**1,1; Определение.**

      **Легочная гипертензия.** Это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов [1,2].
      Диагностическим критерием легочной гипертензии (ЛГ) является повышение среднего давления в легочной артерии (ДЛАср. ) больше 25 ммрт. В покое по данным манометрии, проведенной во время катетеризации правых отделов сердца (КПОС) [2,3].
      В норме ДЛАср. В покое составляет, в среднем, 14±3 мм ст и не превышает 20 мм [3,4]. Клиническое значение ДЛАср. В диапазоне 21-24 мм остается неясным, однако всегда требуется тщательный динамический контроль в группах риска- при системных заболеваниях соединительной ткани (СЗСТ), у родственников больных с наследуемой легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) [4].
      Из-за отсутствия достоверных данных, указывающих на динамику ДЛАср. И ЛСС при выполнении физической нагрузки у здоровых добровольцев, : в патогенезе играют роль генетические, молекулярные и гормональные нарушения [6,7]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов рассматривается в качестве интегрального патофизиологического фактора. Независимо от вида инициирующего стимула возникают вазоконстрикция, ремоделирование и нарушение эластичности стенки легочных сосудов, а также тромбоз in situ [1,2]. Процессы вазоконстрикции связаны с дисбалансом вазоактивных медиаторов и дисфункцией калиевых каналов в гладкомышечных клетках. При исследовании вазоактивных субстанций показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами - эндотелина-1, дефицит вазодилататоров простациклина и оксида азота(NO), что обозначает терапевтические мишени для воздействия простаноидов, антагонистов рецепторов эндотелина и [1-3]. Ремоделирование легочных сосудов является результатом пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток, фибробластов. В адвентиции отмечается повышенная выработка внеклеточного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. У больных ЛАГ обнаруживаются тромботические изменения в дистальных легочных артериях и артериолах, а также легочных артериях эластического типа[1,2].
      У большинства больных ЛАГ с семейным ): механизмы, ответственные за повышение ДЛАср. При ЛГ вследствие заболеваний левых отделов сердца или клапанного аппарата левых отделов сердца многочисленны и включают, прежде всего, пассивную обратную передачу повышенного давления (посткапиллярная ЛГ (таблица1). Повышение ЛСС обусловлено увеличением вазомоторного тонуса легочной артерии и/или фиксированным структурным ремоделированием легочных артерий [11]. Патофизиологические механизмы развития ЛГ включают сосудосуживающие рефлексы вследствие активации рецепторов растяжения, локализованных в левом предсердии и легочных венах, дисфункцию эндотелия легочных артерий, которая может способствовать вазоконстрикции и пролиферации сосудистых клеток. До настоящего времени пока не установлено, какие факторы ответственны за развитие тяжелой ЛГ у ряда больных с развитием обструктивных изменений легочного сосудистого русла в отличие от обратимых - у других пациентов.
      Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией ): основной причиной ЛГ при респираторных заболеваниях является артериальная гипоксемия. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. В последние годы активно обсуждается роли дисфункции эндотелия легочных сосудов при ЛГ различного генеза [56]. Дисфункция эндотелия легочных сосудов может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением [12, 57]. К другим структурным, факторам, ведущим к развитию ЛГ при респираторных заболеваниях, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, что характерно для эмфиземы и фиброза.
      Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ ): основой патобиологических процессов при ХТЭЛГ является формирование тромботических масс, не подвергшихся лизису, которые далее фиброзируются, что приводит к механической обструкции легочных артерий [13]. ТЭЛА или тромбозы insitu могут возникать вследствие нарушений в каскаде свертывания крови, в том числе дисфункции эндотелиальных клеток и тромбоцитов [2,3]. Патология тромбоцитов и прокоагуляционные изменения могут играть потенциальную роль в формировании локальных тромбозов. В большинстве случаев остается неясным, являются ли тромбоз и дисфункция тромбоцитов причиной или следствием заболевания. Воспалительные инфильтраты, как правило, обнаруживаются в морфологическом материале, полученном при тромбэндартерэктомии. При изучении коагуляционных изменений волчаночный антикоагулянт обнаруживается примерно у 10% пациентов, антифосфолипидные антитела - у 20% больных [13]. У 39% пациентов ХТЭЛГ обнаруживается повышенный плазменный уровень фактора VIII. Нарушения фибринолиза не характерны. Обструктивные поражения в дистальных легочных артериях могут быть связаны с такими факторами, как напряжение сдвига, повышенное давление, процессы воспаления, высвобождение цитокинов и медиаторов, способствующих клеточной пролиферации. Обструкция легочных сосудов при ХТЭЛГ может быть не только эмболами, но и опухолями, инородными телами и [3].
      Группа 5 (ЛГ неизвестного или смешанного генеза ): часто патофизиологические особенности остаются неустановленными или выявляются множественные механизмы [3].
      Таким образом, дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия- антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле. Развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах приводит к повышению ЛСС, перегрузке и декомпенсации правого желудочка (ПЖ) [1,2]. Функция последнего определяет функциональную способность и прогноз больных ЛГ. Неясно, почему у некоторых больных ЛГ ПЖ способен длительно сохранять компенсацию, в то время как у другихбыстро развивается его декомпенсация, которая проявляется как истончение стенки, дилатация полости, уменьшение фракции выброса. ПЖ новорожденного лучше адаптируется к повышенному ЛСС, что может объяснить лучшую выживаемость при ЛАГ вследствие ВПС [1,9].

**1,3; Эпидемиология.**

      Точные эпидемиологические данные о распространенности ЛГ в нашей стране в настоящее время отсутствуют. В Великобритании она составляет 97 случаев на миллион в популяции при соотношении женщин и мужчин - 1,8:1 [3]. Стандартизированный по возрасту показатель смертности в США варьируется от 4,5 до 12,3 на 100 тысяч населения [3]. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа2) является наиболее распространенной формой. Так, при проведении скрининга с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) у 4579 больных признаки ЛГ (систолическое ДЛА больше 40 мм ) выявлялись у 10,5% больных [14]. Из них 78,7% пациентов имели ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца,9,7%- на фоне патологии легких, только 4,2% и 0,6% - ЛАГ и ХТЭЛГ соответственно, в 6,8% случаев установить диагноз не представлялось возможным.
      Группа 1. ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний [1-3]. По эпидемиологическим данным, в общей популяции распространенность и заболеваемость ЛАГ составляет 15-60 случаев на миллион населения и 2,4-10 случаев на миллион населения в год соответственно [3]. По данным регистров, около половины пациентов ЛАГ имеют ИЛГ, наследуемую ЛАГ или ЛАГ вследствие приема лекарств и токсинов. Среди ассоциированных форм ЛАГ наиболее частой причиной являются СЗСТ, в основном системная склеродермия (ССД).
      ИЛГ - это спорадическое заболевание при отсутствии истории семейной ЛАГ или известного пускового фактора заболевания с распространенностью 5,9 случаев на миллион населения [3]. Согласно данным первого регистра NIH (США) 1981-1985гг. , у 187 больных ИЛГ средний возраст составил 36 лет, соотношение женщин и мужчин-1,7:1 [1,2]. В настоящее время чаще ИЛГ диагностируется у пациентов пожилого возраста, средний возраст на момент диагностики составляет 50-65 лет, преобладание женщин довольно вариабельно. Такие изменения могут быть связаны с улучшением выживаемости [3]. **По российским данным, за последнее 10.** Летие наблюдение отмечается возрастание соотношения женщины / мужчины до 6,5. Возраст на момент установления диагноза составляет у больных ИЛГ 31,2 года. Период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составляет около 2 лет.
      Группа 2. Распространенность ЛГ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает по мере нарастания функционального класса (ФК). Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН вследствие систолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и до 70% пациентов, имеющих изолированную диастолическую дисфункцию ЛЖ[3,12]. Распространенность ЛГ при наличии клапанных пороков левых отделов сердца зависит от выраженности дефектов и клинической симптоматики. ЛГ развивается практически во всех случаях поражений митрального клапана и до 65% случаев при стенозе устья аорты[3].
      Группа 3. Мягкая ЛГ часто встречается при тяжелом интерстициальном заболевании легких и тяжелой хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), в то время как тяжелая ЛГ встречается редко, обычно при сочетанном поражении - сочетании эмфиземы/фиброза легких[3,13]. В клинических исследованиях, при использовании КПОС, ЛГ была выявлена у 35% больных ХОБЛ тяжелого течения [13]. В большинстве случаев ЛГ у больных ХОБЛ характеризуется как легкая и умеренная. Однако, при ХОБЛ может встречаться и тяжелая ЛГ (2-7%) [59]. ЛГ является довольно частым осложнением у больных с идиопатическим легочным фиброзом (ИЛФ). По данным ряда исследований, ЛГ встречается у 32-85% больных ИЛФ [60]. Пациенты с комбинацией легочного фиброза и эмфиземы (КЛФЭ) особенно восприимчивы к развитию ЛГ, распространенность ЛГ при КЛФЭ составляет от 30% до 50% [13].
      Группа 4. В испанском регистре распространенность и заболеваемость ХТЭЛГ составили 3,2 случая на миллион и 0,9 случаев на миллион в год соответственно [3]. Частота развития ХТЭЛГ после перенесенной острой ТЭЛА варьируется от 0,5% до 3,8%[14]. По данным международного регистра, ХТЭЛГ у 75% больных в анамнезе отмечалась история перенесенной острой ТЭЛА или тромбоза глубоких вен нижних конечностей [3].
      Группа 5. Учитывая гетерогенность этой группы оценить распространенность и заболеваемость не представляется возможным.

**1,4; Кодирование по МКБ.**

      **I27,0 Первичная легочная гипертензия.**       **I27,8 Другие уточненные формы легочно.** Сердечной недостаточности.

**1,5; Классификация.**

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

|  |
| --- |
| 1.Легочная артериальная гипертензия: 1,1.Идиопатическая ( ИЛГ) 1,2.Наследуемая (мутации BMPR2, другие) 1,3.Индуцированная приемом лекарств и токсинов 1,4.Ассоциированная с: системными заболеваниями соединительной ткани, ВИЧ-инфекцией, портальной гипертензией, врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты), шистосомозом 1 .Легочная вено-окклюзионная болезнь/ легочный капиллярный гемангиоматоз (спорадическая, наследуемая (мутация EIF2AK4), индуцированная приемом лекарств/токсинов, ассоциированная (СЗСТ, ВИЧ-инфекцией)  |
| 2.Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца: 2,1.Систолическая дисфункция 2,2.Диастолическая дисфункция 2,3.Клапанные пороки 2,4.Врожденная/ приобретенная обструкция приносящего/выносящего тракта левого желудочка 2,5.Врожденный или приобретенный стеноз легочных вен  |
| 3.Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии: 3,1.Хроническая обструктивная болезнь легких 3,2.Интерстициальные заболевания легких 3,3.Другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3,4.Нарушения дыхания во время сна 3,5.Синдром альвеолярной гиповентиляции 3,6.Высокогорная ЛГ 3,7.Аномалии развития легких  |
| 4.Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия: 4,1.Хроническая тромбоэмболия в систему легочной артерии 4,2.Другие обструкции легочной артерии (ангиосаркома, другие внутрисосудистые опухоли, артериит, врожденные аномалии, паразитарные заболевания)  |
| 5.ЛГ неизвестного или смешанного генеза: 5,1.Гематологические заболевания (хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия) 5,2.Системные нарушения (саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты) 5,3.Метаболические нарушения (гликогенозы, болезнь Гоше, дисфункция щитовидной железы) 5,4.Другие (опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ)  |

      Согласно гемодинамической классификации выделяют прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ (таблица 2).
      **Таблица 2.** Гемодинамическая классификация легочной гипертензии.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Определение**  | **Характеристики**  | **Клинические группы**  |
| Легочная гипертензия  | ДЛАср.≥ 25 мм  | Все группы  |
| Прекапиллярная ЛГ  | ДЛАср.≥ 25 мм ДЗЛА ≤ 15 мм  | 1.Легочная артериальная гипертензия 3.ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксемии 4.Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5.ЛГ неизвестного или смешанного генеза  |
| Посткапиллярная ЛГ  | ДЛАср.≥ 25 мм ДЗЛА больше 15 мм  | 2.Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца 5.ЛГ неизвестного или смешанного генеза  |
| Изолированная посткапиллярная ЛГ  | Диастолический градиент 7 мм ЛСС 3 ЕД.Вуда  |
| Комбинированная посткапиллярная и прекапиллярная ЛГ  | Диастолический градиент ≥ 7 мм + ЛСС больше 3 ЕД.по Вуда  |

      Критериями прекапиллярной ЛГ являются:Примечание. Диастолический градиент = Диастолическое ДЛА - ДЗЛА.
      Среднее давление в легочной артерии (ДЛАср. ) ≥ 25 ммрт. По данным КПОС;
      Давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм.
      Все вышеуказанные параметры должны измеряться в покое.
      Такой гемодинамический вариант можно выявить приЛАГ, ЛГ вследствие патологии легких, ХТЭЛГ, смешанных формах ЛГ.
      **Посткапиллярная форма ЛГ определяется при ДЛАср.** ≥ 25 ммрт. И ДЗЛА больше 15 мм , характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца (группа 2).
      Диастолический градиент в настоящее время считается наиболее информативным показателем, определяющим характер легочной сосудистой болезни[3,17]. В норме он находится в пределах 1-3 мм , у пациентов с заболеваниями сердца - до 5 мм Величина диастолического градиента как разница между диастолическим ДЛА(ДДЛА) и ДЗЛА позволяет выделить подтипы посткапиллярной ЛГ.

**Диагностика**

      Стратегия • Рекомендуется собирать полный медицинский и семейный анамнез у всех больных с подозрением на наличие ЛГ[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику[1. Спектр клинических симптомов- одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния- обусловлен, главным образом, двумя основными причинами- это нарушенный транспорт кислорода и снижение сердечного выброса (СВ). На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно. Одышка при физических нагрузках является наиболее частым симптомом дебюта заболевания[11,18]. Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности (отеки, увеличение печени, асцит) появляются у части пациентов в стадии прогрессирования заболевания. У отдельных больных, симптомы могут быть связаны с осложнениями, обусловленными компрессией или аномальным распределением кровотока в легких. Дилатация легочной артерии может приводить к осиплости голоса, вследствие сдавления возвратного гортанного нерва, хриплому дыханию из-за компрессии дыхательных путей и ангинозным болям вследствие компрессии левой коронарной артерии. Кровохаркание у пациентов ЛАГ может быть связано с разрывом бронхиальных артерий слизистой бронхов. К симптомам, связанным с сопутствующими заболеваниями, можно отнести ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца [1,12]. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования. Симптомы прогрессирования заболевания: отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (ФК, тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ).
      • Рекомендуется исключить в анамнезе наличие клинической симптоматики у родственников больного, учитывая установленный наследственный аспект ЛАГ и ХТЭЛГ [3,7].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**

**2,2; Физикальное обследование.**

      • Рекомендуется провести наружный осмотр пациента, оценить рост и массу тела, уровень физического развития у всех больных ЛГ [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** П ри физикальном осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто выявляется акроцианоз, при длительном течении болезни. При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ.
      Наличие дополнительных клинических признаков, может помочь предположить причину ЛГ. Телеангиэктазии, синдром Рейно и отек пальцев кистей характерны для системной скдеродермии, крепитация при аускультации характерна для интестициального заболевания легких, сосудистые звездочки по типу паутинки и пальмарная эритема предполагают заболевание печени.
      • Рекомендуется провести аускультацию сердца у всех больных ЛГ[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грэхема Стилла [1,2,18].
      • Рекомендуется провести аускультацию легких у всех больных ЛГ[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Аускультативная картина в легких у больных ЛАГ не изменена.

**2,3; Лабораторная диагностика.**

      • Рекомендуется проводить общий и биохимический анализы крови, иммунологические тесты, оценивать функцию щитовидной железы у всех пациентов ЛАГ для диагностики ассоциированных состояний [9,10].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, скорости оседания эритроцитов у всех больных ЛГ при первичной диагностике и каждые 3-6месяцев [9,10].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспартатаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза, билирубин, мочевая кислота) у всех больных ЛГ при первичной диагностике и далее каждые 3-6 месяцев[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется ежемесячное проведение биохимического анализа крови с исследованием аспартатаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и билирубина у всех больных ЛГ, получающих антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется оценивать коагулограмму, D-димер, уровни антитромбина III и протеина С для исключения тромбофилину всех больных ЛГ при первичной диагностике [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **• Рекомендуется.** Ежемесячно оценивать уровень международного нормализованного отношения (МНО) у всех больных ЛГ, получающих варфарин [ 1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I ( Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется оценка гормональной функции щитовидной железы (Т3, Т4, тиреотропный гормон) у всех больных ЛГ при первичной диагностике[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение иммунологических тестов (антитела к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину) при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется оценка титра антинуклеарных антител у больных с подозрением на ЛАГ старше 40 лет для исключения ассоциации с СЗСТ при первичной диагностике[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется исследование уровня N-терминального фрагмента натрийуретический пропептида мозгового (NT-proBNP) в сыворотке (плазме) крови у больных ЛГ при первичной диагностике и далее каждые 3-6 месяцев [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение серологического теста на ВИЧ-инфекцию у всех больных ЛГ[1,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**

**2,4; Инструментальная диагностика.**

      При обнаружении патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, рекомендовано провести следующие инструментальные методы обследования.
      • Рекомендуется проведение электрокардиографии (ЭКГ) у всех больных ЛГ [1,3,19].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации и гипертрофии правого предсердия (ПП) ( p. Гипертрофия ПЖ выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо- у 79% больных с ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ составляет лишь 55%, а специфичность- 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛАГ. У больных с тяжелой ЛАГ может обнаруживаться неизмененная ЭКГ [1,2].
      • Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки у всех больных ЛГ[1-3,20].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.
      • Рекомендуется проведение трансторакальной ЭхоКГ, как неинвазивного диагностического исследования 1-й линии, у всех больных с подозрением на наличие ЛГ [1, 3, 21,22].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      Комментарии: ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как позволяет не только оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. У пациентов с наличием значимой ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия (ПП) и ПЖ, утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается парадоксально в сторону ПЖ.
      • Рекомендуется оценивать вероятность наличия ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных ЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска[3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Для определения вероятности ЛГ у больных с симптомами заболевания на этапе скрининга предложено использовать показатель скорости потока на трикуспидальном клапане (таблица 3).
      **Таблица 3.** Вероятность ЛГ на основании данных эхокардиографии.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Скорость трикуспидальной регургитации  | Наличие дополнительных ЭхоКГ- признаков  | Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ  |
| 2,8м/cек.или не измеряется  | нет  | низкая  |
| 2,8м/cек.или не измеряется  | да  | средняя  |
| 2,9-3,4  | нет  | Средняя  |
| 2,9-3,4  | да  | высокая  |
| больше 3,4  | не требуется  | высокая  |

      Более правильная оценка вероятности ЛГ будет установлена при анализе дополнительных признаков повышения ДЛА при исследовании правых отделов сердца, легочной артерии и нижней полой вены (НПВ) (таблица 4,5).
      **Таблица 4.** Эхокардиографические признаки легочной гипертензии в дополнение к измерению скорости трикуспидальной регургитации.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| А: правый желудочек  | В: легочная артерия  | С: нижняя полая вена и правое предсердие  |
| ПЖ/ЛЖ базальный диаметр больше 1,0  | AT ВТПЖ 105 m/s или среднесистолический пик  | НПВ больше 2,1 см ( 50%) ( 20% на спокойном дыхании)  |
| Парадоксальное движение межжелудочковой перегородки; ИЭ ЛЖ больше 1,1 в систолу и/или диастолу)  | V раннего пика диастолической регургитации больше 2,2 м/с  | площадь ПП в систолу больше 18 cм²  |
| -  | Диаметр ЛА больше 25 мм  | -  |

      Примечание: Вероятность ЛГ при оценке различных камер и сосудов сердца (А/В/С):
      А: ПЖ – правого желудочка; В: ЛА – легочной артерии; С: НПВ и ПП – нижней полой вены и правого предсердия. ИЭ – индекс эксцентричности; АТ ВТПЖ – систолическое время ускорения потока в выходном тракте правого желудочка.
      • При высокой вероятности наличия ЛГ рекомендуется дообследование, включая КПОС [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • При средней вероятности наличия ЛГ рекомендуется дообследование, включая КПОС [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств В).**       **Таблица 5.** Стратегия диагностики в зависимости от вероятности ЛГ по данным ЭхоКГ у пациентов с клиническими симптомами при наличии или отсутствии факторов риска ЛАГ или ХТЭЛГ.

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

      Рекомендуется оценить СДЛА методом допплерЭхоКГ у всех больных ХТЭЛГ на основании скорости трикуспидальной регургитации [1,20].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Допплерография позволяет измерить скорость кровотока в сердце, что в свою очередь дает возможность неинвазивно определить ДЛА [22]. **По степени трикуспидальной регургитации можно расчетным путем определить величину систолического ДЛА (СДЛА) с помощью модифицированного уравнения Бернулли.** D Р= 4 V 2 , где D Р. , при отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка и стеноза ЛА. Для подсчета СДЛА методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан к градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии (ДПП). По современным рекомендациям, СДЛА определяют с учетом давления в НПВ и ее коллабирования на вдохе. Исследование НПВ позволяет объективизировать явления застоя крови в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического давления в правом предсердии, то есть центрального венозного давления. Исследование проводят из субкостального доступа, датчик устанавливают под мечевидным отростком и ориентируют в позиции длинной оси НПВ. Диаметр НПВ уменьшается на глубоком вдохе, когда отрицательное давление в грудной клетке ведет к увеличению наполнения ПЖ из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра во время вдоха коррелируют с ДПП. У здорового человека при нормальном ДПП, равном обычно 5 мм , диаметр НПВ меньше 2,1 см, и она спадается после глубокого вдоха более чем на 50%. При наличии правожелудочковой недостаточности, повышении конечно-диастолического давления в ПЖ и ДПП, наблюдается затруднение притока крови к сердцу. Поэтому коллабирование НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застоя крови в венах большого круга кровообращения и свидетельствует о повышении ДПП. Дилатация НПВ более 2,1см при нормальном респираторном коллапсе более 50% предполагает среднее увеличение ДПП (6-10 мм ). Если респираторный коллапс менее 50%, ДПП составляет от 10 до 15 мм Дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагает значительное увеличение давления в ПП более 15 мм.
      • Рекомендуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ у больных с подозрением на наличие открытого овального окна или небольшого ДМПП [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Выявление ВПС является одной из важных задач в дифференциально диагностическом алгоритме при проведении ЭхоКГ. Наиболее частой причиной прекапиллярной ЛГ являются септальные дефекты, ОАП, аномальный дренаж легочных вен и другие, в том числе, сложные ВПС. У части больных, особенно при развитии высокой ЛГ, это представляет определенные трудности и требует проведения чреспищеводной ЭхоКГ или других инструментальных методов (МРТ, МСКТ с контрастированием) для уточнения диагноза. К сожалению, трансторакальная ЭхоКГ в покое не позволяет исключить ЛГ при легкой и бессимптомной форме, но дает возможность определить низкую, среднюю или высокую априорную вероятность ЛГ. Кроме того, ряд эхокардиографических показателей наряду с другими, внесены в перечень критериев прогноза и риска заболевания (площадь ПП, выпот в перикард и др). Таким бразом, ЭхоКГ является важным инструментом в диагностике и ведении больных с ЛГ, позволяющим проводить скрининг у симптоматичных пациентов и в группах с факторами риска, дифференциальную диагностику различных заболеваний, приводящих к развитию ЛГ, оценивать тяжесть и прогноз больных, а также эффективность проводимого лечения.
      • Рекомендуется проведение КПОС у больных с подозрением на наличие ЛАГ для подтверждения диагноза и определения тактики лечения [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Во время КПОС оцениваются следующие параметры.
      **• Рекомендуется.** Проведение ОФП во время КПОС у больных ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ, индуцированной приемом лекарств или токсинов для определения потенциальной эффективности лечения антагонистами кальция (АК) [ 1,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Для проведения ОФП рекомендуется использовать короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения (таблица 6) [1-3, 23].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется применять в качестве вазодилататора при проведении ОФП ингаляционный оксид азота [2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Таблица 6.** Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности у больных ЛГ.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Препарат  | Путь введения  | Т 1/2  | Стартовая доза  | Максимальная доза  | Длитель-ность  |
| Простагландин Е1  | внутривенный  | 3мин.  | 5 нг/кг/мин.  | до 30 нг/кг/мин.  | 30-40мин.  |
| Оксид азота  | ингаляционный  | 15-30 сек.  | 10ррm  | 20-40 ррm  | 5мин.  |
| Илопрост  | ингаляционный  | 20-25мин.  | 20мкг  | -  | 5-10мин.  |

      Примечание. Ppm- частиц на миллион в газовой смеси.
      • Рекомендуется применять для ОФП ингаляционный илопрост или внутривенный простагландин Е1 (ПГЕ1).
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С) [1,23].**
      • Рекомендуется применять следующие критерии для оценки ОФП: положительная ОФП определяется при снижении ДЛАср. Более чем на 10 ммрт. , достижении абсолютной величины ДЛАср. Менее 40 ммрт. При увеличении или отсутствии динамики СВ[2,3]. **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Не более 10. Из-за возможных серьезных осложнений не следует назначать АК эмпирически без проведения ОФП.
      • Рекомендуется проведение КПОС у больных с ВПС для решения вопроса об операбельности [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Приложение Г.
      • Рекомендуется проведение КПОС у больных ХТЭЛГ для подтверждения диагноза и решения вопроса об операбельности [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение ангиопульмонографии во время КПОС у больных ХТЭЛГ [3, 24].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **• Рекомендуется.** Проведение КПОС у больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца или легких, если решается вопрос о трансплантации[3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется оценивать конечно-диастолическое давление в ЛЖ при невозможности надежного измерения ДЗЛА[23].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется исследование функции внешнего дыхания у всех больных ЛГ для выявления обструктивных или рестриктивных изменений и уточнения тяжести поражения легких [1-3,25].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Для больных ЛГ характерно уменьшение диффузионной способности моноксида углерода (40. При наличии необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу ХОБЛ как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких ( DLCO )могут указывать на наличие интерстициального заболевания легких.
      • Рекомендуется проведение полисомнографии для исключения синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) [2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких для исключения ХТЭЛГ [3,24,26].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** У больных ЛГ можно обнаружить абсолютно неизмененную картину или небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушений вентиляции[26]. Этот метод является наиболее информативным в диагностике хронической тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике ЛАГ и ХТЭЛГ чувствительность вентиляционно-перфузионнойсцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность- 94-100% [2,3]. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции [1].
      • Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения у всех больных ЛГ [3,27].
      **Уровень убедительности рекомендаций I Ia (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему[2,27]. При левожелудочковой сердечной недостаточности может обнаруживаться феномен матового стекла и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохоочерченных очаговых теней указывает на ЛКГА. КТ-картина хронической тромбоэмболии включает полную окклюзию легочной артерии или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы [24].
      • Рекомендуется проведение КТ с ангиопульмонографией при обследовании больных с ХТЭЛГ[3,27].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) у больных ЛГ [28].
      **Уровень убедительности рекомендаций I Ib (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** МРТ используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения и обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. [1-3]. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с ИЛГ, ВПС, ХТЭЛГ.
      **• Рекомендуется.** Проведение УЗИ внутренних органов у всех больных ЛГ для исключения цирроза печени и / или портальной гипертензии [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Использование цветовой допплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

**2,5; Оценка функционального статуса.**

      • Рекомендуется проведение Т6МХ у всех больных ЛГ при первичной диагностике и каждые 3-6 месяцев [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В).**       **Комментарии.** Дистанция в Т6МХ (Д6МХ) обратно коррелирует с ФК (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Д6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ.
      • Рекомендуется оценивать ФК в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у всех больных ЛГ [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В).**       **Комментарии.** Функциональная классификация ВОЗ является модифицированным вариантом классификации Нью.
      Класс I- больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
      Класс II- больные с ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
      Класс III- больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.
      Класс IV- больные с ЛГ неспособны выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.
      **• Рекомендуется.** Проведение кардиопульмонального нагрузочного теста для оценки вентиляции и газообмена во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог) [ 29,30].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В).**       **Комментарии.** У больных ЛГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода. Кардиопульмональный нагрузочный тест использовался в многоцентровых исследованиях. В настоящее время пиковое потребление кислорода и величина анаэробного порога рассматриваются в качестве предикторов неблагоприятного прогноза [3].

**2,6; Дополнительные методы обследования.**

      • Рекомендуется проведение векторкардиографии у всех больных ЛГ [1, 18, 58].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** ВКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ с большей диагностической точностью, чем ЭКГ (чувствительность 70%, специфичность 83%); позволяет ориентировочно оценивать тяжесть перегрузки правого желудочка, а также может использоваться как дополнительный предиктор прогноза.
      • Рекомендуется генетическое консультирование пациентам с отягощенным наследственным анамнезом, а также ИЛГ [2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I Ia (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Пациенты и члены их семей, относящиеся к группе риска, должны быть проинформированы о возможности выявления генетических мутаций [3,4].
      • Рекомендуется оценка газового состава крови у пациентов с подозрением на наличие гипоксической ЛГ[2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Не рекомендуется проведение открытой или торакоскопической биопсии легких [2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I II (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Проведение биопсии сопряжено с существенно повышенным риском осложнений, в том числе и фатальных [2,3].
      • Рекомендуется консультация ревматолога больных ЛГ при выявлении значительно повышенного титра антител (более 1:80) или подозрении на наличие СЗСТ[1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**

**2,7; Оптимизация диагностического процесса.**

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

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

**2,8; Особенности диагностики ЛГ в отдельных клинических ситуациях.**

      Группа 1 (ЛАГ ): при диагностике ассоциированных форм ЛАГ следует применять следующие рекомендации:
      • ЭхоКГ в покое в качестве метода скрининга рекомендуется всем больных ССД при отсутствии симптомов ЛАГ с последующим ежегодным проведением ЭхоКГ, определения DLCO и биомаркеров.
      **• Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С) [3].**
      • При подозрении на наличие ЛАГ больным СЗСТ рекомендуется проводить КПОС.
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С) [3].**
      • Пациентов с ЛАГ вследствие портальной гипертензии рекомендуется направлять в специализированные отделения по ведению этих заболеваний [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • ЭхоКГ рекомендуется всем пациентам с ВИЧ с жалобами на необъяснимую одышку для исключения сердечно- сосудистых осложнений, в частности, ЛАГ. [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В).**
      • ЭхоКГ не рекомендуется пациентам с ВИЧ при отсутствии симптомов ЛАГ [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С.**
      • Для диагностики ЛВОБ/ ЛКГА рекомендуется оценивать клинические данные, проводить бронхоскопию и КТ легких [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С) [3].**
      • У больных с подозрением на ЛВОБ/ЛКГА выявление би-аллельной мутации EIF2AK4 указывает на наследуемую форму заболевания и не требует гистологической верификации [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В.**
      • Пациенты с подозрением на ЛВОБ/ ЛКГА должны наблюдаться исключительно в специализированных отделениях для больных ЛГ из-за высокого риска отека легких при подборе ЛАГ- специфической терапии [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств C).**
      Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца):
      • У больных ЛГ с патологией левых отделов сердца рекомендуется исключать сопутствующую патологию в качестве возможной причины ЛГ (ХОБЛ, СОАС, ХТЭЛГ) [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца рекомендуется проведение инвазивной диагностики при необходимости определения оптимального водно-солевого статуса [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Больных с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в специализированные отделения для больных ЛГ [2,3].
      **• Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией):
      Согласно рекомендациям, V Всемирного симпозиума по ЛГ, предлагается отказаться от использования термина диспропорциональная ЛГ, и использовать следующие определения:
      1. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ без ЛГ (ДЛАср. 25 ммрт. );
      2. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с ЛГ (ДЛАср. ≥ 25 ммрт. ; ЛГ-ХОБЛ, ЛГ-ИЛФ, иЛГ-КЛФЭ);
      3. ХОБЛ/ИЛФ/КЛФЭ с тяжелой ЛГ (ДЛАср. ≥ 35 ммрт. Или ДЛАср. ≥ 25 ммрт. И с низким СИ ( 2,0 л/мин/м 2 ); тяжелая ЛГ- ХОБЛ, тяжелая ЛГ-ИЛФ, и тяжелая ЛГ-КЛФЭ).
      • ЭхоКГ рекомендуется для неинвазивного скрининга при подозрении на наличие ЛГ у больных с патологией легких [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Больных с ЛГ вследствие патологии легких при наличии тяжелой ЛГ и/или выраженной дисфункции ПЖ по данным ЭхоКГ рекомендуется направлять в специализированные отделения для больных ЛГ [2,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Больных с тяжелой ЛГ вследствие патологии легких и/ или выраженной дисфункцией ПЖ следует направлять в специализированные отделения с целью тщательного обследования и выбора индивидуальной тактики ведения. Критерии для дифференциации пациентов между группами ЛГ 1 и 3 представлены в таблице 8.
      **Таблице 8.** Дифференциальный диагноз между ЛАГ (группа 1) с сопутствующим легочным заболеванием или ЛГ, вследствие заболевания легких (группа 3).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Критерии в пользу ЛГ группы 1 (ЛАГ)  | Параметр  | Критерии в пользу ЛГ группы 3 (ЛГ на фоне респираторных заболеваний)  |
| Норма или легкие нарушения  | Вентиляционная функция  | Умеренные или тяжелые нарушения  |
| ОФВ 1 больше 60% должных (ХОБЛ)  | ОФВ 1 60% должных (ХОБЛ)  |  |  |  |
| ФЖЕЛ больше 70% должных (ИЛФ)  | ФЖЕЛ 70% должных (ИЛФ)  |  |  |  |
| Отсутствие или небольшие изменения дыхательных путей и паренхимы  | КТВР\*  | Выраженные изменения дыхательных путей и паренхимы  |  |  |
| Признаки истощения циркуляторного резерва  | -  | Признаки истощения вентиляционного резерва  |
| Сохраненный вентиляционный резерв  | Сохраненный циркуляторный резерв  |  |  |  |  |  |  |
| Снижение кислородного пульса  | Нормальный кислородный пульс  |  |  |  |  |  |  |
| Снижение наклона CО/VО 2  | Нормальный наклон CО/VО 2  |  |  |  |  |  |  |
| Снижение насыщения кислорода смешанной венозной крови  | Насыщение кислорода смешанной венозной крови выше нижней границы  |  |  |  |  |  |  |
| Нет изменений или снижение PaCО 2 во время физической нагрузки  | Повышение PaCО 2 во время физической нагрузки  |  |  |  |  |  |  |

      Выбор ДЛАср. ≥35 мм как порогового уровня для тяжелой ЛГ основан на следующих находках/положениях, которые должны быть дополнительно изучены в будущих исследованиях:
      1. Группа больных с тяжелой ЛГ включает в себя лишь небольшое число пациентов с хроническими респираторными заболеваниями, у которых имеются выраженные/тяжелые сосудистые изменения (ремоделирование), сопровождающие изменения легочной паренхим [4].
      2. Такая степень тяжести ЛГ при респираторных заболеваниях способна привести к циркуляторным нарушениям, которые значительно ухудшают физическую выносливость больных, уже и так сниженную вследствие обструктивных и рестриктивных изменений функции внешнего дыхания. Примечательно, что несмотря на то, что значения ОФВ 1 были выше у больных ХОБЛ с ДЛАср. ≥ 40 мм , по сравнению с группой пациентов ХОБЛ без ЛГ, значения дистанции в Т6МХ у больных с тяжелой ЛГ были значительно ниже.
      Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ):
      • У пациентов, перенесших ТЭЛА, в случае появления одышки при физической нагрузке следует рассмотреть вероятность ХТЭЛГ [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Скрининг ХТЭЛГ не рекомендуется у бессимптомных пациентов, перенесших ТЭЛА [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**

**Лечение**

**3,1; Общие рекомендации.**

      ЛГ является серьезным хроническим заболеванием, имеющим неблагоприятный прогноз, целесообразно рекомендовать пациентам рациональную ежедневную активность. Для всех больных важны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания [1-3].
      • Рекомендована эпидуральная анестезия в качестве метода выбора при проведении хирургических вмешательств у больных ЛГ [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Считается, что плановые оперативные вмешательства у пациентов с ЛАГ имеют высокий риск. Наиболее предпочтительным методом анестезиологического пособия, в настоящее время, представляется эпидуральная анестезия [54]. У пациентов, получающих пероральную ЛАГ-специфическую терапию, во время подготовки и проведения оперативных вмешательств, возможно рассматривать вопрос о ингаляционном и/или внутривенном введении препаратов.

**3,2;Медикаментозное Антикоагулянты и дезагреганты.**

      • Рекомендовано назначение варфарина больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков [3];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Целевой уровень МНО при ЛАГ составляет 1,5.
      • Рекомендовано назначение варфарина больным ХТЭЛГ [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** При ХТЭЛГ целевые уровни МНО на фоне терапии варфарином\*\* составляют 2,5.
      • Рекомендовано назначение низкомолекулярных гепаринов в качестве альтернативы варфарину у пациентов ЛГ с повышенным риском кровотечений или в случае непереносимости последнего [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надропарин и эноксапарин\*\*; В течение 1.
      • Назначение дезагрегантов рекомендуеься больным ЛАГ, имеющих положительную пробу на вазореактивность, при непереносимости оральных антикоагулянтов [2];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Применение кислоты ацетилсалициловой 75.
      • При выраженных климактерических симптомах пациенткам ЛГ в постменопаузе рекомендована заместительная гормональная терапия при условии достижения адекватной гипокоагуляции с помощью антикоагулянтной терапии [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** По.
      **Диуретики.**
      • Рекомендовано назначение мочегонных препаратов во всех случаях развития декомпенсации ПЖ у больных ЛГ [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого снижения объема циркулирующей крови и снижения артериального давления; Применяются петлевые диуретики.
      • Во всех случаях назначения диуретиков рекомендовано тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек; [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Оксигенотерапия.**
      • Рекомендуется оксигенотерапия больным с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на протяжении не менее 15 часов в сутки для достижение парциального давления О2 в артериальной крови более 8 кПА; [3,32];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Важно постоянно поддерживать сатурацию О2на уровне 90% и выше;
      • В амбулаторных условиях оксигенотерапия рекомендуется для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке; [1,2];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**       **Сердечные гликозиды и инотропные препараты.**
      • Назначение дигоксина\*\* 0,25мг/сутки рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахиаритмиях у больных ЛГ; [37];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Сердечные гликозиды рекомендованы при прогрессировании ХСН у больных с ЛГ; [1,18,37];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Добутамин у больных с ЛГ рекомендован в терминальной стадии заболевания в качестве инотропной поддержки [1-3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Другие сердечно.** Сосудистые средства.
      • Рекомендовано Антагонисты кальция.
      • Антагонисты кальция рекомендованы в высоких дозах больным ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств при положительной ОФП [1-3,33];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Возможно применение дигидропиридиновых АК и дилтиазема; Пациентам с частотой сердечных сокращений в покое менее 80 ударов/мин;рекомендован нифедипин в пролонгированных формах или другие дигидропиридиновые АК III поколения [2,34]; При относительной тахикардии (частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту) рекомендован дилтиазем в дозе 240.
      • Амлодипин рекомендуется в качестве препарата выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности [1,2];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Суточные дозы АК, показавшие эффективность, достаточно высокие.
      • Больным с идиопатической/ наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие приема лекарств, получающим АК в высоких дозах, требуется тщательный динамический контроль с проведением повторного визита через 3-4 мес; после инициации терапии [3];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Необходимо контролировать стабильность клинического эффекта АК; У больных ИЛГ с положительной ОФП спустя 3.
      • Продолжение Простагландины/простаноиды.
      **Простагландины.** Это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты; [2,11]; Простагландин Е1 (ПГЕ1).
      • Рекомендовано применение внутривенного ПГЕ1 до 30нг/кг/мин для проведения ОФП во время КПОС [2,18];
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Ранее ПГЕ1 применялся в виде внутривенных к анее урсовых инфузий в течение 2.
      • Не рекомендовано применение внутривенного ПГЕ1 для постоянной терапии; [1];
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**       **Простациклин (простагландин I2).** Мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов.
      **Илопрост.** Химически стабильный аналог простациклина в аэрозольной форме для проведения ингаляций применяется у больных ЛГ в виде моно.
      • Илопрост в ингаляционной форме рекомендован для Антагонисты рецепторов эндотелина.
      **Эндотелин.** 1 (ЭТ.
      **Амбризентан.** Несульфонамидный АРЭ, производное пропаноевой кислоты, селективный антагонист рецепторов ЭТА; Препарат исследовался в пилотном и двух плацебо.
      Ингибиторы цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5) предотвращают деградацию цГМФ, что приводит к вазодилатации за счет влияния на систему NO/цГМФ и вызывает снижение ЛСС и перегрузки ПЖ [1-3]; Силденафил- мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5) для перорального назначения; В 4-х РКИ у больных с ЛАГ доказаны позитивные эффекты силденафила в виде улучшения толерантности к физическим нагрузкам, клинической симптоматики и/ или гемодинамики [39];
      • Силденафил рекомендован при ЛАГ для улучшения переносимости физических нагрузок (таблица 9) [49-51];
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств А) для пациентов ФК II.** III;
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С) для пациентов ФК IV;**       **Комментарии.** Рекомендованная доза составляет 20мг 3 раза в сутки; В РКИ SUPER.
      **Риоцигуат.**
      ИФДЭ5 оказывают влияние на путь NO– растворимая гуанилатциклаза (рГЦ)- цГМФ за счет влияния на деградацию цГМФ, в то время как стимуляторы растворимой гуанилатциклазы повышают продукцию цГМФ [3,43]; Риоцигуат имеет двойной механизм действия: сенсибилизирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO-рГЦ, а также напрямую стимулирует фермент через другой участок связи, независимо от NO; Риоцигуат восстанавливает метаболический путь NO-рГЦ-цГМФ и вызывает увеличение продукции цГМФ, который играет важную роль в регуляции процессов, влияющих на тонус сосудов, пролиферацию, фиброз и воспаление [3,43]; В 12-недельном, двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ PATENT-1 была показана эффективность и безопасность риоцигуата у 443 больных с ЛАГ (ИЛГ, семейная ЛАГ; ЛАГ, ассоциированная с: СЗСТ, ВПС, портальной гипертензией с циррозом печени, приемом аноректиков или амфетамина); Препарат в дозе до 2,5мг 3 раза в сутки улучшал клиническую симптоматику, толерантность к нагрузкам, гемодинамические параметры, ФК (ВОЗ), увеличивал время до развития клинического ухудшения; К неделе 12 Д6МХ увеличилась на 30м от исходной в группе риоцигуата с максимальной дозой 2,5мг и снизилась в среднем на 6м в группе плацебо (рКомбинированная терапия.
      Комбинированная терапия — ЛАГ- это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств [1-3,39]; Этот подход является привлекательным для контроля заболевания, поскольку в клиническую практику внедрены различные классы препаратов, воздействующих на три сигнальных пути патогенеза: простагландины/ простаноиды, АРЭ (ЭТ-1), ИФДЭ5 и стимуляторы гуанилатциклазы (NO); В экспертных центрах по ЛГ в отдельных клинических ситуациях.
      Группа 2 (ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца):
      • Больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца необходимо осуществить оптимальное лечение патологического процесса как причины повышения ДЛА.
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В) [3].**
      • Не рекомендуется применение ЛАГ-специфической терапии больным с ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца [3].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**
      Группа 3 (ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией):
      • Рекомендуется длительная оксигенотерапия больным с ЛГ вследствие патологии легких при хронической гипоксемии.
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С) [3].**       **• Не рекомендуется применение ЛАГ.** Специфической терапии больным с ЛГ вследствие патологии легких [ 3].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**
      Группа 4 (хроническая тромбоэмболическая ЛГ): ( Клинические рекомендации Хроническая тромбоэмболическая ЛГ ).

**Реабилитация**

      ЛГ – хроническое заболевание, лечение которого проводится пожизненно, Реабилитация в РФ не разработана.
      • Рекомендовано поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики [1,3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендовано проведение специальных программ по реабилитации больных для улучшения показателей физического статуса [3,49].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации. Эффективность реабилитационных программ показана в рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), в котором у тренировавшихся пациентов с ЛГ в сравнении с группой контроля достигалось достоверное улучшение физических и функциональных параметров, а также показателей качества жизни [15]. Подобные результаты продемонстрированы и дополнительных неконтролируемых исследованиях с использованием различных тренировочных моделей [49]. Эти рекомендации ограничиваются нехваткой знаний по оптимальному методу физической реабилитации, а также интенсивности и продолжительности тренировок. Кроме того, методы контроля, механизмы облегчения симптоматики ЛАГ, физических и функциональных возможностей пока остаются неясными, как и предполагаемый эффект на прогноз заболевания. Тренировочные программы с физической нагрузкой следует внедрять в центрах, имеющих опыт ведения пациентов с ЛАГ и реабилитации тяжелых больных. Необходимо помнить, что пациенты, участвующие в подобных программах должны находиться на адекватной терапии, соответствующей существующим международным стандартам, а также достигать стабильного клинико-функционального статуса.

**Профилактика**

      • Рекомендовано избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Пациентам рекомендуется вести активный образ жизни в зависимости от выраженности симптомов заболевания. Однако, необходимо избегать чрезмерных физических нагрузок, так как это сопряжено с высоким риском ухудшения течения заболевания.
      • Не рекомендуются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. [1-3,15].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется проводить регулярные визиты наблюдения каждые 3-6 мес. В том числе у больных ЛАГ со стабильным течением болезни [11].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательствС).**
      • Рекомендовано проведение дополнительной оксигенотерапии у больных с ФК III-IV при парциальном давлении О2 в артериальной крови 8кПа ( 60 ммрт. ) [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Скорость 2 л/мин. Достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Оксигенотерапия необходима при полетах на высоте более 1500-2000м.
      • Рекомендуется вакцинация больных ЛАГ от гриппа и пневмококковой инфекции [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **• Комментарии.** Пациенты с ЛАГ чувствител ьны к разви тию бронхолегочных инфекций, в частности пневмонии, что в 7% случаев приводит к летальному исходу [1, 15]. В связи чем, даже при отсутствии контролируемых многоцентровых исследований, необходимость вакцинации против вирусов гриппа и пневмококковой инфекции, не вызывает сомнений.
      • Рекомендована помощь психолога/психиатра [1-3].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** ЛГ оказывает существенное влияние на психологическое, социальное (включая финансовое) и эмоциональное состояние пациентов и их семей [15]. Специалисты, ведущие пациентов с ЛГ, должны иметь навыки и знания для оценки и решения таких задач, а также работать с привлечением коллег из смежных областей медицины (психиатров, клинических психологов) и социального обеспечения. Необходимо мотивировать их к объединению в пациентские организации, что благотворно влияет на их способность к коммуникации и повышает приверженность к терапии. В дополнение к психологической и социальной поддержке необходимо заранее планировать организацию ухода за больными и, при необходимости, направление пациентов к специалистам паллиативной медицины.
      **Факторы риска (ФР) развития ЛАГ могут играть предрасполагающую или стимулирующую роль в развитии болезни [3].** Выделяют определенные, вероятные или возможные ФР в зависимости от силы ассоциации с ЛАГ (таблица 11). Определенная ассоциация признается в случае эпидемии или подтверждении роли ФР на основании многоцентровых эпидемиологических исследований. **Вероятным ФР считается на основании результатов одноцентрового исследования или серии клинических случаев, а также если после прекращения воздействия, наблюдался регресс ЛГ, например, как в случае дазатиниб.** Индуцированной ЛАГ [3]. Возможным считается ФР в случае подозрения на наличие причинно-следственной связи.

|  |
| --- |
| **Таблица 11**.Факторы риска легочной артериальной гипертензии  |

|  |
| --- |
| Факторы риска  |
| определенные  | вероятные  | возможные  |
| Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Токсическое рапсовое масло Бенфлуорекс Ингибиторы обратного захвата серотонина  | Амфетамины Дазатиниб L-триптофан Мета-амфетамины  | Кокаин Фенилпропаноламин Амфетамин-подобные препараты Интерферон α иβ Некоторые химиотерапевтические препараты, в частности алкилирующие агенты (митомицин C, циклофосфамид)  |

      Большое значение имеет наличие в анамнезе указаний на принадлежность пациента к группам риска развития ЛАГ, СЗСТ, указаний на возможное наличие ВПС, заболеваний печени, носительства ВИЧ, паразитарных заболеваний.
      Динамическое наблюдение больных из групп риска, включая проведение Т6МХ, ЭхоКГ (таблица 12).
      **Таблица 12.** Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ: рекомендуемые методы и временная шкала.

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

**Дополнительно**

      Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ:
      • ФК (ВОЗ).
      • Наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности.
      • Толерантность к физическим нагрузкам.
      • Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы.
      • Уровень пикового потребления кислорода.
      • ЭхоКГ- параметры (Наличие перикардиального выпота, Площадь правого предсердия).
      • Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, СВ, SvO2, отрицательная ОФП).
      • Анализы крови (Гиперурикемия, Уровень натриуретического пептида, Тропонин, Норадреналин, Эндотелин-1).
      • Рекомендовано оценивать тяжесть ЛАГ у больных с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ [9,30].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств В).**
      • Рекомендуется целевая стратегия Особенности ведения пациенток детородного возраста с ЛГ • Беременность противопоказана больным ЛГ [1-3,50].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Беременность ассоциирована с высоким риском материнской смертности у пациенток с ЛАГ (30. В 13 центрах в течение 3-летнего периода наблюдали 26 беременных пациенток с ЛАГ, из них 3 женщины (12%) умерли, а у одной (4%) развилась тяжелая правожелудочковая недостаточность, послужившая показанием к экстренной трансплантации комплекса сердце-легкие. Всего было зарегистрировано восемь абортов, два из которых спонтанных и шесть индуцированных. 16 беременностей (62%) завершились благополучно рождением здоровых младенцев. В исследовании, проведенном в пяти центрах США, за период 1999-2009 гг. Было зафиксировано три летальных исхода на 18 беременностей (17%) [5,66]. Пациентки, отвечающие на специфическую терапию, с низким ЛСС и долгосрочным ответом на терапию антогонистами кальция относятся к группе низкого риска осложнений во время беременности и родов [52,62 ]. Первородящие пациентки, плохо отвечающие на специфическую терапию и имеющие высокое ЛСС, относятся к группе высокого риска развития осложнений во время беременности и родов [12,67]. Эти данные нуждаются в надежном подтверждении в результате масштабных клинических исследований. В настоящее время рекомендации относительно строгого воздержания от беременности пациенткам с ЛАГ, остаются неизменными.
      • С учетом высокого риска прогрессирования ЛАГ на фоне беременности пациенткам детородного возраста рекомендуется консультация кардиолога и гинеколога в центре с опытом ведения беременных с этой патологией для подбора оптимальных методов контрацепции [1,2,61-64].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Не рекомендуются эстроген-содержащие контрацептивы больным ЛАГ в связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений.
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С) [55].**       **Комментарии.** Нет единого мнения относительно оптимального метода контрацепции. Пероральные контрацептивы, содержащие прогестерон (медроксипрогестерон ацетат, этоногестрел), обладают эффективным действием и лишены многих побочных эффектов, присущих эстрогенсодержащим препаратам предыдущих поколений [55]. Однако они могут снижать эффективность антагониста эндотелиновых рецепторов препарата бозентан [31]. Кроме того, инъекции прогесторона по данным метаанализа также могут повышать риск ТЭ осложнений [64]. Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы могут обсуждаться у пациенток принимающих антикоагулянтные препараты[55,62,63]. Внутриматочные устройства с медленным высвобождением левоноргестрела, являются современным и высокоэффективным средством. Но их применение у пациенток с ЛАГ ограничено развитием вазовагальных реакций. Кроме того, использование внутриматочной терапевтической системы сопровождается повышенным риском инфекционных осложнений во время ее постановки [55]. Барьерные методы безопасны для пациенток, но не дают надежной гарантии от наступления беременности [62,63,65]. Перманентные методы : женская или мужская стерилизация - самые эффективные способы контрацепции, ассоциированные с низким риском, но требующие письменного согласия пациентов. Стерилизация женщины может быть выполнена планово, во время прерывания беременности или во время оперативного родоразрешения [62,63,65].
      • Для достижения надежного контрацептивного эффекта рекомендуется сочетание двух методов контрацепции.
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С) [ 50].**
      • Рекомендуется в случае наступления беременности искусственное прерывание беременности [3,61,65].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Следует информировать пациенток о высоких рисках развития серьезных осложнений, как со стороны матери, так и со стороны В случае согласия пациентки на прерывание беременности, медицинский аборт должен быть выполнен до 22 недель беременности [62,65]. Наиболее оптимальным сроком для прерывания беременности является 10±3 недели гестации [62,68].
      • В случае отказа от искусственного прерывания беременности, рекомендуется тщательное наблюдение за пациенткой мультидисциплинарной командой специалистов, которая принимает коллегиальное решение о тактики ведения и методе родоразрешения [62,63,69].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** В состав мультидисциплинарной команды специалистов входят.
      • Рекомендуется осмотр кардиолога проводить каждые 2-4 недели во время всего периода беременности [52,53].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • ЭхоКГ рекомендуется проводить во время беременности каждые 4-6 недель [50].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • В случае неоптимальной визуализации при трансторакальной ЭхоКГ рекомендуется выполнение чреспищеводной эхокардиографии для выявления ВПС (частичный аномальный дренаж легочных вен, дефекты межпредсердной или межжелудочковой перегородки) и уточнения степени его тяжести [50].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Плановая госпитализация в специализированное отделение рекомендуется во втором триместре беременности в связи с повышенным риском преждевременных родов и гемодинамических осложнений, а также для определения сроков и способа родоразрешения [68,69].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Внеплановая госпитализация рекомендуется при ухудшении общего состояния или при отрицательной динамике ЭхоКГ- параметров [67].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Мультиспиральная КТ с контрастированием рекомендуется только по жизненным показаниям, в том числе и при подозрении на ТЭЛА [50].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**
      • У пациенток с впервые диагностированной ЛГ во время беременности после исключения ВПС рекомендуется проведение катетеризации правых камер с ОФП [66].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется продолжить во время беременности специфическую терапию, включающую антагонисты кальция, простаноиды, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5, которую пациентка получала до беременности [2,50].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIA (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Не рекомендуются антагонисты рецепторов эндотелина беременным пациенткам ЛГ и больным, планирующим беременность [52,65,70].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Если пациентка не принимала до беременности специфическую терапию, для улучшения прогноза пациентки необходимо рассмотреть возможность ее назначения во время беременности. Физиологические изменения и осложнения, которые возникают во время беременности, такие как рвота беременных, может повлиять на поглощение, выделение и биодоступность препаратов. Поэтому крайне важно внимательно следить за состоянием пациенток и вносить коррективы в применяемые дозы лекарственных препаратов по мере необходимости, на протяжении беременности и родов [50].
      • Для лечения правожелудочковой сердечной недостаточности у женщин с ЛАГ во время беременности или во время родов, рекомендуется использование торасемида или фуросемида.
      **Уровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Однако при применении петлевых диуретиков следует помнить, что они могут уменьшить кровоток через плаценту [50].
      • Не рекомендуется спиронолактон во время беременности [50,63,68].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется отменить АРЭ или осуществить замену на другие группы ЛАГ специфических препаратов [50, 65].
      **Уровень убедительности рекомендаций I (Уровень достоверности доказательств С).**
      • В случае назначения антикоагулянтной терапии из-за эмбриотоксического эффекта варфарина в 1 триместре, рекомендуется назначать низкомолекулярных гепаринов [50, 65].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Нет данных о том, что беременность увеличивает риск ТЭ у пациенток с ЛГ, в связи с чем необходимость назначения антикоагулянтов во время беременности решается индивидуально.
      • Не рекомендуется общая анестезия при оперативном родоразрешении пациенткам с ЛГ [50, 52,53, 54, 72].
      **Уровень убедительности рекомендаций III (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Рекомендаций по срокам и способам родоразрешения в настоящее время не существует. Однако многими центрами рекомендуется, проводить родоразрешение досрочно, чтобы избежать спонтанных вагинальных родов, сроки которых невозможно контролировать и которые потенциально могут привести к родоразрешению как в ночное время, так и в выходные дни с дежурными бригадами не обладающими достаточным опытом родоразрешения пациенток с ЛГ. Поэтому предпочтение во многих центрах отдается планированию оперативного родоразрешения в сроке 32-38 недель [52, 62]. Известно, что роды через естественные родовые пути, как правило, ассоциируются с меньшей потерей крови, снижением инфекционных осложнений, меньшим риском тромбоэмболических осложнений и с менее резкими гемодинамическими изменениями по сравнению с кесаревым сечением. В связи с этим, в последнее время все чаще описываются успешные случаи родоразрешения через естественные родовые пути у пациенток с ЛГ. Исключение составляют пациентки с синдромом Эйзенменгера, у которых обсуждаются только сроки оперативного родоразрешения. Следует помнить, что пациентки с синдромом Эйзенменгера относятся к группе высокого риска инфекционных осложнений, поэтому длительность профилактического назначения антибактериальной терапии после оперативного родоразрешения в каждом конкретном случае обсуждается индивидуально. Профилактика ТЭ после оперативного родоразрешения проводится 7 суток.
      • Рекомендуется в послеродовом периоде применение ингаляционного оксида азота [71,72].
      **У ровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется в послеродовом периоде ингаляционный илопрост [71,72].
      **У ровень убедительности рекомендаций IIb (Уровень достоверности доказательств С).**
      • Рекомендуется подавлять лактацию у пациенток с ЛГ [73,74].
      **Уровень убедительности рекомендаций IIa (Уровень достоверности доказательств С).**       **Комментарии.** Мониторинг после родов у женщин с ЛАГ очень важен, так как большинство случаев летальности происходит именно в этот период, и он должен продолжаться от нескольких дней до нескольких недель после родов [65,72,75]. Самый высокий риск смертности в течение первых 4 недель после родов [67, 76], и основной причиной материнской летальности остается правожелудочковая недостаточность [67]. Предрасполающими факторами развития правожелудочковой недостаточности могут быть гемотрансфузии, чрезмерное увеличение ЛСС и ТЭ событий [65]. В некоторых случаях может потребоваться использование системных вазопрессоров и инотропных препаратов [65]. Применяемый для профилактики геморрагических осложнений окситоцин должен использоваться осторожно, так как это может привести к гипотензии и рефлекторной тахикардии [77], а, следовательно, и к увеличению давления в легочной артерии у пациенток с ЛАГ [78]. Кормление грудью не рекомендуется, так как пролактин отрицательно влияет на сократительную способность миокарда. Кроме того, вазодилататоры экскретируются с грудным молоком [73,74].

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

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