеся к группам 2 и 3, составляют значительную долю в клинической практике, существует очень мало информации о демографических и клинических особенностях этой группы ЛГ; таким образом, для этих больных целесообразно создавать регистры. В целом серьезную проблему представляет ЛГ, связанная с шистосомозом и воздействием высокогорья.

- **Группа 1 (ЛАГ).** Эпидемиология ЛАГ описана в нескольких регистрах [10–12]. Минимальная распространенность ЛАГ и идиопатической ЛАГ (ИЛАГ) составляет соответственно 15 и 5,9 случая на 1 млн взрослого населения. Минимальная заболеваемость ЛАГ составляет 2,4 случая в год на 1 млн взрослого населения. В Европе распространенность и заболеваемость ЛАГ находятся в пределах 15–60 случаев на 1 млн населения и 5–10 случаев на 1 млн населения в год соответственно [11]. В регистрах около 50 % случаев ЛАГ приходится на ИЛАГ, НЛАГ и лекарственную ЛАГ. В подгруппе ЛАГ, связанной с другими заболеваниями (ассоциированной ЛАГ), лидируют заболевания соединительной ткани, в основном системная склеродермия [10].

ЛАГ может возникать в различных ситуациях при разных заболеваниях [13]. ИЛАГ является спорадическим заболеванием, без семейного анамнеза и выявленных триггерных факторов. В 1-м Регистре национальных институтов здоровья США (1981) средний возраст больных ИЛАГ составляет 36 лет, в то время как сегодня ЛАГ чаще диагностируется в пожилом возрасте, в современных регистрах средний возраст больных составляет 50–65 лет. Доля женщин различается в разных регистрах и не всегда преобладает среди пожилых

больных. Выживаемость больных ЛАГ также улучшается с течением времени.

Выявлено множество факторов риска развития ЛАГ, под которыми понимают любой фактор или состояние, которые предположительно предрасполагают или способствуют развитию болезни. По степени взаимосвязи с ЛГ и вероятной причинной роли факторы риска подразделяются на определенные, вероятные и возможные [13]. *Определенная* взаимосвязь установлена для эпидемических случаев, например, для средств, подавляющих аппетит, или для факторов (заболевания или лекарственные препараты), выявленных в крупных многоцентровых эпидемиологических исследованиях. *Вероятная* взаимосвязь выявлена в одноцентровых исследованиях «случай—контроль» или многочисленных сериях случаев, либо если после устранения воздействия происходило клиническое и гемодинамическое выздоровление, как, например, при ЛАГ, индуцированной приемом дазатиниба. *Возможная* взаимосвязь может быть заподозрена, например, для неизученных лекарств, но с механизмом действия, аналогичном средствам, охарактеризованным как определенные или вероятные факторы риска, как, например, у препаратов для лечения синдрома дефицита внимания. Определенные клинические взаимосвязи для ассоциированной ЛАГ приведены в табл. 4, а степень риска развития ЛАГ для разных лекарственных препаратов и токсинов — в табл. 7 [6, 14–16].

- **Группа 2 (ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца).** Распространенность ЛГ у лиц с хронической сердечной недостаточностью возрастает по мере повышения ее функционального класса (ФК). Частота ЛГ достигает 60 % у больных с тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ и 70 % — у лиц с хронической сердечной недостаточностью с сохранной фракцией выброса (ФВ). При патологии клапанов левых отделов сердца распространенность ЛГ увеличивается при нарастании тяжести дефекта и выраженности симптомов. ЛГ выявляется почти у всех больных с тяжелой патологией митрального кла-

Таблица 7
Степень риска развития легочной артериальной гипертензии, индуцированной лекарствами и токсинами
(обновленные данные)
Table 7
Updated risk level of drugs and toxins known to induce pulmonary arterial hypertension

Беспорный риск	Вероятный риск	Возможный риск
Аминорекс	Амфетамины	Кокаин
Фенфлурамин	Дазатиниб	Фенилпропаноламин
Дексфенфлурамин	L-триптофан	Экстракт зверобоя
Токсическое рапсовое масло	Метамфетамины	Амфетаминоподобные препараты
Бенфлуорекс		Интерферон-α, -γ
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина ^а		Некоторые химиотерапевтические препараты, такие как алкилирующие цитостатики (митоминин С, циклофосфамид) ^б

Примечание: ^а – риск развития персистирующей легочной гипертензии повышен у новорожденных, чьи матери принимали селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; ^б – алкилирующие цитостатические препараты являются возможными причинами легочной веноокклюзионной болезни.

пана и ≤ 65 % больных с клинически значимым аортальным стенозом [17–19].

- **Группа 3** (ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией). Легкая ЛГ часто встречается при тяжелых интерстициальных заболеваниях легких (ИЗЛ) и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [20], хотя тяжелая ЛГ — редкое явление при этих заболеваниях [21]. Тяжелая ЛГ может нередко развиваться при сочетании эмфиземы и фиброза [22].
- **Группа 4** (ХТЭЛГ и другие варианты обструкции ЛА). В Испанском регистре больных ЛГ распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составляют 3,2 случая и 0,9 случаев на 1 млн населения в год соответственно [23]. Несмотря на то, что у больных, выживших после острой тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), распространенность ХТЭЛГ составляет 3,8 %, истинная частота ХТЭЛГ после острой ТЭЛА ниже — 0,5–2 % [24]. Острая ТЭЛА присутствует в анамнезе 74,8 % больных, включенных в Международный регистр ХТЭЛГ [25]. Фоновыми состояниями при этом у 31,9 % больных являются тромбофилии (волчаночный антикоагулянт / антифосфолипидные антитела, дефицит белков S и C, резистентность к активированному протеину C, включая мутации V фактора Лейдена, мутации гена протромбина, дефицит антитромбина III и повышение фактора VIII), у 3,4 % больных — спленэктомия.

4.2. Генетика

- **Группа 1** (ЛАГ) — гетерозиготные мутации *BMPR2* обнаруживаются примерно в 75 % случаев семейной ЛАГ и до 25 % случаев спорадической ЛАГ [26]. Ген *BMPR2* кодирует рецептор костного морфогенетического белка типа 2, который участвует в контроле пролиферации сосудистых клеток. У больных ЛАГ с индивидуальным или семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиэктазии выявлены мутации генов, кодирующих активин-рецептор-подобную киназу-1 и эндоглин, а также генов *BMPR1B* и *SMAD9*, что подтверждает ведущую роль семейства трансформирующего фактора роста- β . В случае ЛАГ [26] при исследовании всего экзона выявлены редкие гетерогенные мутации в генах, кодирующих такие белки, как кавеолин-1 (*CAV1*) и белок-3 подсемейства калиевых каналов (*KCNK3*) [26, 27].
- **Группа 1** — наследственные ЛВОБ / ЛКГ выявлены в кровосмесительных браках, что подтверждает рецессивный путь наследования этих форм ЛГ. При исследовании всего генома продемонстрировано, что биаллельные мутации в эукариотическом факторе-2 инициации трансляции α -киназы-4 (*EIF2AK4*) выявляются во всех случаях семейной ЛВОБ / ЛКГ и в 25 % случаев гистологически верифицированной спорадической ЛВОБ / ЛКГ [28]. Ген *EIF2AK4* кодирует серинтреонинкиназу, которая присутствует во всех эукариотах и может менять экспрессию гена в ответ на дефицит аминокислот.
- **Группа 2** — ЛГ, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца. Связь со специфическими генами не выявлена [18].
- **Группа 3** — ЛГ, обусловленная заболеваниями легких и / или гипоксемией. У больных ХОБЛ с гипоксемией полиморфизм генов может влиять на тяжесть ЛГ [29].
- **Группа 4** — ХТЭЛГ и другие варианты обструкции ЛА. Взаимосвязи специфических генов с развитием ХТЭЛГ не выявлено.
- **Группа 5** — ЛГ с неуточненным и / или многофакторным механизмом. Исследования генетики, эпидемиологии и факторов риска этой группы ЛГ затруднены ее разнородностью.

5. Диагностика легочной гипертензии

5.1. Диагностика

Диагноз ЛГ основан на клиническом подозрении на ЛГ, которое строится на симптомах, данных врачебного осмотра и перечне первоначальных исследований, целью которых является выявление гемодинамических критериев, установление этиологии и функциональной и гемодинамической тяжести заболевания. Интерпретация полученных результатов требует как минимум опыта в кардиологии, визуализационной диагностике и респираторной медицине, поэтому оптимальным является многопрофильное обсуждение. Это особенно важно для больных, имеющих > 1 причины развития ЛГ. Основная причина ЛГ должна быть установлена в соответствии с клинической классификацией (см. табл. 4). Алгоритм диагностики приведен на рисунке.

5.1.1. Клинические проявления

Симптомы ЛГ неспецифичны и связаны в основном с прогрессированием дисфункции правого желудочка (ПЖ). Обычно начальные симптомы провоцируются физической нагрузкой — одышка, усталость, слабость, ангинозные боли и синкопальные состояния. Реже пациенты жалуются на сухой кашель, тошноту и рвоту на фоне физической нагрузки. В покое симптомы возникают только на поздних стадиях заболевания. При прогрессировании правожелудочковой недостаточности появляются вздутие живота и отеки нижних конечностей. Симптомы ЛГ могут меняться в зависимости от основного, а также сопутствующих заболеваний.

У некоторых больных клинические проявления могут быть связаны с механическими осложнениями ЛГ и нарушениями легочного кровотока. К таким проявлениям относятся кровохарканье, связанное с разрывом гипертрофированных бронхиальных артерий, а также симптомы, обусловленные дилатацией ЛА (охриплость голоса за счет компрессии левого возвратного ларингеального нерва, хрипы за счет компрессии крупных дыхательных путей и ангинозные боли за счет ишемии миокарда в результате компрессии главной левой коронарной артерии). Значительная дилатация ЛА может привести к ее разрыву или расслоению с симптомами тампонады сердца.

К физикальным признакам ЛГ относятся пульсация слева от грудины, усиление легочного компонента второго сердечного тона, третий тон над ПЖ, пансистолический шум трикуспидальной регургитации (ТР) и диастолический шум легочной регургитации. Повышенное венозное давление в яремных венах, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и похолодание конечностей — признаки поздних стадий заболевания. Сухие хрипы и крепитация при аускультации легких обычно отсутствуют.

Клиническое обследование может выявить вероятную причину ЛГ. Телеангиэктазия, изъязвление ногтевых фаланг пальцев и склеродактилия встречаются у больных склеродермией, инспираторная крепитация заставит предположить ИЗЛ, а сосудистые «звездочки», атрофия яичек и эритема ладоней типичны для заболеваний печени. Если у больного имеется деформация пальцев по типу барабанных палочек, следует исключить ЛВОБ, врожденные пороки сердца с цианозом, ИЗЛ или заболевания печени.

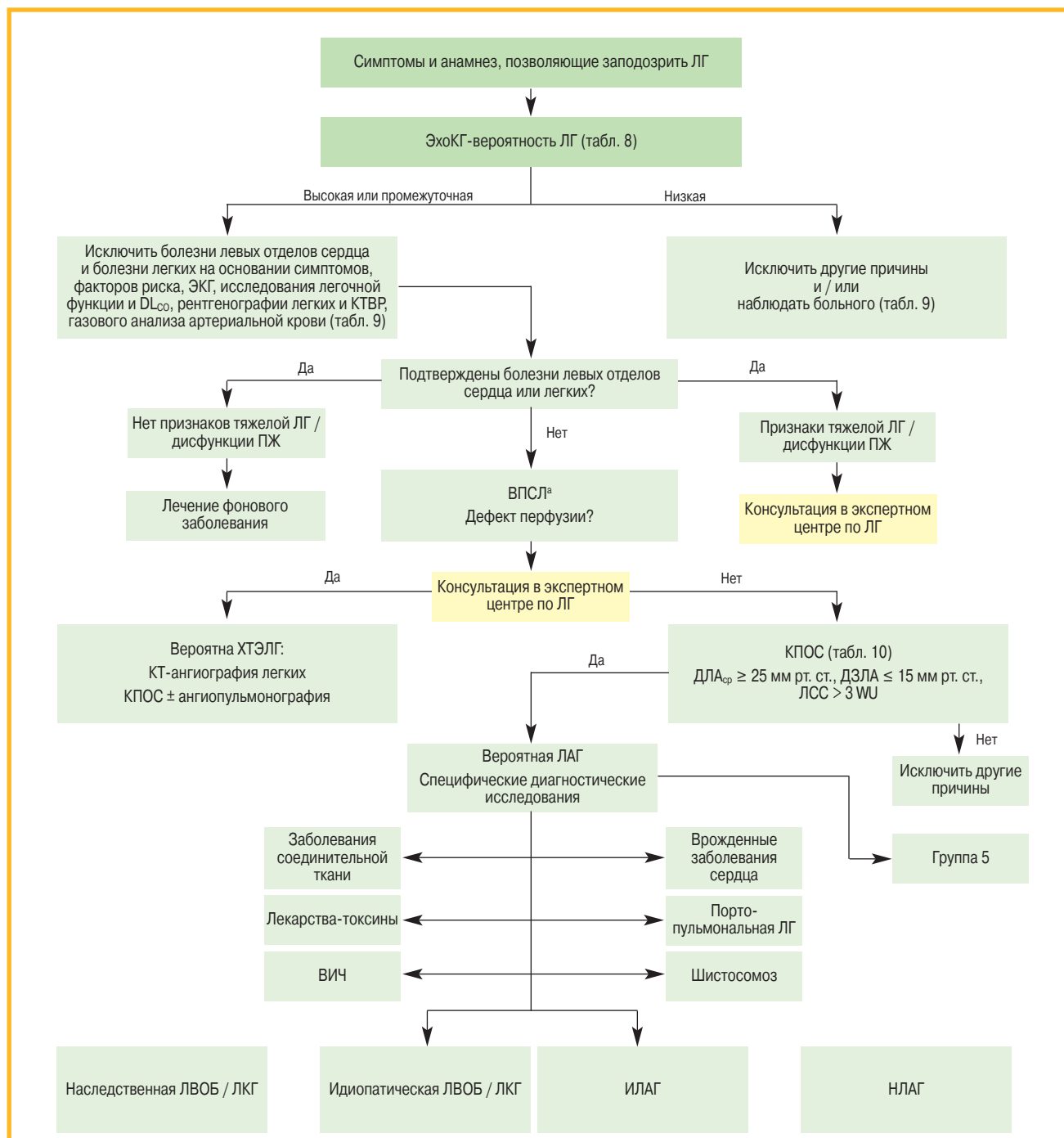


Рисунок. Диагностический алгоритм

Примечание: ЛГ — легочная гипертензия; ЭхоКГ — эхокардиография; DL_{CO} — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ВПСЛ — вентилиционно-перфузионная сцинтиграфия легких; ПЖ — правый желудочек; ХТЭЛГ — хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КПОС — катетеризация правых отделов сердца; $DLA_{ср}$ — среднее давление в легочной артерии; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ЛВОБ — легочная вено-окклюзионная болезнь; ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия.

Figure 1. Diagnostic algorithm

5.1.2. Электрокардиография

При электрокардиографии (ЭКГ) можно получить подтверждение ЛГ, но и при нормальной ЭКГ этот диагноз не исключается. Изменения на ЭКГ более вероятны при тяжелой, но не при легкой ЛГ. К типичным изменениям ЭКГ относятся *P. pulmonale*, отклонение электрической оси сердца (ЭОС) вправо, гипертрофия ПЖ, дилатация ПЖ, блокада правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала *QTc*. Признаки гипертрофии ПЖ имеют недостаточные чувствительность (55 %) и специфичность (70 %) для того чтобы выступать в роли скрининговых признаков; более чувствительна дилатация ПЖ [30]. Уширение комплекса *QRS* и удлинение интервала *QTc* появляются при тяжелой ЛГ [31, 32]. Дифференциальный диагноз изменений ЭКГ включает ишемию переднебоковой стенки миокарда ЛЖ. В отличие от ЛГ, при ишемии миокарда изменения чаще регистрируются в боковых и нижних отведениях ЭКГ, а если присутствуют в отведениях с передней стенки, то обычно сопровождаются появлением зубца *Q* в V_1 – V_3 и редко вызывают отклонение ЭОС вправо.

На поздних стадиях ЛГ могут возникать суправентрикулярные нарушения сердечного ритма, прежде всего трепетание предсердий, но также и фибрилляция предсердий (с кумулятивной частотой у 25 % больных через 5 лет) [33]. Предсердные аритмии снижают СВ и почти всегда приводят к дальнейшему клиническому ухудшению. Желудочковые аритмии возникают редко.

5.1.3. Рентгенография грудной клетки

У 90 % больных ИЛАГ в момент постановки диагноза на рентгенограмме органов грудной клетки выявляют те или иные изменения [34]. У больных ЛАГ выявляются расширение ствола ЛА при одновременном обеднении (утрате) кровеносных сосудов по периферии легких. На более поздних стадиях можно увидеть увеличение правого предсердия (ПП) и ПЖ. При рентгенограмме органов грудной клетки облегчается задача постановки диагноза ЛГ благодаря выявлению признаков легочного заболевания (группа 3, см. табл. 4) или венозного застоя в легких при заболеваниях левых отделов сердца (группа 2, см. табл. 4); при указанном исследовании и соответственном увеличении или уменьшении соотношения артерия / вена также могут быть разграничены венозная или артериальная ЛГ [35].

В целом степень ЛГ у любого пациента может не соответствовать выраженности изменений на рентгенограмме органов грудной клетки. Как и при нормальной ЭКГ, при нормальной рентгенограмме органов грудной клетки ЛГ не исключается.

5.1.4. Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови

Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови помогают диагностировать заболевания дыхательных путей или легочной паренхимы, лежащие в основе ЛГ. У больных с тяжелой

ЛАГ, как правило, выявляются легкое или умеренно выраженное уменьшение легочных объемов [36, 37]. Диффузионная способность при ЛАГ может быть нормальной, но в большинстве случаев диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) снижается. Патологически низкая DL_{CO} ($< 5\%$ долж.) сопровождается плохим прогнозом [36, 37]. Дифференциальный диагноз низкой DL_{CO} у больных с ЛАГ включает ЛВОБ, ЛАГ, связанную со склеродермией и паренхиматозными заболеваниями легких. Бронхиальная обструкция встречается редко, но возможно выявление обструкции периферических дыхательных путей. За счет альвеолярной гипервентиляции артериальное напряжение кислорода (PaO_2) остается нормальным или слегка снижается, артериальное напряжение углекислого газа ($PaCO_2$) снижается [38].

ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется на основании необратимой бронхиальной обструкции наряду с повышением остаточного объема и снижением DL_{CO} [39]. В газовом анализе артериальной крови у больных ХОБЛ обнаруживаются снижение PaO_2 и нормальный либо повышенный уровень $PaCO_2$ [40]. Уменьшение легочных объемов наряду со снижением DL_{CO} характерно для ИЗЛ [39]. Выраженность эмфиземы и ИЗЛ определяются при проведении компьютерной томографии высокого разрешения (КТВР) легких. При сочетании эмфиземы и легочного фиброза спирометрия может оставаться псевдонормальной, хотя DL_{CO} почти всегда снижается, что обуславливает необходимость интерпретации легочной функции параллельно с результатами визуализационных методов исследования.

Распространенность ночной гипоксемии и центрального апноэ сна при ЛАГ остается высокой (70–80 %) [41, 42]. При подозрении на синдром обструктивного апноэ сна или синдрома гиповентиляции необходимы мониторинг пульсоксиметрии во время ночного сна либо полисомнографическое исследование.

5.1.5. Эхокардиография

Трансторакальная ЭхоКГ используется для визуализации влияния ЛГ на сердце и диагностики ЛАГ с помощью постоянно-волновой доплерографии. Однако ЭхоКГ недостаточна для выбора терапии ЛАГ, в этом случае требуется КПОС. Подробные рекомендации по оценке при ЭхоКГ правых отделов сердца опубликованы Европейской ассоциацией сердечно-сосудистой визуализации (EACVI), входящей в состав ESC [43, 44].

Измерение систолического ДЛА основано на пиковой скорости ТР с учетом давления в ПП, которое описывается уравнением Бернулли. Давление в ПП определяется при ЭхоКГ по диаметру нижней полой вены и ее изменениям при дыхании: диаметр нижней полой вены $< 2,1$ см, который спадается на $> 50\%$ при вдохе, соответствует нормальному давлению в ПП (3 мм рт. ст., разброс — 0–5 мм рт. ст.), тогда как диаметр нижней полой вены $> 2,1$ см, которая спадается на $< 50\%$ при резком вдохе или на $< 20\%$ при

спокойном дыхании, соответствует повышению давления в ПП до 15 мм рт. ст. (разброс — 10–20 мм рт. ст.). Если диаметр нижней полой вены и ее спадение при вдохе не соответствуют этим критериям, можно использовать промежуточное значение давления 8 мм рт. ст. (разброс — 5–10 мм рт. ст.). EACVI считает такой подход более предпочтительным, чем использование фиксированной величины в 5 или 10 мм рт. ст. при расчете систолического давления в ПП. Однако учитывая неточность измерения давления в ПП и увеличение ошибки измерения при использовании производных показателей, экспертами рекомендуется измерять пиковую скорость ТР с помощью постоянного волнового доплера как основной параметр для диагностики ЭхоКГ-вероятности ЛГ, а не использовать расчетное систолическое давление в ПП.

Если технически трудно измерить пиковую скорость ТР, в некоторых лабораториях используется контрастная ЭхоКГ (с внутривенным введением взболтанного физиологического раствора), при этом улучшается сигнал доплера и облегчается измерение пиковой скорости ТР. К сожалению, несмотря на тесную корреляцию между пиковой скоростью ТР и градиентом давления ТР, у некоторых больных расчет давления по данным доплера может быть неточным. При выраженной ТР измерение ее пиковой скорости

может давать заниженный показатель, что не позволит исключить ЛГ. Также возможно и завышение пиковой скорости ТР [44]. ЛГ нельзя надежно диагностировать по пороговому значению этого показателя. Следовательно оценка ДЛА исключительно по результатам доплерографической трансторакальной ЭхоКГ не подходит для скринингового выявления легкой бессимптомной ЛГ. Необходим поиск других ЭхоКГ-показателей, не зависящих от пиковой скорости ТР.

Целью ЭхоКГ-исследования должна быть оценка степени вероятности ЛГ. В клинических рекомендациях ESC предполагается градация степени вероятности ЛГ по скорости ТР в покое и наличию дополнительных ЭхоКГ-параметров ЛГ (табл. 8А). Вероятность ЛГ может быть высокой, промежуточной и низкой. При интерпретации результатов ЭхоКГ в клиническом контексте целью является принятие решения о необходимости КПОС у данного больного. Помимо скорости ТР, для более простой и стандартизированной оценки вероятности ЛГ предлагаются несколько дополнительных ЭхоКГ критериев (табл. 8В). Эти критерии позволяют оценить размеры ПЖ, перегрузку давлением, скорость кровотока за пределами ПЖ, диаметр ЛА и расчетное давление в ПП [43–45]. Измерение этих показателей описано в рекомендациях EACVI [43, 44].

Рекомендуемый план дальнейшего обследования больного с клиническими проявлениями основан на ЭхоКГ-вероятности ЛГ и приведен в табл. 9. В онлайн-материалах приведена аналогичная таблица IX для скрининга бессимптомных больных с факторами риска ЛАГ или со случайно выявленным подозрением на ЛГ при ЭКГ или при визуализационных методах исследования легких.

ЭхоКГ может оказаться полезной при установлении причины ЛГ. Двухмерный доплер и контрастирование позволяют диагностировать врожденные пороки сердца. Высокий легочный кровоток, выявленный при импульсно-волновом доплере при отсутствии видимого шунта, или значительная дилатация проксимальных отделов ЛА при умеренной ЛГ являются показаниями к чреспищеводному исследованию с контрастированием или магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца для исключения

Таблица 8А
Эхокардиографическая вероятность легочной гипертензии у больных с клиническими проявлениями и подозрением на легочную гипертензию
Table 8A
Echocardiographic probability of pulmonary hypertension in symptomatic patients with a suspicion of pulmonary hypertension

Пиковая скорость ТР, м / с	Наличие других ЭхоКГ-признаков ЛГ ^а	ЭхоКГ-вероятность ЛГ
≤ 2,8 или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8 или не измеряется	Да	Промежуточная
2,9–3,4	Нет	Промежуточная
2,9–3,4	Да	Высокая
> 3,4	Не требуется	Высокая

Примечание: ТР – трикуспидальная регургитация; ЭхоКГ – эхокардиография; ЛГ – легочная гипертензия; ^а – см. табл. 8В.

Таблица 8В
Эхокардиографические признаки легочной гипертензии, используемые для оценки вероятности легочной гипертензии в дополнение к скорости трикуспидальной регургитации (табл. 8А)
Table 8B
Echocardiographic signs suggesting pulmonary hypertension used to assess the probability of pulmonary hypertension in addition to tricuspid regurgitation velocity measurement in Table 8A

А. Желудочки ^а	В. ЛА ^а	С. Нижняя полая вена и ПП ^а
Соотношение диаметров базальных отделов ПЖ и ЛЖ > 1,0	Время ускорения потока в выносящем тракте ПЖ < 105 мс и / или среднедиастолическая инцизура	Диаметр нижней полой вены > 21 мм с уменьшением диаметра на вдохе (< 50 % – при втяжении воздуха носом или < 20 % – при спокойном вдохе)
Сглаживание межжелудочковой перегородки (индекс эксцентricности ЛЖ > 1,1 в систолу и / или диастолу)	Скорость ранней диастолической легочной регургитации > 2,2 мс	Площадь ПП (в конце систолы) > 18 см ²
	Диаметр ЛА > 25 мм	

Примечание: ПЖ – правый желудочек; ЛЖ – левый желудочек; ЛА – легочная артерия; ЭхоКГ – эхокардиография; ПП – правое предсердие; ^а – для изменения степени эхокардиографической вероятности легочной гипертензии должны присутствовать эхокардиографические признаки как минимум из 2 разных категорий (А / В / С).

Таблица 9

Предположительная диагностическая схема в соответствии с эхокардиографической вероятностью легочной гипертензии у больных с клиническими проявлениями, подозрительными в отношении этого заболевания, при наличии или отсутствии факторов риска легочной артериальной гипертензии или хронической тромбоэмболической легочной гипертензии

Table 9

Diagnostic management suggested according to echocardiographic probability of pulmonary hypertension in patients with symptoms compatible with pulmonary hypertension, with or without risk factors for pulmonary arterial hypertension or chronic thromboembolic pulmonary hypertension

ЭхоКГ вероят-ность ЛГ	Факторы риска ЛАГ или ХТЭЛГ отсутствуют ^d	Класс ^a	Уровень ^b	Факторы риска ЛАГ или ХТЭЛГ присутствуют ^a	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Низкая	Следует обсудить альтернативный диагноз	Ila	C	Следует обсудить ЭхоКГ-наблюдение	Ila	C	
Промежуточная	Следует обсудить альтернативный диагноз и ЭхоКГ-наблюдение	Ila	C	Может потребоваться дальнейшее обследование по поводу ЛГ ^e	Ila	B	[45, 46]
	Может потребоваться дальнейшее обследование по поводу ЛГ ^e	Ilb					
Высокая	Рекомендуется дальнейшее обследование по поводу ЛГ, включая КПОС ^e	I	C	Рекомендуется дальнейшее обследование по поводу ЛГ, включая КПОС ^e	I	C	

Примечание. ЭхоКГ – эхокардиография; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию; ^d – эти рекомендации неприменимы к больным с диффузными паренхиматозными заболеваниями легких или заболеваниями левых отделов сердца; ^e – в зависимости от наличия факторов риска ЛГ групп 2, 3 или 5. Стратегия дальнейшего обследования зависит от того, повышают ли факторы риска вероятность ЛАГ или ХТЭЛГ (см. диагностический алгоритм).

дефекта межпредсердной перегородки (дефекта венозного синуса) и / или аномального легочного венозного возврата. При подозрении на дисфункцию ЛЖ картина доплер-ЭхоКГ должна выполняться даже несмотря на низкую достоверность этого метода. Если после неинвазивных исследований диагноз остается неясным, следует обсудить возможность КПОС (см. раздел 8.1). Практическое клиническое значение доплер-ЭхоКГ с нагрузкой для выявления случаев ЛГ при нагрузке остается неопределенным из-за недостатка валидизированных критериев и проспективных данных.

5.1.6. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия (ВПСЛ) легких показана больным с ЛГ для исключения ХТЭЛГ. ВПСЛ является скрининговым методом при ХТЭЛГ, т. к. чувствительность этого метода выше, чем КТ-ангиографии легких, особенно в специализированных медицинских центрах [47]. ВПСЛ с нормальной или низкой вероятностью ХТЭЛГ достоверно исключает это состояние с чувствительностью 90–100 % и специфичностью 94–100 %, однако многие сцинтиграммы не имеют диагностической ценности. Поскольку при ЛАГ ВПСЛ может быть нормальной, на ней можно обнаружить небольшие периферические несегментарные дефекты перфузии. Объяснение состоит в том, что такие дефекты перфузии могут появляться при других заболеваниях легочных сосудов, например при ЛВОБ. Хотя ВПСЛ по-прежнему рекомендуется в качестве наиболее предпочтительного скринингового метода, вентиляционная сцинтиграфия нередко заменяется либо рентгенографией органов грудной клетки, либо КТВР легких, но такая практика пока не имеет доказательной базы. КТ легких во многих центрах предпочитают сцинтиграфии в связи с большей доступностью. В нескольких исследованиях показано, что

однофотонная эмиссионная КТ, которая также является радионуклидным методом, может превосходить ВПСЛ и КТВР, но при этих результатах требуется более углубленный анализ [48]. Недавно продемонстрированы новые методики, такие как трехмерное магнитно-резонансное перфузионное картирование, которое так же чувствительно при диагностике ХТЭЛГ, как и традиционная перфузионная сцинтиграфия. Преимуществом магнитно-резонансных методов является отсутствие лучевого воздействия [49].

5.1.7. Компьютерная томография высокого разрешения, компьютерная томография с контрастированием и ангиопульмонография

Сегодня КТ широкодоступна и помогает получить важную информацию о патологии сосудов, сердца, легочной паренхимы и средостения. По результатам КТ можно заподозрить ЛГ (дилатация ЛА или ПЖ), выявить ее причину (ХТЭЛГ, болезни легких) и уточнить форму ЛАГ (например, дилатация пищевода при системной склеродермии или врожденный порок сердца, такой как аномальный легочный венозный возврат) и получить прогностическую информацию [50].

Подозрение на ЛГ возникает при КТ-обследовании больного с соответствующими клиническими проявлениями или с другими показателями, если выявляются увеличение диаметра ЛА ≥ 29 мм и соотношение диаметров ЛА и восходящей аорты $\geq 1,0$. В литературе сообщается, что высокоспецифичным для ЛГ является соотношение сегментарных артерии и бронха $> 1 : 1$ в 3 или 4 долях [51, 52].

КТВР не только позволяет детально рассмотреть паренхиму легких, но и облегчает диагностику ИЗЛ и эмфиземы. КТВР также весьма информативна при клиническом подозрении на ЛВОБ. Типичные изменения в виде интерстициального отека с диффузными центрально расположенными участками

«матового стекла» и утолщением междольковых перегородок подтверждают диагноз ЛВОБ; также могут обнаруживаться лимфоаденопатия, плевральные утолщения и плевральный выпот [53]. ЛКГ можно заподозрить при диффузных двухсторонних утолщениях междольковых перегородок и наличии мелких центрилобулярных, плохо очерченных узелков. Однако изменения по типу «матового стекла» могут присутствовать и при ЛАГ более чем у $1/3$ больных [50].

КТ-ангиография с контрастированием ЛА позволяет уточнить диагноз ХТЭЛГ. При этом можно различить типичные ангиографические признаки ХТЭЛГ, такие как полная обструкция артерии, дискровидные ателектазы, неровности интимы, настолько же надежно и точно, как и при цифровой субтракционной ангиографии [54, 55]. При этой методике можно увидеть коллатерали бронхиальных артерий.

Традиционная ангиопульмонография требуется большинству больных с подозрением на ХТЭЛГ для выявления кандидатов на легочную эндартериэктомию или баллонную легочную ангиопластику [56, 57]. Ангиография безопасно выполняется опытным персоналом у больных с тяжелой ЛГ с использованием современных контрастных веществ и их селективного введения. Ангиопульмонография также позволяет диагностировать васкулит или легочные артериовенозные мальформации, но в обоих случаях КТ-ангиография так же или даже более высокоточна и менее инвазивна [58, 59].

5.1.8. Магнитно-резонансная томография сердца

МРТ сердца — точный и воспроизводимый метод оценки размеров, морфологии и функции ПЖ и неинвазивной оценки гемодинамики, включая ударный объем, СВ, растяжимость ЛА и массы ПЖ.

При подозрении на ЛГ наличие позднего накопления гадолиния, сниженной растяжимости ЛА и ретроградного кровотока имеют высокую прогностическую значимость для подтверждения диагноза, но каждый показатель МРТ сердца в отдельности не может исключить ЛГ [60–62]. У больных ЛГ с подозрением на врожденный порок сердца МРТ сердца может дать дополнительную диагностическую информацию, если при ЭхоКГ окончательное заключение не сделано.

Магнитно-резонансная ангиография с контрастированием или без такового высокоинформативна при исследовании легочных сосудов у больных с подозрением на ХТЭЛГ, особенно у беременных женщин, молодых людей или при противопоказаниях к введению йодсодержащего контрастного вещества [63].

МРТ сердца имеет прогностическое значение у больных ЛАГ, как при исходном обследовании, так и в процессе наблюдения [64–66].

5.1.9. Анализы крови

Анализы крови не применяются в диагностике ЛГ, но необходимы для установления этиологии некоторых форм ЛГ и поражения других органов. Всем па-

циентам рекомендуется выполнять не только клинический и биохимический анализы крови и измерять уровень гормонов щитовидной железы, но и множество специфических анализов. Печеночные показатели могут меняться при высоком венозном давлении в печеночных венах, заболеваниях печени и / или на фоне лечения антагонистами рецепторов эндотелина. При соответствующих клинических симптомах рекомендуется измерение печеночных показателей в крови. У пациентов с ЛАГ часто встречается или может появляться в ходе заболевания патология щитовидной железы, которую всегда следует исключать при резком немотивированном ухудшении состояния больных с ЛАГ.

Серологические анализы требуются для выявления заболеваний соединительной ткани, гепатита и ВИЧ-инфекции. Повышение антинуклеарных антител, как правило, в низком титре (1 : 80), обнаруживается у 40 % больных с ИЛАГ. При этом важно исключить системную склеродермию, поскольку это заболевание достаточно распространено среди больных ЛАГ. Ограниченная склеродермия также обычно сопровождается повышением антинуклеарных антител, в т. ч. антицентромерных антител, антител к двуцепочечной ДНК (dsDNA), анти-Ro, U3-RNP, B23, Th / To и U1-RNP. При диффузной склеродермии обычно появляются антитела U3-RNP. При системной красной волчанке могут обнаруживаться антитела к кардиолипину.

Пациенты с ХТЭЛГ должны обследоваться для исключения тромбофилии, в т. ч. антифосфолипидного синдрома, с определением антител к кардиолипину и волчаночного антикоагулянта. При ЛАГ также необходимо исследование на ВИЧ. У больных с ЛГ может повышаться сывороточная концентрация N-терминального фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), которая является самостоятельным прогностическим фактором у этих лиц.

5.1.10. Ультразвуковое исследование брюшной полости

Аналогично анализам крови, при ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости выявляются некоторые заболевания, связанные с ЛАГ. При УЗИ брюшной полости можно подтвердить, хотя и нельзя исключить портальную гипертензию. Точность диагностики повышается при использовании контрастных веществ и добавлении цветного доплера [67]. Портальную гипертензию можно надежно подтвердить или исключить при измерении градиента между свободным и окклюзионным давлением (ДЗЛА) в печеночных венах при КПОС [68].

5.1.11. Катетеризация правых отделов сердца и вазореактивность

КПОС необходима для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ для оценки тяжести гемодинамических нарушений и исследования вазореактивности легочного кровотока у отдельных больных (табл. 10). При выполнении этой процедуры в экспертных центрах частота осложнений (1,1 %) и летальность (0,055 %) остаются низкими [69]. При клинических факторах риска коронарной болезни сердца или сер-

Таблица 10
Рекомендации по катетеризации правых отделов сердца при легочной гипертензии
Table 10
Recommendations for right heart catheterization in pulmonary hypertension

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
КПОС рекомендуется для подтверждения диагноза ЛАГ (группа 1) и выбора терапии	I	C	
У больных с ЛГ рекомендуется выполнять КПОС в экспертных центрах (см. раздел 12), т. к. при этой процедуре требуется специальное техническое оснащение и отмечается риск серьезных осложнений	I	B	[69]
При ЛАГ (группа 1) КПОС может выполняться для оценки эффективности терапии (табл. 16)	IIa	C	
КПОС рекомендуется больным с врожденными внутрисердечными шунтами для выбора способа их коррекции (табл. 24)	I	C	
КПОС рекомендуется больным с ЛГ, обусловленной заболеваниями левых отделов сердца (группа 2) или заболеваниями легких (группа 3) перед трансплантацией органов	I	C	
Если ДЗЛА измерено недостоверно, следует выполнить катетеризацию левых отделов сердца для измерения конечного диастолического давления в ЛЖ	IIa	C	
КПОС может применяться при подозрении на ЛГ и заболевания левых отделов сердца или легких для дифференциальной диагностики и подбора терапии	IIb	C	
КПОС показана больным с ХТЭЛГ (группа 4) для подтверждения диагноза и подбора терапии	I	C	

Примечание: КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЛГ – легочная гипертензия; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии; ЛЖ – левый желудочек; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

лечной недостаточности с сохранной ФВ, а также у больных с ЭКГ-признаками систолической и / или диастолической дисфункции ЛЖ, помимо КПОС, выполняется также катетеризация левых отделов сердца. Рекомендация по катетеризации для лиц с заболеваниями левых отделов сердца или легких приведены дополнительно в табл. 31 и 33 соответственно. Важно измерить конечное диастолическое давление в ЛЖ во избежание неправильной классификации больного с повышенным ДЗЛА при отсутствии факторов риска сердечной недостаточности с сохранной ФВ, нормальными размерами левого предсердия и отсутствием ЭКГ-признаков повышенного давления наполнения ЛЖ.

Интерпретация инвазивных гемодинамических исследований должна строиться в контексте с клинической картиной и визуализационной диагностикой, прежде всего с ЭхоКГ. Катетеризация сердца выполняется после всех остальных методов исследования, поскольку при этом можно найти ответы на вопросы, возникшие в ходе предыдущего обследования больного, и избежать ненужных исследований при постановке альтернативного диагноза.

КПОС является технически сложной процедурой, требующей тщательного внимания к деталям при получении клинически ценной информации. Чтобы получить высококачественные результаты при низком риске для пациента эта процедура должна выполняться только в экспертных центрах. Особое внимание следует уделить следующим моментам:

- внешний датчик давления должен быть обнулен и установлен на средней линии груди в положении пациента лежа на спине, посередине расстояния между грудиной и поверхностью кровати [70]. Это положение соответствует уровню левого предсердия;
- давление должно измеряться в ЛА, положении заклинивания ЛА, ПЖ и ПП. Если используется баллонный катетер, он должен быть раздут в ПП, откуда катетер продвигается до достижения по-

ложения заклинивания ЛА. Следует избегать повторных сдуваний и раздуваний баллона в терминальных ЛА, поскольку это может привести к их разрыву. ДЗЛА является суррогатным показателем давления в левом предсердии и определяется как среднее значение 3 измерений. После надувания баллона в положении заклинивания нужно взять порцию крови для анализа, чтобы удостовериться, что измерено истинное ДЗЛА, поскольку при этом сатурация крови, взятой через катетер, и системной крови должна быть одинаковой. Все измерения давления должны выполняться в конце спокойного выдоха (не рекомендуется задерживать дыхание). Наоборот, принимая, что отрицательное инспираторное и положительное экспираторное внутригрудные давление уравнивают друг друга, можно регистрировать среднее давление в легочных сосудах, полученное при повторных измерениях в течение нескольких дыхательных циклов, за исключением случаев динамической гиперинфляции [70]. В идеале лучше анализировать высококачественную запись давления, чем короткие кривые на мониторе. В течение всей процедуры необходимо регистрировать артериальное давление неинвазивным методом, если не проводилась катетеризация левых отделов сердца;

- следует выполнить оксиметрию в крови, взятой как минимум из верхней полой вены, нижней полой вены и ПП, а также измерить сатурацию системной артериальной крови. У каждого больного с показателем сатурации крови в легочной артерии > 75 % и любом подозрении на шунт слева направо следует пошагово оценивать сатурацию крови;
- СВ должен измеряться методом термодилуции или прямым методом Фика. Троекратное измерение методом термодилуции более предпочтительно, поскольку обеспечивает надежный результат даже у больного с низким СВ и / или

выраженной ТР [71]. У больных с внутрисердечными шунтами метод термодилуции может быть недостаточно точным из-за ранней рециркуляции введенного раствора. Прямой метод Фика требует прямого измерения потребления кислорода — недостаточно широко распространенной методики. Непрямой метод Фика, при котором используются расчетные величины потребления кислорода, является более доступным, но менее надежным;

- исследование легочной вазореактивности для выявления больных, которым показано лечение высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (БКК), рекомендуется только пациентам с ИЛАГ, НЛАГ и лекарственной ЛАГ. Исследование вазореактивности проводится во время КПОС. При других формах ЛАГ и других видах ЛГ положительный результат тестирования встречается редко и может ввести в заблуждение. Стандартный тест на вазореактивность проводится с использованием ингаляционного оксида азота (NO) в дозе 10–20 частиц на миллион (ppm); альтернативой NO могут служить внутривенный эпипростенол, внутривенный аденозин или ингаляционный илопрост (табл. IV в онлайн-материалах). Под острым положительным ответом понимают снижение ДЛА_{ср.} ≥ 10 мм рт. ст. и достижение абсолютного значения ДЛА_{ср.} ≤ 40 мм рт. ст. при повышении или отсутствии изменений СВ. Эти критерии встречаются только у 10 % больных с ИЛАГ. Применение БКК, кислорода, ингибиторов фосфодиэстеразы-5 и других вазодилататоров для исследования острой вазореактивности не рекомендуется;
- интерпретация ДЗЛА в отдельно взятый момент должна проводиться с учетом клинической картины. У многих больных с заболеваниями левых отделов сердца ДЗЛА может снижаться до < 15 мм рт. ст. на фоне приема диуретиков [72–74].

По этой причине оценивалось влияние острой нагрузки объемом на давление наполнения левых отделов сердца [75]. Имеющиеся данные, хотя их и немного, свидетельствуют, что жидкостный болюс объемом 500 мл вполне безопасен для больного, но помогает выделить больных с ЛАГ, связанной с диастолической дисфункцией ЛЖ [76, 77]. Однако перед внедрением такого подхода в повседневную клиническую практику требуется его дальнейшая оценка. Аналогичным образом выделить больных с диастолической дисфункцией ЛЖ можно, оценивая гемодинамику на фоне физической нагрузки [2, 78, 79], но стандартизация этого метода отсутствует и требуется его дальнейшее изучение [17]. Более того, ДЗЛА может понизить конечное диастолическое давление в ЛЖ [80];

- к расчетным показателям, полученным во время КПОС, относятся транспульмональный градиент давления и ЛСС. Диагноз ЛАГ выставляется при ЛСС > 3 WU [1]. Показатель ЛСС широко используется, но его недостатком является то, что этот комбинированный показатель, высокочувствительный к изменениям кровотока и давления наполнения, не всегда отражает изменения в легочной гемодинамике в покое [81, 82]. ДГД между ДЗЛА_{ср.} и диастолическим ДЛА менее подвержен влиянию кровотока и давления наполнения желудочков [81], но не имеет прогностического значения [83]. ДГД может иметь значение у больных с подозрением на ЛГ, связанную с заболеваниями левых отделов сердца, что обсуждается в разделе 8 [4];
- коронарная ангиография может потребоваться при наличии стенокардии, факторов риска коронарной болезни сердца и ожидании больным легочной эндартерэктомии или трансплантации легких. При коронарной ангиографии по увеличению ПП выявляется компрессия левой главной

Таблица 11
Рекомендации по исследованию вазореактивности
Table 11
Recommendations for vasoreactivity testing

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Исследование вазореактивности должно проводиться только в экспертных центрах	I	C	[69]
Исследование вазореактивности показано больным с ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно обусловленной ЛАГ, для выявления лиц, которым показана терапия высокими дозами БКК	I	C	[84, 85]
Тест на вазореактивность считается положительным при снижении ДЛА _{ср.} на ≥ 10 мм рт. ст. и достижении абсолютного значения ДЛА _{ср.} ≤ 40 мм рт. ст. при одновременном повышении или отсутствии изменений СВ	I	C	[85, 86]
Для исследования вазореактивности рекомендуется использовать NO	I	C	[85, 86]
Альтернативой NO при исследовании вазореактивности может быть внутривенный эпипростерол	I	C	[85, 86]
Альтернативой NO при исследовании вазореактивности может быть аденозин	IIa	C	[87, 88]
Альтернативой при исследовании вазореактивности может быть ингаляционный илопрост	IIb	C	[89, 90]
Не рекомендуется использовать пероральные или внутривенные БКК для исследования вазореактивности	III	C	
Исследование вазореактивности для выявления больных, которым показано лечение высокими дозами БКК, не рекомендуется больным с другими вариантами ЛАГ помимо ИЛАГ, НЛАГ и лекарственно обусловленной ЛАГ, а также больным с ЛГ групп 2–5.	III	C	

Примечание: NO – оксид азота; ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия; НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия; БКК – блокаторы кальциевых каналов; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; СВ – сердечный выброс; ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

коронарной артерии, а также коронарная болезнь сердца.

Рекомендации по катетеризации правых и левых отделов сердца и исследованию вазореактивности приведены в табл. 10, 11.

5.1.12. Генетические исследования

Возможность молекулярно-генетической диагностики открыла новую эру в терапии заболеваний, включая генетическое консультирование пациентов с ЛАГ (см. подробнее в разделе 6.3.1.8) [26]. Генетическая диагностика и консультирование имеют строгие показания и основаны на принципах медицинской этики. Больных со спорадической или семейной ЛАГ или ЛВОБ / ЛКГ следует информировать о возможностях генетического обследования и консультирования в связи с тем, что они с высокой вероятностью могут являться носителями вызывающей болезнь мутации. Больных со спорадической или индуцированной анорексигенами ИЛАГ и семейным анамнезом ЛАГ следует направлять в консультативные центры для генетического консультирования и скрининга мутаций в гене *BMPT2*. При отсутствии выявленных мутаций в гене *BMPT2* у больных семейной ЛАГ или ИЛАГ моложе 40 лет либо если ЛАГ возникла у лица с индивидуальным или семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиэктазии, следует выполнить скрининг в генах *ACVRL1* и *ENG*. При отсутствии мутаций в генах *BMPT2*, *ACVRL1* и *ENG* рекомендуется скрининг более редких мутаций (*KCNK3*, *CAVI* и т. д.).

У больных со спорадической или семейной ЛВОБ / ЛКГ следует искать мутации в гене *EIF2AK4* [28]. Наличие двухаллельной мутации *EIF2AK4* достаточно для подтверждения диагноза ЛВОБ / ЛКГ без необходимости биопсии легкого и гистологической верификации.

5.1.13. Диагностический алгоритм

Диагностический алгоритм приведен на рисунке. Диагностический процесс начинается с подозрения

на ЛГ по данным ЭхоКГ, сопоставимым с диагнозом ЛГ (вероятность диагноза в соответствии с разным уровнем ЛГ приведена в табл. 8, 9), и продолжается по пути идентификации наиболее часто встречающихся клинических групп ЛГ: заболеваний левых отделов сердца (группа 2) и легочных заболеваний (группа 3), после исключения которых ведется поиск ХТЭЛГ (группа 4) и, наконец, разных типов ЛАГ (группа 1) или более редких состояний (группа 5).

ЛАГ следует подозревать при дифференциальной диагностике причин одышки, связанной с физической нагрузкой, синкопальных состояний, стенокардии и / или прогрессирующего ограничения физической толерантности, особенно у больных с явными факторами риска, симптомами распространенных сердечно-сосудистых и бронхолегочных заболеваний. Отдельное внимание следует уделить лицам с ассоциированными состояниями и / или факторами риска развития ЛАГ, такими как семейный анамнез, заболевания соединительной ткани, врожденные пороки сердца, ВИЧ-инфекция, портальная гипертензия, прием лекарств / токсинов, которые могут индуцировать ЛАГ (см. табл. 7). В повседневной клинической практике такой подход встречается редко. Чаще ЛГ неожиданно обнаруживается при ЭхоКГ, назначенной по другим поводам.

Если данные трансторакальной ЭхоКГ соответствуют высокой или промежуточной вероятности ЛГ (см. табл. 9), для установления принадлежности больного к группе 2 (заболевания левых отделов сердца) или группе 3 (заболевания легких) требуется собрать анамнез, выполнить ЭКГ, рентгенографию органов грудной клетки, исследовать легочную функцию, включая DL_{CO}, провести газовый анализ артериальной крови и при необходимости – ночное мониторирование пульсоксиметрии, а также КТВР. При низкой ЭхоКГ-вероятности ЛГ (см. табл. 9) дополнительные исследования не требуются, следует искать другие причины симптомов и продолжать наблюдение больных. При подтверждении заболевания левых отделов сердца или легких необходимо

Таблица 12
Рекомендации по диагностике легочной гипертензии

Table 12
Recommendations for diagnostic strategy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
При подозрении на ЛГ неинвазивным диагностическим исследованием первой линии является ЭхоКГ	I	C	
Больным с необъяснимой ЛГ рекомендуется ВПСЛ или перфузионная сцинтиграфия легких для исключения ХТЭЛГ	I	C	[47]
Больным с ХТЭЛГ рекомендуется КТ-ангиография ЛА с контрастированием	I	C	[93]
Всем больным с ЛАГ рекомендуется выполнять клинический и биохимический анализы крови, иммунологические анализы крови, исследование крови на ВИЧ и гормоны щитовидной железы для выявления особых состояний, которые могут привести к развитию ЛАГ	I	C	
Для исключения портальной гипертензии рекомендуется ультразвуковое исследование брюшной полости	I	C	[67]
При первоначальной диагностике ЛГ рекомендуется выполнить исследование легочной функции с измерением DL _{CO}	I	C	[36]
Всем больным с ЛГ рекомендуется КТВР легких	IIa	C	[94]
Всем больным с ХТЭЛГ рекомендуется ангиопульмонография	IIa	C	
Больным с ЛАГ не рекомендуется открытая или торакоскопическая биопсия легкого	III	C	

Примечание: ЛГ – легочная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких; ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия; КТ – компьютерная томография; КТВР – компьютерная томография высокого разрешения; ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

назначить соответствующее лечение. При тяжелой ЛГ и / или дисфункции ПЖ пациент должен быть направлен в консультативный центр по ЛГ для исключения дополнительных причин ЛГ. Если диагноз заболеваний левых отделов сердца или легких не подтвержден, следует выполнить ВПСЛ легких для дифференциальной диагностики между ХТЭЛГ и ЛАГ. Одновременно больной также должен быть направлен в консультативный центр по ЛГ.

При выявлении множественных сегментарных дефектов перфузии во время ВПСЛ следует предположить ХТЭЛГ (группа 4 ЛГ) [91]. При окончательной диагностике ХТЭЛГ (и оценка показаний к легочной эндартериектомии) требуется выполнение КТ-ангиографии, КПОС и селективной ангиопульмонографии. При КТ легких выявляются признаки ЛВОБ (группа 1'). Если результаты ВПСЛ являются нормальными или выявлены только очаговые субсегментарные дефекты перфузии, следует исключать ЛАГ (группа 1) или редкие заболевания (группа 5). В табл. 3 приведена схема ведения больного соответственно степени вероятности ЛГ, включая показания к КПОС. Окончательный диагноз устанавливается при выполнении дополнительных диагностических исследований, таких как клинический и биохимический анализы крови, иммунологические, серологические, ультразвуковые и генетические исследования.

Открытая или торакоскопическая биопсия легкого несет значительный риск осложнений и летального исхода [92]. В связи с этим, а также с тем, что биопсия в этой ситуации мало влияет на диагноз и лечение, эта процедура при ЛАГ не рекомендуется.

Рекомендации по диагностике приведены в табл. 12.

Скрининговая программа для ЛАГ представлена в дополнительных онлайн-материалах.

6. Легочная артериальная гипертензия (группа 1)

6.1. Клиническая характеристика

Клиническая характеристика ЛАГ не имеет специфических черт и соответствует общему описанию, приведенному в разделе 5.1.1. Более подробное описание отдельных подгрупп больных с ЛАГ приводится в разделе 7.

6.2. Оценка тяжести

6.2.1. Клинические параметры, визуализация и гемодинамика

Клиническая оценка остается ключевым моментом диагностики ЛГ, поскольку позволяет оценить тяжесть заболевания и его течение (улучшение, ухудшение, стабильность). Особое внимание при наблюдении больного следует обращать на переносимость физических нагрузок, эпизоды боли в груди, аритмии, кровохарканье и синкопальные эпизоды, изменения в терапии и приверженность назначенному лечению. Физикальное обследование дает информацию о наличии или отсутствии центрального либо периферического цианоза, набухания яремных вен, отеков, асцита и плеврального выпота, а также о частоте сердечных сокращений (ЧСС), сердечном ритме и артериальном давлении.

Несмотря на разногласия в оценке, ФК по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (табл. V онлайн) остается одним из наиболее достоверных факторов прогноза выживаемости, не только в момент постановки диагноза, но и в процессе наблюдения больного [96–98]. Ухудшение ФК — один из тревожных показателей прогрессирования заболевания, которое должно побудить к дальнейшему диагностическому поиску причин ухудшения [97, 99].

Физическая толерантность больного с ЛГ и исход заболевания определяются прежде всего функцией ПЖ, поэтому важным методом наблюдения больного по-прежнему является ЭхоКГ. Вопреки распространенному мнению, систолическое ДЛА в покое, рассчитанное при ЭхоКГ, как правило, не несет прогностической информации и не подходит для выбора терапии [96, 97, 100]. Повышение систолического ДЛА не обязательно отражает прогрессирование заболевания, а его снижение не всегда соответствует улучшению. Традиционная ЭхоКГ оценка включает измерение размеров камер сердца, особенно площади ПЖ и ПП, оценку ТР, индекса эксцентричности ЛЖ и сократимость ПЖ, что можно определить с помощью различных показателей, в т. ч. продольной систолической деформации и скорости деформации ПЖ, фракционного изменения площади ПЖ, индекса *Tei* и плоскостной систолической экскурсии трехстворчатого кольца (индекса TAPSE) [101–108].

С помощью трехмерной ЭхоКГ можно лучше оценить состояние сердца, чем при использовании обычной двухмерной ЭхоКГ, но при этом возможна заниженная оценка объемов и ФВ [109].

Количественная оценка функции ПЖ улучшается при использовании метода спекл-трекинга [110]. Учитывая геометрию ПЖ в целом, ни один из показателей сам по себе не является достаточным для описания функции ПЖ, и мнение опытного врача нередко важнее любых отдельно взятых показателей. Дополнительную информацию о функции ПЖ во время физической нагрузки дает ЭхоКГ. Следует заметить, что при значительном (> 30 мм рт. ст.) повышении ДЛА во время нагрузки лучше отражается функция ПЖ, что связано с более благоприятным долгосрочным исходом, чем умеренное повышение ДЛА или отсутствие повышения [111]. Как недавно показано, этот т. н. контрактильный резерв является самостоятельным прогностическим маркером у больных с тяжелой ЛГ [111].

Морфология и функция ПЖ более точно оцениваются при МРТ сердца, чем при ЭхоКГ, позволяя измерить ударный объем и СВ. Выявлено множество прогностических МРТ-маркеров, в т. ч. увеличение объема ПЖ, снижение объема ЛЖ, ФВ ПЖ и ударного объема. Получены некоторые доказательства того, что при длительном наблюдении лиц с ЛГ МРТ сердца может иметь преимущества перед другими методами мониторинга благодаря способности диагностировать правожелудочковую недостаточность до развития клинических проявлений [64, 66, 112, 113].

Оценка гемодинамических показателей при КПОС позволяет получить важную прогностическую информацию как в период постановки диагноза, так и при последующем наблюдении больного. Наиболее надежными индикаторами функции ПЖ и прогноза считаются давление вПП, сердечный индекс (СИ) и сатурация смешанной венозной крови (SvO_2), тогда как ДЛА_{ср.} имеет небольшое прогностическое значение (за исключением лиц с положительным ответом на терапию БКК) [96, 97, 99, 100, 114]. Неинвазивная оценка СВ методом возвратного дыхания [71], или биореактанса [115], пока недостаточно валидизирована для использования в повседневной клинической практике и выбора терапии.

По-прежнему остается неопределенность в отношении оптимального интервала между КПОС в процессе наблюдения. Разные центры придерживаются разных стратегий — от регулярных инвазивных исследований гемодинамики до преимущественно неинвазивной стратегии наблюдения. Доказательства того, что регулярные КПОС связаны с более благоприятным исходом по сравнению с неинвазивными методами наблюдения, в настоящее время отсутствуют. Тем не менее эксперты пришли к соглашению, что КПОС должна выполняться независимо от ожидаемого влияния ее результатов на выбор терапии (изменения в лекарственной терапии или постановка в лист ожидания трансплантации).

6.2.2. Переносимость физической нагрузки

Наиболее распространенным тестом с субмаксимальной физической нагрузкой в центрах ЛГ остается 6-минутный шаговый тест (6-МШТ). Этот тест прост в исполнении, недорог и доступен для всех больных и медицинских центров. Как и все методы обследования лиц с ЛГ, результаты 6-МШТ всегда должны интерпретироваться в контексте с клинической картиной. Расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ, зависит от многих факторов, включая пол, возраст, рост, массу тела, сопутствующие заболевания, потребность в кислороде, способность к обучению и мотивация. В то же время результаты 6-МШТ обычно представляются в абсолютных значениях, а не в процентах от должных величин. Абсолютные значения 6-МШТ (в отличие от изменений расстояния, пройденного при проведении 6-МШТ) имеют прогностическое значение, но отсутствует единое пороговое значение, применимое для всех больных [96, 99, 116–118]. В конце 6-МШТ рекомендуется определить величину усилия, приложенного больным, по шкале Борга. Кроме того, в некоторых исследованиях высказано предположение, что дополнительные показатели сатурации кислородом и динамики ЧСС могут улучшить прогностическое значение 6-МШТ, но эти данные нуждаются в подтверждении [119, 120].

Кардиореспираторное нагрузочное тестирование (КРНТ), как правило, выполняется с максимальной нагрузкой и дает важную информацию о физической толерантности больного, состоянии газообмена, эффективности легочной вентиляции и сердечной

функции на фоне нагрузки. В большинстве экспертных центров по ЛГ используется рамповый протокол (с непрерывно возрастающей нагрузкой), хотя он не стандартизован для этой популяции больных. Пациенты с ЛАГ, как правило, имеют низкое парциальное напряжение кислорода (pCO_2) в конце спокойного выдоха, высокий вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода (VE / VCO_2), низкий кислородный пульс ($VO_2 / ЧСС$) и низкое пиковое потребление кислорода (VO_{2peak}) [121]. Несколько показателей, определяемых при КРНТ, имеют прогностическое значение, но чаще других для выбора лечебной тактики применяется VO_{2peak} . Диагностическая и прогностическая информация, получаемая при КРНТ, дополняет информацию, получаемую при 6-МШТ [122].

6.2.3. Биохимические маркеры

В настоящее время отсутствуют специфические маркеры ЛАГ или ремоделирования легочных сосудов, хотя в этой области изучается великое множество различных маркеров. Их можно разделить на маркеры дисфункции сосудов (асимметричный диметиларгинин (ADMA), эндотелин-1, ангиопозитин, фактор фон Виллебранда) [126–131], маркеры воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6, хемокины) [132–135], маркеры миокардиального стресса (предсердный натрийуретический пептид, мозговой натрийуретический пептид (BNP / NT-proBNP), тропонины) [97, 118, 136–139], маркеры низкого СВ и / или тканевой гипоксии (pCO_2 , мочевая кислота, ростовой фактор дифференцировки 15 (GDF15), остеокальцин) [38, 140–142] и маркеры вторичного органного повреждения (креатинин, билирубин) [97, 137]. Этот список постоянно пополняется, но BNP и NT-proBNP остаются единственными маркерами, которые широко применяются как в повседневной клинической практике центров по ЛГ, так и в клинических исследованиях. Уровень BNP / NT-proBNP коррелирует с миокардиальной дисфункцией и дает прогностическую информацию в момент постановки диагноза и в процессе наблюдения больных [143]. Эти маркеры неспецифичны для ЛГ, но повышаются при почти любом заболевании сердца. BNP / NT-proBNP имеют высокую вариабельность и должны интерпретироваться в контексте с клинической картиной. BNP и NT-proBNP не имеют преимуществ друг перед другом. BNP, скорее всего, более тесно коррелирует с легочной гемодинамикой и менее подвержен влиянию почек, тогда как NT-proBNP может быть более точным маркером прогноза [137].

6.2.4. Общая оценка прогноза и риска

Настоятельно рекомендуется регулярно наблюдать больных с ЛАГ в экспертных центрах. Необходимо регулярно повторять полное обследование больного, т. к. ни один отдельный показатель не несет достаточной диагностической и прогностической информации. На каждом визите больного следует получать ответы на следующие наиболее важные вопросы:

- 1) есть ли признаки клинического ухудшения со времени последнего посещения?
- 2) если есть, то вызвано ли клиническое ухудшение прогрессированием ЛГ или сопутствующими заболеваниями?
- 3) насколько стабильна и достаточна функция ПЖ?
- 4) обеспечивает ли настоящее состояние больного благоприятный долговременный прогноз, т. е. соответствует ли больной критериям низкого риска?

Для ответов на эти вопросы требуется многопрофильный подход к каждому больному. В табл. 13 приведены показатели, наиболее часто используемые в центрах по ЛГ. Не все из них надо оценивать при каждом посещении больного, однако базовая программа должна включать определение ФК и хотя бы один способ оценки физической толерантности (6-МШТ или КРНТ). Также рекомендуется оценивать функцию ПЖ, либо при измерении BNP / NT-proBNP, либо при ЭхоКГ. Выбор большинства предлагаемых показателей и их пороговых значений основан на мнении экспертов. Они могут иметь прогностическое значение и использоваться при выборе лечебной тактики, но к каждому конкретному больному они должны применяться с осторожностью. Частота летальности подсчитывается приблизительно, и соответствующие показатели изучались в основном у больных с ИЛАГ. Не все показатели относятся к одной и той же группе риска. Помимо этого, на индивидуальный риск влияют та-

кие факторы, как скорость прогрессирования заболевания, наличие или отсутствие признаков правожелудочковой недостаточности или синкопальных эпизодов, сопутствующие заболевания, осложнения. Рекомендуется регулярная регистрация ЭКГ для выявления клинически значимых аритмий, нередких в данной популяции больных [33]. У больных с ЛАГ иногда развивается прогрессирующая гипоксемия, им показана длительная кислородотерапия. Низкое pCO_2 может быть связано со снижением легочного кровотока и влиять на прогноз [38]. Таким образом, газовый анализ артериальной или капиллярной крови дает важную информацию и должен включаться в регулярное клиническое обследование больных, по крайней мере при клиническом ухудшении состояния. Альтернативой газовому анализу крови может быть пульсоксиметрия, но она менее надежна и не позволяет оценить pCO_2 . Рекомендуемый базовый набор исследований, помимо BNP / NT-proBNP, включает клинический анализ крови и определение международного нормализованного отношения (у больных, получающих антагонисты витамина К), измерение сывороточных концентраций натрия, калия, креатинина, мочевины, мочевого азота, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы (у больных, получающих антагонисты рецепторов эндотелина) и билирубин. Кроме того, тропонин, мочевая кислота, обмен железа и функция щитовидной железы должны оцениваться как мини-

Таблица 13
Оценка риска легочной артериальной гипертензии
Table 13
Risk assessment in pulmonary arterial hypertension

Критерии прогноза ^a (на основании 1-годовой летальности)	Низкий риск < 5 %	Промежуточный риск < 5 %	Высокий риск > 10 %
Клинические симптомы правожелудочковой недостаточности	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Прогрессирование симптомов	Нет	Медленное	Быстрое
Синкопальные состояния	Нет	Единичные ^b	Повторяющиеся ^c
ФК по ВОЗ	I, II	III	IV
Расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ, м	> 440	165–550	< 165
КРНТ:			
• пиковое $VO_{2\max}$, мл / мин / кг	> 15 (> 65 % _{дож.})	11–15 (35–65 % _{дож.})	< 11 (< 35 % _{дож.})
• наклон кривой VE / VCO_2	< 36	36–44,9	≥ 45
Уровень NT-proBNP в плазме крови, нг / л:			
• BNP	< 50	50–300	> 300
• NT-proBNP	< 300	300–1 400	> 1 400
Визуализационные методы (ЭхоКГ, МРТ сердца):			
• площадь ПП, см ²	< 18	18–26	> 26
• перикардиальный выпот	Отсутствует	Отсутствует или минимальный	Визуализируется
Гемодинамика:			
• давление в ПП, мм рт. ст.	< 8	8–14	> 14
• СИ, л / мин / м ²	≥ 2,5	2,0–2,4	< 2,0
• SvO_2 , %	> 65	60–65	< 60

Примечание: ФК – функциональный класс; ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование; VO_2 – потребление кислорода; VE / VCO_2 – вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода; NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида; BNP – мозговой натрийуретический пептид; ЭхоКГ – эхокардиография; МРТ – магнитно-резонансная томография; ПП – правое предсердие; СИ – сердечный индекс; SvO_2 – сатурация кислородом в смешанной венозной крови; ^a – большинство показателей и пороговых значений выбраны на основании мнения экспертов. Они могут иметь прогностическое значение и использоваться для выбора терапевтической тактики, но для конкретного больного должны применяться с осторожностью. Также следует отметить, что большинство из этих показателей валидизированы для ИЛАГ, и пороговые значения не всегда применимы для других ее форм. Более того, при оценке риска необходимо учитывать назначенную терапию и ее влияние на данные показатели; ^b – единичные синкопальные состояния во время энергичной физической нагрузки у больных, состояние которых в остальных условиях стабильное; ^c – повторяющиеся синкопальные эпизоды, даже при небольших или регулярных нагрузках.

Таблица 14
Обследование и наблюдение больных с легочной артериальной гипертензией
Table 14
Suggested assessment and timing for the follow-up of patients with pulmonary arterial hypertension

	Исходно	Каждые 3–6 мес. ^a	Каждые 6–12 мес. ^a	Через 3–6 мес. после смены терапии ^a	При клиническом ухудшении
Обследование и определение ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
6-МШТ / оценка одышки по шкале Борга	+	+	+	+	+
КРНТ	+		+		+ ^e
ЭхоКГ	+		+	+	+
Основные лабораторные анализы ^b	+	+	+	+	+
Дополнительные лабораторные анализы ^c	+		+		+
Газовый анализ крови ^d	+		+	+	+
КПОС	+		+ ^f	+ ^e	+ ^f

Примечание: ФК – функциональный класс; ЭКГ – электрокардиография; 6-МШТ – 6-минутный шаговый тест; КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование; ЭхоКГ – эхокардиография; КПОС – катетеризация правых отделов сердца; ^a – интервал может быть изменен в соответствии с состоянием пациента; ^b – к основным лабораторным анализам относятся клинический анализ крови, международное нормализованное отношение (у больных, получающих антагонисты витамина К), сывороточный креатинин, натрий, калий, аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза (у больных, получающих антагонисты рецепторов эндотелина), билирубин и натрийуретический пептид (BNP или NT-proBNP); ^c – в дополнительные лабораторные анализы включены тиреостимулирующий гормон, тропонин, мочевая кислота, показатели обмена железа (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферина) и другие показатели в зависимости от состояния пациента; ^d – из артериальной или артериализованной капиллярной крови; у стабильных больных или при невозможности выполнить газовый анализ крови может быть заменен на сатурацию кислородом; ^e – возможные исследования; ^f – в некоторых центрах КПОС выполняется через регулярные интервалы времени в процессе наблюдения.

мум 1 раз в год либо при клиническом ухудшении. В табл. 14 и 15 приведены подробные рекомендации по наблюдению больных с ЛАГ.

6.2.5. Определение состояния больного

На основании полного обследования больного, описанного в предыдущем разделе, пациента можно отнести к группе низкого, промежуточного или высокого риска клинического ухудшения или смерти (табл. 13). Конечно, существуют и другие факторы, влияющие на течение болезни и прогноз, которые не могут быть устранены с помощью специфической терапии ЛАГ; к ним относятся возраст, пол, фоновые и сопутствующие заболевания. Несмотря на то, что всегда сложно делать прогноз для конкретного больного, годовая летальность у пациентов низкого риска составляет < 5 %. У таких больных в основном непрогрессирующее течение заболевания, ФК I или II по классификации ВОЗ, расстояние, пройденное при проведении 6-МШТ > 440 м и отсутствие клинически значимой дисфункции ПЖ. В группе промежуточного риска 1-годовая летальность составляет 5–10 %, у таких больных отмечаются преимущест-

венно III ФК по ВОЗ, умеренное снижение физической толерантности и признаки дисфункции ПЖ, но без правожелудочковой недостаточности. У пациентов высокого риска отмечаются 1-годовая летальность > 10 %, III или IV ФК по ВОЗ, прогрессирующее течение болезни и признаки тяжелой дисфункции ПЖ либо правожелудочковой недостаточности и вторичной органной дисфункции.

Показатели, приведенные в табл. 13, могут меняться по-разному, т. е. попадать в разные категории риска. В этом случае опять же лечебную тактику поможет выбрать полная оценка состояния больного.

6.2.6. Цели лечения и стратегии наблюдения

Основная цель лечения пациентов с ЛАГ заключается в достижении состояния низкого риска (см. табл. 13), которое обычно сопровождается хорошими физической толерантностью, качеством жизни, функцией ПЖ и низким риском летального исхода. Это соответствует II ФК по ВОЗ. У большинства больных такое состояние сопровождается нормальным или почти нормальным расстоянием, пройденным при проведении 6-МШТ, целевым зна-

Таблица 15
Рекомендации по оценке тяжести легочной артериальной гипертензии и клинической эффективности терапии
Table 15
Recommendations for evaluation of the severity of pulmonary arterial hypertension and clinical response to therapy

Рекомендации	Класс ^a	Уровень ^b	Ссылка ^c
Рекомендуется оценивать тяжесть больного ЛАГ по панели параметров, полученных при клиническом обследовании, нагрузочном тестировании, биохимических анализах крови, ЭхоКГ и гемодинамических исследованиях (табл. 13 и 14)	I	C	[96, 97, 99]
Стабильных больных рекомендуется обследовать регулярно каждые 3–6 мес. (см. табл. 14)	I	C	[98]
Адекватным ответом на терапию у больных ЛАГ рекомендуется считать достижение / поддержание состояния низкого риска (см. табл. 13)	I	C	[96–99]
Достижение / поддержание состояния промежуточного риска (см. табл. 13) у большинства больных рекомендуется расценивать как неадекватный ответ на терапию	IIa	C	[96–99]

Примечание: ЛАГ – легочная артериальная гипертензия; ЭхоКГ – эхокардиография; ^a – класс рекомендаций; ^b – уровень доказательств; ^c – ссылки, подтверждающие данную рекомендацию.

чением которого считается дистанция > 380 , > 440 и > 500 м [96, 99, 116–118, 144]. Все эти значения основаны на анализе выживаемости отдельных когорт больных либо на мнении экспертов. В данных клинических рекомендациях выбрано пороговое расстояние > 440 м на основании данных 5-го Международного симпозиума по легочной гипертензии [145], поскольку эта цифра получена в самой большой на сегодняшний день когорте больных [99]. Тем не менее у пожилых больных или лиц с сопутствующими заболеваниями могут быть выбраны другие пороговые расстояния с учетом индивидуальных факторов. Наоборот, у более молодых пациентов без других заболеваний расстояние 6-МШТ > 440 м может быть недостаточным. У таких больных следует регулярно выполнять КРНТ, т. к. этот вид тестирования дает более объективную информацию о переносимости физических нагрузок и функциональном состоянии ПЖ.

Следует заметить, что данные целевые критерии не всегда достижимы, особенно при поздних стадиях заболевания, тяжелой сопутствующей патологии или у лиц пожилого и старческого возраста.

Продолжение в № 4 / 2017

Адаптированный перевод к. м. н. Чикиной С.Ю.
Adapted translation – Svetlana Yu. Chikina, Candidate of Medicine

Список сокращений

BMРR2 – рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа
BNP – мозговой натрийуретический пептид
DL_{CO} – диффузионная способность легких по монооксиду углерода
EIF2AK4 – эукариотический фактор инициации трансляции 2- α -киназа-4
ERS (*European Respiratory Society*) – Европейское респираторное общество
ESC (*European Society of Cardiology*) – Европейское общество кардиологов
NO – оксид азота
NT-proBNP – N-концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида
PaO₂ – артериальное напряжение кислорода
PaCO₂ – артериальное напряжение углекислого газа
pCO₂ – парциальное напряжение кислорода
SvO₂ – сатурация кислородом в смешанной венозной крови
VE / VCO₂ – вентиляционный эквивалент по диоксиду углерода
VO_{2peak} – пиковое потребление кислорода
VO₂ – потребление кислорода
WU – единицы Вуда
БМК – блокаторы кальциевых каналов
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ДГД – диастолический градиент давления
ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии
ДЛА_{ср.} – среднее давление в легочной артерии
ИЗЛ – интерстициальные заболевания легких
ИЛАГ – идиопатическая легочная артериальная гипертензия

КПОС – катетеризация правых отделов сердца
КРНТ – кардиореспираторное нагрузочное тестирование
КТ – компьютерная томография
КТВР – компьютерная томография высокого разрешения
ЛА – легочная артерия
ЛАГ – легочная артериальная гипертензия
ЛВОБ – легочная веноокклюзионная болезнь
ЛГ – легочная гипертензия
ЛЖ – левый желудочек
ЛКГ – легочный капиллярный гемангиоматоз
ЛСС – легочное сосудистое сопротивление
МРТ – магнитно-резонансная томография
НЛАГ – наследственная легочная артериальная гипертензия
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
СВ – сердечный выброс
СИ – сердечный индекс
ТР – трикуспидальная регургитация
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
ХТЭЛГ – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
ЭКГ – электрокардиография
ЭОС – электрическая ось сердца
ЭхоКГ – эхокардиография
6-МШТ – 6-минутный шаговый тест
ВПСЛ – вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧСС – частота сердечных сокращений

Литература / References

1. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (Suppl.): D42–D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
2. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S. et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: A systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (4): 888–894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
3. Herve P., Lau E., Sitbon O. et al. Criteria for diagnosis of exercise pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (3): 728–737. DOI: 10.1183/09031936.00021915.
4. Vachieri J.L., Adir Y., Barbera J.A. et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D100–D108. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033.
5. Simonneau G., Galiè N., Rubin L.J. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S5–S12.
6. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D34–D41. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
7. Dhillon R. The management of neonatal pulmonary hypertension. *Arch. Dis. Child Fetal. Neonatal. Ed.* 2012; 97 (3): F223–F228. DOI: 10.1136/adc.2009.180091.

8. Porta N.F., Steinhorn R.H. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. *Clin. Perinatol.* 2012; 39 (1): 149–164. DOI: 10.1016/j.clp.2011.12.006.
9. Ivy D.D., Abman S.H., Barst R.J. et al. Pediatric pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D117–D126. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.028.
10. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 173 (9): 1023–1030. DOI: 10.1164/rccm.200510-1668OC.
11. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J.V. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 30 (1): 104–109. DOI: 10.1183/09031936.00092306.
12. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D51–D59.
13. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M., et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S43–S54.
14. Montani D., Bergot E., Günther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation.* 2012; 125 (17): 2128–2137. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.079921.
15. Savale L., Chaumais M.C., Cottin V. et al. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (5): 1164–1172. DOI: 10.1183/09031936.00188611.
16. Savale L., Sattler C., Gunther S. et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (6): 1627–1634. DOI: 10.1183/09031936.00057914.
17. Badesch B.D., Champion H.C., Gomez-Sanchez M.A. et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (Suppl.): S55–S56.
18. Oudiz R.J. Pulmonary hypertension associated with left-sided heart disease. *Clin. Chest Med.* 2007; 28 (1): 233–241. DOI: 10.1016/j.ccm.2006.12.001.
19. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur. Heart J.* 2012; 33 (19): 2451–2496. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109.
20. Seeger W., Adir Y., Barberà J.A. et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D109–D116.
21. Hurdman J., Condliffe R., Elliot C.A. et al. Pulmonary hypertension in COPD: results from the ASPIRE registry. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (6): 1292–1301. DOI: 10.1183/09031936.00079512.
22. Cottin V., Nunes H., Brillet P.Y. et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (4): 586–593. DOI: 10.1183/09031936.05.00021005.
23. Escribano-Subias P., Blanco I., Lopez-Meseguer M. et al. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 596–603. DOI: 10.1183/09031936.00101211.
24. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350 (22): 2257–2264. DOI: 10.1056/NEJMoa032274.
25. Pepke-Zaba J., Delcroix M., Lang I. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation.* 2011; 124 (18): 1973–1981. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008.
26. Soubrier F., Chung W.K., Machado R. et al. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D13–D21.
27. Ma L., Roman-Campos D., Austin E.D. et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369 (4): 351–361. DOI: 10.1056/NEJMoa1211097.
28. Eyries M., Montani D., Girerd B. et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat. Genet.* 2014; 46 (1): 65–69. DOI: 10.1038/ng.2844.
29. Eddahibi S., Chaouat A., Morrell N. et al. Polymorphism of the serotonin transporter gene and pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003; 108 (15): 1839–1844. DOI: 10.1161/01.CIR.0000091409.53101.E8.
30. Bonderman D., Wexberg P., Martischnig A.M. et al. A noninvasive algorithm to exclude pre-capillary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (5): 1096–1103. DOI: 10.1183/09031936.00089610.
31. Rich J.D., Thenappan T., Freed B. et al. QTc prolongation is associated with impaired right ventricular function and predicts mortality in pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (3): 669–676. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.071.
32. Sun P.Y., Jiang X., Gombert-Maitland M. et al. Prolonged QRS duration: a new predictor of adverse outcome in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Chest.* 2012; 141: 374–380.
33. Olsson K.M., Nickel N.P., Tongers J. et al. Atrial flutter and fibrillation in patients with pulmonary hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (5): 2300–2305. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.024.
34. Rich S., Dantzker D.R., Ayres S.M. et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107 (2): 216–223.
35. Milne E.N. Forgotten gold in diagnosing pulmonary hypertension: the plain chest radiograph. *Radiographics.* 2012; 32 (4): 1085–1087. DOI: 10.1148/rg.324125021.
36. Trip P., Nossent E.J., de Man F.S. et al. Severely reduced diffusion capacity in idiopathic pulmonary arterial hypertension: patient characteristics and treatment responses. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1575–1585. DOI: 10.1183/09031936.00184412.
37. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Pulmonary function in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2003; 41 (6): 1028–1035.
38. Hoeper M.M., Pletz M.W., Golpon H. et al. Prognostic value of blood gas analyses in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2007; 29 (5): 944–950. DOI: 10.1183/09031936.00134506.
39. Pellegrino R., Viegi G., Brusasco V. et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur. Respir. J.* 2005; 26 (5): 948–968. DOI: 10.1183/09031936.05.00035205.
40. Holverda S., Bogaard H.J., Groepenhoff H. et al. Cardiopulmonary exercise test characteristics in patients with chronic obstructive pulmonary disease and associated pulmonary hypertension. *Respiration.* 2008; 76 (2): 160–167. DOI: 10.1159/000110207.
41. Jilwan F.N., Escourrou P., Garcia G. et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013; 143 (1): 47–55. DOI: 10.1378/chest.11-3124.

42. Rafanan A.L., Golish J.A., Dinner D.S. et al. Nocturnal hypoxemia is common in primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (3): 894–899.
43. Rudski L.G., Lai W.W., Afilalo J. et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2010; 23 (7): 685–713. DOI: 10.1016/j.echo.2010.05.010.
44. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. 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; 16 (3): 233–270. DOI: 10.1093/ehjci/jev014.
45. Foale R., Nihoyannopoulos P., McKenna W. et al. Echocardiographic measurement of the normal adult right ventricle. *Br. Heart J.* 1986; 56 (1): 33–44.
46. Hachulla E., Gressin V., Guillemin L. et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005; 52 (12): 3792–3800. DOI: 10.1002/art.21433.
47. Tunariu N., Gibbs S.J.R., Win Z. et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J. Nucl. Med.* 2007; 48 (5): 680–684. DOI: 10.2967/jnumed.106.039438.
48. Meng J.J., Zhang L.J., Wang Q. et al. 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; 36 (3): 177–181.
49. Rajaram S., Swift A.J., Telfer A. et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2013; 68 (7): 677–678. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
50. Rajaram S., Swift A.J., Condliffe R. et al. CT features of pulmonary arterial hypertension and its major subtypes: a systematic CT evaluation of 292 patients from the ASPIRE Registry. *Thorax*. 2015; 70 (4): 382–387. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2014-206088.
51. Shen Y., Wan C., Tian P. et al. CT-base pulmonary artery measurement in the detection of pulmonary hypertension: a meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93 (27): e256. DOI: 10.1097/MD.0000000000000256.
52. Tan R.T., Kuzo R., Goodman L.R. et al. Utility of CT scan evaluation for predicting pulmonary hypertension in patients with parenchymal lung disease. *Chest*. 1998; 113 (5): 1250–1256.
53. Resten A., Maitre S., Humbert M. et al. Pulmonary hypertension: CT of the chest in pulmonary venoocclusive disease. *Am. J. Roentgenol.* 2004; 183 (1): 65–70. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830065.
54. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2004; 23 (4): 637–648.
55. Reichelt A., Hoepfer M.M., Galanski M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: evaluation with 64-detector row CT versus digital subtraction angiography. *Eur. J. Radiol.* 2008; 71 (1): 49–54. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.03.016.
56. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345 (20): 1465–1472. DOI: 10.1056/NEJMra 010902.
57. Fukui S., Ogo T., Morita Y. et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur. Respir. J.* 2014; 43 (5): 1394–1402. DOI: 10.1183/09031936.00012914.
58. Castaner E., Alguersuari A., Andreu M. et al. Imaging findings in pulmonary vasculitis. *Semin. Ultrasound. CT MR*. 2012; 33 (6): 567–579. DOI: 10.1053/j.sult.2012.05.001.
59. Nawaz A., Litt H.I., Stavropoulos S.W. et al. Digital subtraction pulmonary arteriography versus multidetector CT in the detection of pulmonary arteriovenous malformations. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2008; 19 (11): 1582–1588. DOI: 10.1016/j.jvir.2008.07.011.
60. Peacock A.J., Vonk Noordegraaf A. Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. Rev.* 2013; 22 (130): 526–534. DOI: 10.1183/09059180.00006313.
61. Swift A.J., Rajaram S., Condliffe R. et al. Diagnostic accuracy of cardiovascular magnetic resonance imaging of right ventricular morphology and function in the assessment of suspected pulmonary hypertension results from the ASPIRE registry. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 2012; 14: 40–50. DOI: 10.1186/1532-429X-14-40.
62. Swift A.J., Rajaram S., Hurdman J. et al. Noninvasive estimation of PA pressure, flow, and resistance with CMR imaging: derivation and prospective validation study from the ASPIRE registry. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (10): 1036–1047. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.01.013.
63. Ley S., Kauczor H.U., Heussel C.P. et al. Value of contrast-enhanced MR angiography and helical CT angiography in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2003; 13 (10): 2365–2371. DOI: 10.1007/s00330-003-1878-8.
64. van Wolferen S.A., Marcus J.T., Boonstra A. et al. Prognostic value of right ventricular mass, volume, and function in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28 (10): 1250–1257. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl477.
65. Peacock A.J., Crawley S., McLure L. et al. Changes in right ventricular function measured by cardiac magnetic resonance imaging in patients receiving pulmonary arterial hypertension-targeted therapy: the EURO-MR Study. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 107–114. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000629.
66. van de Veerdonk M.C., Kind T., Marcus J.T. et al. Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (24): 2511–2519. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.06.068.
67. Albrecht T., Blomley M.J., Cosgrove D.O. et al. Non-invasive diagnosis of hepatic cirrhosis by transit-time analysis of an ultrasound contrast agent. *Lancet*. 1999; 353 (9164): 1579–1583. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)06373-9.
68. Naeije R. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Swiss. Med. Wkly*. 2003; 133 (11-12): 163–169. DOI: 2003/11/smw-10016.
69. Hoepfer M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48 (12): 2546–2552. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.07.061.

70. Kovacs G., Avian A., Pienn M. et al. Reading pulmonary vascular pressure tracings. How to handle the problems of zero leveling and respiratory swings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2014; 190: 252–257.
71. Hoeper M.M., Maier R., Tongers J. et al. Determination of cardiac output by the Fick method, thermodilution, and acetylene rebreathing in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160 (2): 535–541. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9811062.
72. Frost A.E., Farber H.W., Barst R.J. et al. Demographics and outcomes of patients diagnosed with pulmonary hypertension with pulmonary capillary wedge pressures 16 to 18 mm Hg: insights from the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 143 (1): 185–195. DOI: 10.1378/chest.11-1387.
73. Abraham W.T., Adamson P.B., Bourge R.C. et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011; 377 (9766): 658–666. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
74. Prasad A., Hastings J.L., Shibata S. et al. Characterization of static and dynamic left ventricular diastolic function in patients with heart failure with a preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 617–626. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.867044.
75. Fujimoto N., Borlaug B.A., Lewis G.D. et al. Hemodynamic responses to rapid saline loading: the impact of age, sex, and heart failure. *Circulation.* 2013; 127 (1): 55–62. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111302.
76. Fox B.D., Shimony A., Langleben D. et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (4): 1083–1091. DOI: 10.1183/09031936.00091212.
77. Robbins I.M., Hemnes A.R., Pugh M.E. et al. High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ. Heart Fail.* 2014; 7 (1): 116–122. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000468.
78. Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ. Heart Fail.* 2010; 3 (5): 588–595. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
79. Hager W.D., Collins I., Tate J.P. et al. Exercise during cardiac catheterization distinguishes between pulmonary and left ventricular causes of dyspnea in systemic sclerosis patients. *Clin. Respir. J.* 2013; 7 (3): 227–236. DOI: 10.1111/j.1752-699X.2012.00310.x.
80. Halpern S.D., Taichman D.B. Misclassification of pulmonary hypertension due to reliance on pulmonary capillary wedge pressure rather than left ventricular end-diastolic pressure. *Chest.* 2009; 136 (1): 37–43. DOI: 10.1378/chest.08-2784.
81. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41 (1): 217–223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
82. Provencher S., Herve P., Sitbon O. et al. Changes in exercise haemodynamics during treatment in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2008; 32 (2): 393–398. DOI: 10.1183/09031936.00009008.
83. Tedford R.J., Beaty C.A., Mathai S.C. et al. Prognostic value of the pre-transplant diastolic pulmonary artery pressure-to-pulmonary capillary wedge pressure gradient in cardiac transplant recipients with pulmonary hypertension. *J. Heart Lung Transplant.* 2014; 33: 289–297. DOI: 10.1056/NEJM199207093270203.
84. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension [see comments]. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 76–81.
85. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation.* 2005; 111 (23): 3105–3111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.488486.
86. Barst R., McGoon M., Torbicki A. et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43 (Suppl. 1): S40–S47.
87. Morgan J.M., McCormack D.G., Griffiths M.J. et al. Adenosine as a vasodilator in primary pulmonary hypertension [see comments]. *Circulation.* 1991; 84 (83): 1145–1149.
88. Nootens M., Schrader B., Kaufmann E. et al. Comparative acute effects of adenosine and prostacyclin in primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1995; 107 (1): 54–57.
89. Hoeper M.M., Olschewski H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects of inhaled nitric oxide and aerosolized iloprost in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35 (1): 176–182.
90. Opitz C.F., Wensel R., Bettmann M. et al. Assessment of the vasodilator response in primary pulmonary hypertension. Comparing prostacyclin and iloprost administered by either infusion or inhalation. *Eur. Heart J.* 2003; 24: 356–365.
91. Kim N.H., Delcroix M., Jenkins D.P. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62 (25, Suppl.): D92–D99. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.024.
92. Montani D., Price L.C., Dorfmueller P. et al. Pulmonary veno-occlusive disease. *Eur. Respir. J.* 2009; 33 (1): 189–200. DOI: 10.1183/09031936.00090608.
93. He J., Fang W., Lv B. et al. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: comparison of ventilation/perfusion scanning and multidetector computed tomography pulmonary angiography with pulmonary angiography. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (5): 459–463. DOI: 10.1097/MNM.0b013e32835085d9.
94. Cottin V., Le Pavec J., Prevot G. et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (1): 105–111. DOI: 10.1183/09031936.00038709.
95. Taichman D.B., McGoon M.D., Harhay M.O. et al. 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; 84 (7): 586–592. DOI: 10.1016/S0025-6196(11)60747-7.
96. Sitbon O., Humbert M., Nunes H. et al. Long-term intravenous epoprostenol infusion in primary pulmonary hypertension: prognostic factors and survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 40 (4): 780–788.
97. Nickel N., Golpon H., Greer M. et al. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2012; 39 (3): 589–596. DOI: 10.1183/09031936.00092311.
98. Barst R.J., Chung L., Zamanian R.T. et al. Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest.* 2013; 144 (1): 160–168. DOI: 10.1378/chest.12-2417.
99. Benza R.L., Miller D.P., Gomberg-Maitland M. et al. Predicting survival in pulmonary arterial hypertension:

- insights from the Registry to Evaluate Early and Long-Term Pulmonary Arterial Hypertension Disease Management (REVEAL). *Circulation*. 2010; 122 (2): 164–172. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898122.
100. McLaughlin V.V., Sitbon O., Badesch D.B. et al. Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2005; 25 (2): 244–249. DOI: 10.1183/09031936.05.00054804.
 101. Sachdev A., Villarraga H.R., Frantz R.P. et al. Right ventricular strain for prediction of survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2011; 139 (6): 1299–1309. DOI: 10.1378/chest.10-2015.
 102. Raymond R.J., Hinderliter A.L., Willis P.W. et al. Echocardiographic predictors of adverse outcomes in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2002; 39 (7): 1214–1219.
 103. Bustamante-Labarta M., Perrone S., De La Fuente R.L. et al. Right atrial size and tricuspid regurgitation severity predict mortality or transplantation in primary pulmonary hypertension. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2002; 15 (10, Pt 2): 1160–1164.
 104. Forfia P.R., Fisher M.R., Mathai S.C. et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 174 (9): 1034–1041. DOI: 10.1164/rccm.200604-547OC.
 105. Thenappan T., Shah S.J., Rich S. et al. Survival in pulmonary arterial hypertension: a reappraisal of the NIH risk stratification equation. *Eur. Respir. J.* 2010; 35 (5): 1079–1087. DOI: 10.1183/09031936.00072709.
 106. Wensel R., Opitz C.F., Anker S.D. et al. Assessment of survival in patients with primary pulmonary hypertension: importance of cardiopulmonary exercise testing. *Circulation*. 2002; 106 (3): 319–324.
 107. McLaughlin V.V., Shillington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy. *Circulation*. 2002; 106 (12): 1477–1482.
 108. Fine N.M., Chen L., Bastiansen P.M. et al. Outcome prediction by quantitative right ventricular function assessment in 575 subjects evaluated for pulmonary hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2013; 6 (5): 711–721. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000640.
 109. Shimada Y.J., Shiota M., Siegel R.J. et al. 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; 23 (9): 943–953. DOI: 10.1016/j.echo.2010.06.029.
 110. Smith B.C., Dobson G., Dawson D. et al. Three-dimensional speckle tracking of the right ventricle: toward optimal quantification of right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014; 64 (1): 41–51. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.084.
 111. Grunig E., Tiede H., Enyimayew E.O. et al. Assessment and prognostic relevance of right ventricular contractile reserve in patients with severe pulmonary hypertension. *Circulation*. 2013; 128 (18): 2005–2015. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001573.
 112. Swift A.J., Rajaram S., Marshall H. et al. Black blood MRI has diagnostic and prognostic value in the assessment of patients with pulmonary hypertension. *Eur. Radiol.* 2012; 22 (3): 695–702. DOI: 10.1007/s00330-011-2306-0.
 113. Swift A.J., Rajaram S., Campbell M.J. et al. Prognostic value of cardiovascular magnetic resonance imaging measurements corrected for age and sex in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circ. Cardiovasc. Imaging*. 2014; 7 (1): 100–106. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.113.000338.
 114. Sitbon O., McLaughlin V.V., Badesch D.B. et al. Survival in patients with class III idiopathic pulmonary arterial hypertension treated with first line oral bosentan compared with an historical cohort of patients started on intravenous epoprostenol. *Thorax*. 2005; 60 (12): 1025–1030. DOI: 10.1136/thx.2005.040618.
 115. Rich J.D., Archer S.L., Rich S. Noninvasive cardiac output measurements in patients with pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (1): 125–133. DOI: 10.1183/09031936.00102212.
 116. Savarese G., Paolillo S., Costanzo P. et al. Do changes of 6-minute walk distance predict clinical events in patients with pulmonary arterial hypertension?: a meta-analysis of 22 randomized trials. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012; 60 (13): 1192–1201. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.083.
 117. Gabler N.B., French B., Strom B.L. et al. Validation of 6-minute walk distance as a surrogate end point in pulmonary arterial hypertension trials. *Circulation*. 2012; 126 (3): 349–356. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.105890.
 118. Fritz J.S., Blair C., Oudiz R.J. et al. Baseline and follow-up 6-min walk distance and brain natriuretic peptide predict 2-year mortality in pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2013; 143 (2): 315–323. DOI: 10.1378/chest.12-0270.
 119. Paciocco G., Martinez F., Bossone E. et al. Oxygen desaturation on the six-minute walk test and mortality in untreated primary pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2001; 17 (4): 647–652.
 120. Provencher S., Chemla D., Herve P. et al. Heart rate responses during the 6-minute walk test in pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J.* 2006; 27 (1): 114–120. DOI: 10.1183/09031936.06.00042705.
 121. Sun X.G., Hansen J.E., Oudiz R.J. et al. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2001; 104 (4): 429–435.
 122. Wensel R., Francis D.P., Meyer F.J. et al. Incremental prognostic value of cardiopulmonary exercise testing and resting haemodynamics in pulmonary arterial hypertension. *Int. J. Cardiol.* 2013; 167 (4): 1193–1198. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.03.135.
 123. Blumberg F.C., Arzt M., Lange T. et al. Impact of right ventricular reserve on exercise capacity and survival in patients with pulmonary hypertension. *Eur. J. Heart Fail.* 2013; 15 (7): 771–775. DOI: 10.1093/eurjhf/hft044.
 124. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D. et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. *Circulation*. 2005; 112 (6): 828–835. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529800.
 125. Arena R., Lavie C.J., Milani R.V. et al. Cardiopulmonary exercise testing in patients with pulmonary arterial hypertension: an evidence-based review. *J. Heart Lung Transplant*. 2010; 29 (2): 159–173. DOI: 10.1016/j.healun.2009.09.003.
 126. Pullamsetti S., Kiss L., Ghofrani H.A. et al. Increased levels and reduced catabolism of asymmetric and symmetric dimethylarginines in pulmonary hypertension. *FASEB J.* 2005; 19 (9): 1175–1177. DOI: 10.1096/fj.04-3223fje.
 127. Kielstein J.T., Bode-Boger S.M., Hesse G. et al. Asymmetrical dimethylarginine in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2005; 25 (7): 1414–1418. DOI: 10.1161/01.ATV.0000168414.06853.f0.

128. Kielstein J.T., Impraïm B., Simmel S. et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004; 109 (2): 172–177. DOI: 10.1161/01.CIR.0000105764.22626.B1.
129. Kawut S.M., Horn E.M., Berekashvili K.K. et al. von Willebrand factor independently predicts long-term survival in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2005; 128 (4): 2355–2362. DOI: 10.1378/chest.128.4.2355.
130. Kùmpers P., Nickel N., Lukasz A. et al. Circulating angiopoietins in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur. Heart J*. 2010; 31 (18): 2291–2300. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq226.
131. Rubens C., Ewert R., Halank M. et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001; 120 (5): 1562–1569.
132. Quarc R., Nawrot T., Meyns B. et al. C-reactive protein: a new predictor of adverse outcome in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009; 53 (14): 1211–1218. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.12.038.
133. Balabanian K., Foussat A., Dorfmueller P. et al. CX(3)C chemokine fractalkine in pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (10): 1419–1425. DOI: 10.1164/rccm.2106007.
134. Dorfmueller P., Zarka V., Durand-Gasselin I. et al. Chemokine RANTES in severe pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2002; 165 (4): 534–539. DOI: 10.1164/ajrccm.165.4.2012112.
135. Humbert M., Monti G., Brenot F. et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1995; 151 (5): 1628–1631. DOI: 10.1164/ajrccm.151.5.7735624.
136. Nagaya N., Nishikimi T., Uematsu M. et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2000; 102 (8): 865–870.
137. Leuchte H.H., El Nounou M., Tuerpe J.C. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and renal insufficiency as predictors of mortality in pulmonary hypertension. *Chest*. 2007; 131 (2): 402–409. DOI: 10.1378/chest.06-1758.
138. Fijalkowska A., Kurzyna M., Torbicki A. et al. Serum N-terminal brain natriuretic peptide as a prognostic parameter in patients with pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 129 (5): 1313–1321. DOI: 10.1378/chest.129.5.1313.
139. Torbicki A., Kurzyna M., Kuca P. et al. Detectable serum cardiac troponin T as a marker of poor prognosis among patients with chronic precapillary pulmonary hypertension. *Circulation*. 2003; 108 (7): 844–848. DOI: 10.1161/01.CIR.0000084544.54513.E2.
140. Nickel N., Kempf T., Tapken H. et al. Growth differentiation factor-15 in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008; 178 (5): 534–541. DOI: 10.1164/rccm.200802-235OC.
141. Nagaya N., Uematsu M., Satoh T. et al. Serum uric acid levels correlate with the severity and the mortality of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 487–492. DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.9812078.
142. Lorenzen J.M., Nickel N., Kramer R. et al. Osteopontin in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Chest*. 2011; 139 (5): 1010–1017. DOI: 10.1378/chest.10-1146.
143. Warwick G., Thomas P.S., Yates D.H. Biomarkers in pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J*. 2008; 32 (2): 503–512. DOI: 10.1183/09031936.00160307.
144. Hoeper M.M., Markevych I., Spiekerkoetter E. et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur. Respir. J*. 2005; 26 (5): 858–863. DOI: 10.1183/09031936.05.00075305.
145. McLaughlin V.V., Gaine S.P., Howard L.S. et al. Treatment goals of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2013; 62 (25, Suppl.): D73–D81.

Поступила 02.03.17
Received March 02, 2017