

ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
АСОЦІАЦІЯ ХВОРИХ НА ЛЕГЕНЕВУ ГІПЕРТЕНЗІЮ
УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ
АДАПТОВАНА КЛІНІЧНА НАСТАНОВА,
ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2016

Склад

мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги на засадах доказової медицини пацієнтам з легеневою гіпертензією

Сіренко Юрій Миколайович	завідувач відділу симптоматичних гіпертензій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», професор, д.м.н.;
Жовнір Володимир Аполлінарійович	головний лікар Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України, к.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Дитяча анестезіологія»;
Конопльова Лідія Федорівна	професор кафедри внутрішньої медицини № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, д.м.н., професор;
Талаєва Тетяна Володимирівна	Генеральний директор Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», д.м.н., професор;
Ліщишина Олена Михайлівна	директор Департаменту стандартизації медичних послуг Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», ст.н.с., к.м.н.;
Александрова Оксана Володимирівна	голова правління громадської організації «Асоціація хворих на легенеvu гіпертензію», представник пацієнтів;
Божко Ляна Іванівна	заступник директора Центру екстреної медичної допомоги та медицини катастроф міста Києва;
Васильєва Лариса Іванівна	доцент кафедри госпітальної терапії № 2 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
Гаврисюк Володимир Костянтинович	завідувач клініко-функціонального відділення Державної установи «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», д.м.н., професор;
Жарінов Олег Йосипович	завідувач кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика МОЗ України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Функціональна діагностика»;
Клименко Ліліана Вікторівна	доцент кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, к.м.н.;
Кльонова Тетяна Тимофіївна	представник пацієнтів;

Кричинська Ірина Вікторівна	доцент кафедри внутрішніх хвороб № 2, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, к.м.н.;
Кулик Любомир Володимирович	керівник Львівського міжрегіонального центру кардіохірургії, д.м.н., професор;
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини і амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Загальна практика – сімейна медицина»;
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, членкор. НАМН України, д.м.н., професор, головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Терапія»;
Радченко Ганна Дмитрівна	провідний науковий співробітник відділу симптоматичних гіпертензій Державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», д.м.н.;
Руденко Костянтин Володимирович	заступник головного лікаря Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», д.м.н., головний позаштатний спеціаліст МОЗ України зі спеціальності «Хірургія серця і магістральних судин у дорослих»;
Руденко Надія Миколаївна	завідувач кафедри дитячої кардіології та кардіохірургії Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, д.м.н., професор;
Руснак Андрій Орестович	лікар-хірург серцево-судинний Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»;
Сердцев Дмитро Володимирович	дитячий лікар анестезіолог Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України;
Станіславчук Микола Адамович	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, д.м.н., професор;
Труба Ярослав Петрович	завідувач відділення вроджених вад серця у новонароджених та дітей молодшого віку Державної установи «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України»;
Ханенова Валентина Анатоліївна	старший науковий співробітник, лікар-кардіоревматолог дитячий, завідувач відділенням реконструктивної хірургії та патології міокарда Державної установи «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії» МОЗ України.

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Горох Євгеній Леонідович	начальник відділу якості медичної допомоги та інформаційних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», к.техн.н.;
Мельник Євгенія Олександрівна	начальник відділу доказової медицини Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Мігель Олександр Володимирович	завідувач сектору економічної оцінки медичних технологій Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України»;
Шилкіна Олена Олександрівна	начальник відділу методичного забезпечення новітніх технологій у сфері охорони здоров'я Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України».

Державний експертний центр МОЗ України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



ADAPTE (Франція)
(Міжнародний проект з адаптації клінічних настанов)



Рецензенти:

Амосова Катерина Миколаївна	ректор Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, завідувач кафедри госпітальної терапії № 2, член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор;
Перцева Тетяна Олексіївна	завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», член-кореспондент НАМН України, голова Дніпропетровського обласного товариства терапевтів, д.м.н., професор;
Тодуров Борис Михайлович	Генеральний директор Державної установи «Інститут серця МОЗ України», член-кореспондент НАМН України, д.м.н., професор.

Перегляд адаптованої настанови заплановано на 2019 рік

Список скорочень та абревіатур:

BNP – натрійуретичний гормон (В-типу)	КТ-ВР – комп'ютерна томографія високого розрізнення
NT-proBNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону (В-типу)	ЛА – легенева артерія
Р-графія – рентгенографія органів грудної клітини	ЛАГ – легенева артеріальна гіпертензія
АЛГ – асоційована легенева гіпертензія	ЛАТ – легеневий артеріальний тиск
АЛГ-ВВС – легенева гіпертензія, асоційована з вродженими вадами серця	ЛГ – легенева гіпертензія
АРЕ – антагоністи рецепторів ендотеліну	ЛП – ліве передсердя
БКК – блокатори кальцієвих каналів	ЛСО – легеневий судинний опір
в/в - внутрішньовенний	ЛШ – лівий шлуночок
ВІЛ – вірус імунодефіциту людини	МРТ – магнітно-резонансна томографія
ВООЗ-ФК – функціональний клас згідно із Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я	ОАК – оральні антикоагулянти
ВПС – вентиляційне-перфузійне співвідношення	ПП – праве передсердя
ГТТ – градієнт транспульмонального тиску	ПШ – правий шлуночок
ДМПП – дефект міжпередсердної перегородки	п/ш – підшкірний
ДМШП – дефект міжшлуночкової перегородки	РКД – рандомізоване контрольоване дослідження
ЕКГ – електрокардіографія	СІ – серцевий індекс
ЕхоКГ – ехокардіографія	СН – серцева недостатність
ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія	СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії
ІЛГ – ідіопатична легенева гіпертензія	Т6ХХ – тест з 6-хвилинною ходьбою
ІХС – ішемічна хвороба серця	ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії
КПС – катетеризація правих відділів серця	ТЗЛА – тиск заклинювання в легеневій артерії
КТ – комп'ютерна томографія	УЗД – ультразвукове дослідження
	ФДЕ-5 – фосфодіаестераза-5
	ФЗД – функція зовнішнього дихання
	ФП – фібриляція передсердь
	ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворюваннями легень
	ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія
	цГМФ – циклічний гуанозин монофосфат

ЗМІСТ

Передмова

Синтез настанови

1. Епідеміологія легеневої гіпертензії
2. Визначення, класифікація, формулювання та кодування діагнозу
3. Морфологічні зміни при легеневій гіпертензії
4. Патогенез легеневої гіпертензії
5. Діагностика легеневої гіпертензії
6. Клінічні ознаки легеневої гіпертензії
7. Ускладнення легеневої артеріальної гіпертензії
8. Лікування легеневої гіпертензії
9. Прогноз при легеневій гіпертензії
10. Легенева гіпертензія у дітей

Додатки

Література

ПЕРЕДМОВА

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це захворювання або ускладнення іншого захворювання, яке має прогресуючий перебіг, значно знижує якість та тривалість життя пацієнта. Своєчасна діагностика та призначення правильного лікування дозволяє покращити стан пацієнта та подовжити тривалість життя. Ефективність дій лікаря при лікуванні кожного конкретного пацієнта значною мірою залежить від узгодженості дії лікарів первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Тому створення даної настанови як раз і було обумовлено цим завданням.

Мета створення даної настанови полягала у представленні практичних, заснованих на принципах доказовості, рекомендацій щодо діагностики та лікування ЛГ різних класів.

Необхідність впровадження цих рекомендацій зумовлена:

1. Відсутністю таких в Україні.
2. Відсутністю чітких вказівок, до компетенції яких спеціалістів належить ця категорія хворих (кардіологи, пульмонологи, суміжні спеціальності).
3. Зростаючою потребою лікарів в інформації про сутність захворювання, його форми, підходи до діагностики та лікування.
4. Необхідністю в наданні лікарям первинної ланки (сімейним, дільничним, терапевтам) лаконічних і чітких рекомендацій щодо діагностичних критеріїв, прийнятих у світовій практиці;
5. Відсутністю чітких вказівок про методи лікування даної патології, заснованих на доказовій базі з різним рівнем рекомендацій та ступенем доказовості.
6. Створенням чітких схем диференціальної діагностики різних форм ЛГ.
7. Створенням алгоритмів диференційованого лікування різних форм ЛГ, враховуючи накопичений досвід лікування цієї патології, доказовість окремих підходів до лікування, препаратів, прийнятих для лікування, та ускладнень ЛГ з урахуванням можливості застосування їх в Україні на даному етапі.
8. Потребою донести інформацію про діагностику та лікування ЛГ до сімейних лікарів, терапевтів, пульмонологів, кардіологів, ревматологів, інфекціоністів, гастроентерологів.
9. Ознайомленням лікарів з можливістю хірургічного лікування деяких форм ЛГ, показаннями щодо оперативного лікування, їх видами та результатами, післяопераційним диспансерним наглядом.
10. Необхідність звернути увагу організаторів системи охорони здоров'я на необхідність організації спеціалізованих центрів ЛГ з метою створення єдиного реєстру хворих, які страждають на ЛГ, надання методичної та лікувально-консультативної допомоги, подальшого вивчення питань епідеміології, етіології, клінічних проявів захворювання та лікування.

Достовірна інформація з обстеження та лікування ЛГ важлива з наступних причин:

- Діагностичні обстеження є комплексними та часто вимагають міждисциплінарної взаємодії.
- Лікування не обмежується препаратами, можуть знадобитися інтервенційні та хірургічні втручання.
- Лікування є дорогим і має побічні дії. Успіх лікування залежить від правильної діагностики. При цьому важливо проводити ретельну диференціальну діагностику, враховуючи причину ЛГ і ступінь її тяжкості.

СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

За прототип Адаптованої клінічної настанови «Легенева гіпертензія» взято клінічні настанови Європейського товариства кардіологів (ESC, 2009), Європейського респіраторного товариства (ERS, 2009), Фонду американського кардіологічного коледжу, Американської асоціації серця (ACCF/AHA 2009, 2013) тощо, а саме:

1. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension, European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), 2009
2. 2009 ESC/ERS Pulmonary Hypertension Guidelines and Connective Tissue Disease
3. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association

4. Pediatric Pulmonary Hypertension, American College of Cardiology Foundation (ACCF), 2013
5. Pediatric Pulmonary Hypertension, Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society, 2015
6. Treatment of pediatric pulmonary hypertension, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK, 2009
7. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension, American College of Cardiology Foundation, 2013
8. «Pulmonale Hypertonie im Kindes- und Jugendalter – Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie» C.Apits, H.Latus, I.Nichel-Behnke, 2014
9. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), 2015.

1. ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Істинна захворюваність і навіть смертність від ЛГ на сьогодні невідомі. В основному ці дані отримані з національних реєстрів і результатів клінічних досліджень (McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, Pepke-Zaba J, Pulido T, Rich S, Rosenkranz S, Suissa S, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25 suppl):D51–59.). В результаті збільшення поінформованості лікарів про легеневу артеріальну гіпертензію (ЛАГ) зростає і рівень виявлення захворювання.

За даними епідеміологічного дослідження, в якому ЛГ визначалася при ехокардіографії (ЕхоКГ) обстеженні, із 480 пацієнтів, у яких був підвищеним систолічний тиск в легеневій артерії (СТЛА), 78% мали захворювання серця, 10% – захворювання легень, 3,5% – ЛАГ, 1,5% – тромбоемболію легеневої артерії (ТЕЛА) (Gabbay E. et al., 2007). За даними Управління з контролю харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA, США) в США кількість хворих на ЛГ оцінюється приблизно в 100 тисяч людей. У 80-х роках попереднього сторіччя приводилася цифра 1-2 хворих на 1 млн. населення. Вже за останніми даними національного французького реєстру (Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, Yaici A, Weitzenblum E, Cordier JF, Chabot F, Dromer C, Pison C, Reynaud-Gaubert M, Haloun A, Laurent M, Nachulla E, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry// *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006 – Vol.173(9). – P. 1023–1030) її поширеність оцінюється в 15 на 1 млн. чоловік, при чому ідіопатична легенева гіпертензія (ІЛГ) зустрічається із частотою 5,9 випадків на 1 млн. дорослого населення. Найнижчий показник виявлення ЛАГ складає 2,4 випадки/млн. дорослого населення/рік. Європейське епідеміологічне дослідження 2007 року підтвердило дані французького реєстру 15-50 осіб на млн. населення (Peacock AJ, Murphy NF, McMurray JJV, Caballero L, Stewart S. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;30(1):104–109). Із групи ЛАГ ІЛГ зустрічається частіше за інших (6 на 1 млн. чоловік (39,2% усіх випадків ЛАГ). Сімейна ЛГ зустрічається у 3,9% ЛАГ, із частотою мутацій більше 50%, спорадичних випадків – 20%. ЛГ, асоційована з вродженими вадами серця (ВВС) – 11,3%, часто зустрічається при синдромі Ейзенменгера, дефекті міжшлуночкової і міжпередсердної перегородки (зазвичай невеликому, < 1,0 см і <2 см у діаметрі відповідно), загальному артеріальному стовбурі, при вадах серця з ЛГ після хірургічної корекції вади. ЛАГ, асоційована з системними захворюваннями сполучної тканини, становить 10,4% серед хворих на ЛАГ, із застосуванням аноректичних препаратів – 9,5%, з ВІЛ-інфекцією – 6,2%.

ЛАГ зустрічається при різних клінічних станах (Simonneau G, Robbins I, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine S, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension// *J Am Coll Cardiol.* – 2009. – Vol.54(1 suppl):S43–54.). ІЛГ – це спорадичне захворювання без сімейного анамнезу та відомого тригерного фактору. За даними американського реєстру середній вік пацієнтів з ІЛГ в 1981 році складав 36 ± 15 років. ЛАГ тепер діагностується більш часто у людей похилого віку, у зв'язку з чим середній вік хворих з вперше діагностованою ЛАГ коливається від 50 ± 14 та 65 ± 15

років. Хоча вважається, що жінки значно частіше, ніж чоловіки, мають ЛАГ, в різних реєстрах, у зв'язку із великою кількістю людей похилого віку, це співвідношення дуже різниться.

Фактори ризику ЛАГ визначаються як будь-які фактори, які можуть сприяти виникненню або грають роль у розвитку захворювання. Фактори ризику класифікуються як ті, що точно, вірогідно, можливо та невірогідно пов'язані із ЛГ. Точно пов'язаними є такі, які за даними багатьох епідеміологічних досліджень мають зв'язок із ЛГ, наприклад деякі аноректичні препарати, що застосовувалися у 60-х роках. Вірогідними факторами вважаються ті, асоціація з ЛГ яких була доведена в одиничних дослідженнях. Можливою асоціація вважається, якщо механізм дії схожий з таким для факторів, що точно або вірогідно пов'язані з ЛГ, але досліджень з підтвердження цього ще не проводилося. Маловірогідним вважається фактор, для визначення значення якого було проведено епідеміологічні дослідження і зв'язок із ЛГ не було продемонстровано (Montani D, Bergot E, Gunther S, Savale L, Bergeron A, Bourdin A, Bouvaist H, Canuet M, Pison C, Macro M, Poubreau P, Girerd B, Natali D, Guignabert C, Perros Fdr, O'Callaghan DS, Jais X, Page 30 of 192 ESC & ERS PH Guidelines Tubert-Bitter P, Zalcman G, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary arterial hypertension in patients treated by dasatinib. *Circulation* 2012;125(17):2128–2137. 886 Savale L, Chaumais MC, Cottin V, Bergot E, Frachon In, Prevot Gg, Pison C, Dromer C, Poubreau P, Lamblin N, Habib G, Reynaud-Gaubert M, Bourdin A, Sanchez O, Tubert-Bitter P, Jais X, Montani D, Sitbon O, Simonneau G, Humbert M. Pulmonary hypertension associated with benfluorex exposure. *Eur Respir J* 2012;40(5):1164–1172. Savale L, Sattler C, Gunther S, Montani D, Chaumais MC, Perrin S, Jais X, Seferian A, Jovan R, Bulifon S, Parent F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J* 2014 Oct 16. pii: erj00579-2014. [Epub ahead of print] Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(25suppl):D34–41. Erratum in *J Am Coll Cardiol* 2014;63(7):746 Definite clinical associations Page 27 of 192).

Поширеність ЛГ при хронічній серцевій недостатності (СН) збільшується із збільшенням функціонального класу. До 60% пацієнтів із значним зниженням систолічної функції лівого шлуночку (ЛШ) та до 70% пацієнтів із діастолічною дисфункцією ЛШ можуть мати ЛГ (Ghio S, Gavazzi A, Campana C, Inserra C, Klersy C, Sebastiani R, Arbustini E, Recusani F, Tavazzi L. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:183–188.). Клапанні вади лівих відділів також можуть супроводжуватися ЛГ: майже у 100% пацієнтів з важкою симптомною мітральною вадою та у 65% з симптомним аортальним стенозом (Badesch BD, Champion HC, Gomez-Sanchez MA, Hoepfer M, Loyd J, Manes A, McGoon M, Naeije R, Olschewski H, Oudiz R, Torbicki A. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 suppl):S55–56. Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, Butchart E, Dion R, Filippatos G, Flachskampf F, Hall R, Iung B, Kasprzak J, Nataf P, Tornos P, Torracca L, Wenink A, ESC Committee for Practice Guidelines (CPG), Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm J, Dean V, Deckers J, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Tamargo J, Zamorano JL, Document Review, Zamorano JL, Angelini A, Antunes M, Fernandez MAG, Gohlke-Baerwolf C, Habib G, McMurray J, Otto C, Pierard L, Pomar JL, Prendergast B, Rosenhek R, Uva MS, Tamargo J. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28(2):230–268).

ЛГ може зустрічатися у більше 50% пацієнтів із хронічними обструктивними захворюваннями легень (ХОЗЛ) тяжкого ступеню. При цьому, ЛГ частіше є м'якою. При комбінації легеневого фіброзу з емфіземою ЛГ зустрічається частіше і ступінь її більший (Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF. Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006;129:746–752. Cottin V, Nunes H, Brillet PY, Delaval P, Devouassoux G, Tillie-Leblond I, Israel-Biet D, Court-Fortune, Valeyre D, Cordier JF. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005;26(4):586–593). ЛГ при хронічній ТЕЛА у 74,8% пацієнтів відмічається в анамнезі епізоди

гострої ТЕЛА (Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, Treacy C, D'Armini AM, Morsolini M, Snijder R, Bresser P, Torbicki A, Kristensen B, Lewczuk J, Simkova I, Barbera JA, 6 Page 31 of 192 ESC & ERS PH Guidelines de Perrot M, Hoeper MM, Gaine S, Speich R, Gomez-Sanchez MA, Kovacs G, Hamid AM, Jais X, Simonneau G. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. Circulation 2011;124(18):1973–1981.). Асоційовані стани включали у 31,9% випадків тромбофілічні розлади та в 3,4% – спленектомію. Останні дані говорять, що 3,8% тих, хто вижив після гострої ТЕЛА, можуть мати ЛГ при хронічній ТЕЛА, хоча більшість експертів вказують на поширеність – 0,5-2% (Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Piceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. N Engl J Med 2004;350(22):2257–2264.)

Коментар робочої групи:

В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів.

2. ВИЗНАЧЕННЯ, КЛАСИФІКАЦІЯ, ФОРМУЛЮВАННЯ ТА КОДУВАННЯ ДІАГНОЗУ

Згідно з визначенням Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2008), ЛГ – це гемодинамічний та патофізіологічний стан, який характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) ≥ 25 мм.рт.ст. та оцінюється за даними катетеризації правих відділів серця (КПС).

Слід звернути увагу на те, що експерти з ЛГ у своєму визначенні використовують поняття «середній тиск» у ЛА, у той час, як за ЕхоКГ дослідженням при непрямому визначенні тиску у ЛА вказується СТЛА. Середній тиск визначають за формулами (їх декілька). Найчастіше використовується формула Хікема: $P_m = A/3 + P_d$, де P_m – середній динамічний артеріальний тиск у мм.рт.ст., A – пульсовий тиск у мм.рт.ст.; P_d – мінімальний або діастолічний артеріальний тиск у мм.рт.ст. або за досить розповсюдженою формулою: $P_m = 0,42A + P_d$, де A – пульсовий, P_d – діастолічний тиск (мм.рт.ст.). У такий спосіб СТЛА, що визначається при ЕхоКГ, вищий зазначеного у визначенні ЛГ і це вважається нормою.

Під терміном легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) розуміють ЛГ, яка гемодинамічно є прекапілярною (ТЗЛА ≤ 15 мм рт.ст., ЛСО > 3 WU) та немає інших причин для її виникнення, а саме захворювань легень, хронічної тромбоемболічної ЛГ (ХТЕЛГ) або інших рідких захворювань.

КЛАСИФІКАЦІЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

В залежності від особливостей гемодинаміки малого кола кровообігу розрізняють наступні види ЛГ (табл. 1).

*Таблиця 1. Гемодинамічне визначення легеневої гіпертензії за результатами катетеризації порожнин серця (КПС)**

Визначення	Характеристики	Клінічні групи
Легенева гіпертензія (ЛГ)	Середній ЛАТ ≥ 25 мм.рт.ст.	Усі
Прекапілярна	Середній ЛАТ ≥ 25 мм.рт.ст. ТЗЛА ≥ 15 мм.рт.ст., серцевий викид нормальний або знижений	1. Легенева артеріальна гіпертензія 2. ЛГ, що виникла внаслідок захворювання легень 3. Хронічна тромбоемболічна ЛГ

		4.ЛГ із невідомими або мультифакторними механізмами
Посткапілярна ЛГ	Середній ЛАТ ≥ 25 мм рт. ст., ТЗЛА > 15 мм рт. ст., ДГТ < 7 мм рт.ст. та/або ЛСО ≤ 3 WU ДГТ ≥ 7 мм рт. ст. та/або ЛСО > 3 WU	ЛГ внаслідок захворювання лівих відділів серця ЛГ із невідомими або мультифакторними механізмами
Ізольована посткапілярна Комбінована посткапілярна та пре капілярна ЛГ		

* Згідно з рекомендаціями ESC-ERS, 2009

ДГТ – діастолічний градієнт тиску (діастолічний тиск в легеневій артерії – середній тиск заклинювання ТЗЛА).

Клінічні стани з наявністю ЛГ поділяються на 5 груп з різноманітними патологічними, патофізіологічними, прогностичними особливостями та підходами до лікувальної тактики.

Оновлена клінічна класифікація легеневої гіпертензії

(згідно з ESC-ERS-2015)

1. Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ)

1.1. Ідіопатична (ІЛГ)

1.2. Спадкова:

1.2.1. Мутація гену, що кодує рецептори морфогенетичного протеїну кісткового мозку – BMRP2

1.2.2. Інші мутації

1.3. ЛГ, асоційована з ліками або токсинами

1.4. ЛГ, асоційована:

1.4.1. Із захворюваннями сполучної тканини

1.4.2. ВІЛ-інфекціями

1.4.3. Портальною гіпертензією

1.4.4. Уродженими вадами серця

1.4.5. Шистосомозом

1' Венооклюзивна хвороба легенів і/або гемангіоматоз легеневих капілярів:

1'1. Ідіопатична

1'2 Спадкова:

1'2.1. EIF2AK мутація

1'2.2. Інші мутації

1'3. Індукована ліками, токсинами та радіацією

1'4 Асоційована з:

1'4.1. Захворюваннями сполучної тканини

1'4.2 ВІЛ-інфекціями

1'' Персистуюча ЛГ немовлят.

2. ЛГ, асоційована з ураженням лівої половини серця

2.1. Систолічна дисфункція лівого шлуночку

2.2. Діастолічна дисфункція лівого шлуночку

2.3. Захворювання клапанів

2.4. Вроджена/набута обструкція притоку/відтоку та вроджена кардіоміопатія

2.5. Вроджені/набуті стенози легеневих вен

3. ЛГ, асоційована із захворюваннями легенів та/або гіпоксією

3.1. При хронічній обструктивній хворобі легенів

3.2. При інтерстиціальних хворобах легенів

3.3. При інших захворюваннях легенів зі змішаними обструктивно-рестриктивними причинами

3.4. При порушенні дихання під час сну

3.5. При гіповентиляційній патології альвеол

3.6. При хронічному перебуванні на високогір'ї

3.7. При вадах розвитку легенів

4. Хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія

4.1. Хронічна тромбоемболічна ЛГ

4.2. Інші обструкції легеневої артерії:

4.2.1. Ангіосаркома

4.2.2. Інші інтраваскулярні пухлини

4.2.3. Артеріт

4.2.4. Вроджені стенози легеневих артерій

4.2.5. Паразитарні ураження (гидатидозіз)

5. ЛГ із невідомими та/або багатofакторними механізмами

5.1. Гематологічні захворювання: хронічна гемолітична анемія, мієлопроліферативні захворювання, спленектомія

5.2. Системні захворювання, саркоїдоз, гістіоцитоз Х, лімфангіолейоміоматоз

5.3. Метаболічні порушення: хвороби накопичення глікогену, хвороба Гоше, захворювання щитовидної залози

5.4. Інші причини: легенева пухлинна тромботична мікроангіопатія, фіброзуючий медіастиніт, хронічна ниркова недостатність, сегментарна ЛГ

Клінічна класифікація ЛАГ, асоційованої із вродженими вадами серця, згідно з рекомендаціями ESC 2015:

- синдром Ейзенменгера (включає всі великі інтра- та екстракардіальні дефекти, які починалися з системно-легеневого шунтування та прогресували з часом до значного підвищення легеневого судинного опору (ЛСО) та виникнення зворотного (легенево-системного) шунтування або шунтування в обох напрямках; ціаноз, вторинний еритроцитом, множинне ураження органів, як правило, присутнє)

- ЛАГ асоційована із системно-легеневим шунтуванням корегованим або не корегованим (включає помірні або великі дефекти, ЛСО незначно або помірно підвищений, шунтування зліва на право превалює, ціаноз у спокої не виникає)

- ЛАГ на фоні малих дефектів (значно підвищений ЛСО на фоні малого розміру дефекта (дефект міжшлуночкової перетинки менше 1 см, дефект міжпередсердної перетинки менше 2 см згідно даними ехокардіографії), вважається, що такий малий розмір не може бути причиною підвищення ЛСО, клінічна картина дуже схожа на ідіопатичну ЛАГ; закриття дефекту протипоказано)

- ЛАГ після корекції дефекту (вродженна вада була скоригована але зразу після оперативного втручання або через місяці/роки після операції при відсутності значного післяопераційного ураження виникає ЛГ)

В залежності від рівню ураження легеневої артерії при хронічній тромбоемболічній ЛГ існує класифікація Jamieson за даними ангіографії легеневих судин:

- тип I. Тромби знаходяться в центральних легеневих артеріях

- тип II. Немає тромбів в центральних судинах, є потовщення інтими та ураження основних дольових та сегментарних артерій

- тип III. Ураження обмежено сегментарними або субсегментарними легеневими артеріями

- тип IV. Ураження дрібних гілок.

Хірургічне лікування проводиться при I-III типах ураження (при III типі, як правило, проводиться балонна ангіопластика). При типі IV хірургічне лікування не показане.

Сьогодні експерти та вчені більшу увагу приділяють легеневій артеріальній гіпертензії (ЛАГ). Мова йде про 1, 3 і 4 пункти класифікації, тому що саме при прекапілярних формах ЛГ

(табл. 1) відзначається тяжкий прогноз захворювання. Розробка сучасних видів лікування також відбувається для цих груп хворих, що не завжди може бути апроксимовано на інші форми ЛГ.

Для оцінки ступеня ЛГ при всіх формах використовуються рекомендації ВООЗ (2003) з виділенням 3-х ступенів підвищення тиску в ЛА:

Легкий 25-45 мм.рт.ст.

Середній 46-65 мм.рт.ст.

Виражений – більше 65 мм.рт.ст.

Відповідно до функціональних класів СН експертами ВООЗ (1998) була запропонована функціональна класифікація ЛГ:

I ФК – немає значного обмеження звичайної фізичної активності, звичайна активність не викликає посилення задишки, слабкості, болю в грудній клітині, пресинкопе (безсимптомна ЛГ).

II ФК – помірне зменшення фізичної активності; у спокої дискомфорт відсутній, але звичайний рівень активності викликає появу помірних симптомів (задишки, слабкості, болю в грудній клітині, пресинкопе).

III ФК – значне зниження фізичної активності: у спокої дискомфорт відсутній, але менший, ніж звичайний, рівень активності викликає появу помірних симптомів (задишки, слабкості, болю в грудній клітині, пресинкопе).

IV ФК – задишка та/або слабкість у спокої: симптоми збільшуються при мінімальному навантаженні, нездатність виконувати будь-які фізичні навантаження, можуть бути присутні ознаки правошлуночкової недостатності.

Функціональна класифікація важлива для оцінки тяжкості та прогнозу хворих на ЛАГ, а також для показань щодо різних методів лікування та оцінки результатів їх застосування.

3. МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПРИ ЛЕГЕНЕВІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Для всіх форм ЛАГ загальними ознаками є гіпертрофія та/або дилатація правого шлуночка (ПШ), дилатація правого передсердя (ПП), розширення основного стовбура та головних гілок ЛА. Стінка стовбура та великих гілок стає товстішою. Відзначається ліпідоз їх стінок. Інтима має декілька еластичних мембран, що надають їй шаруватої будови (рис. 1).

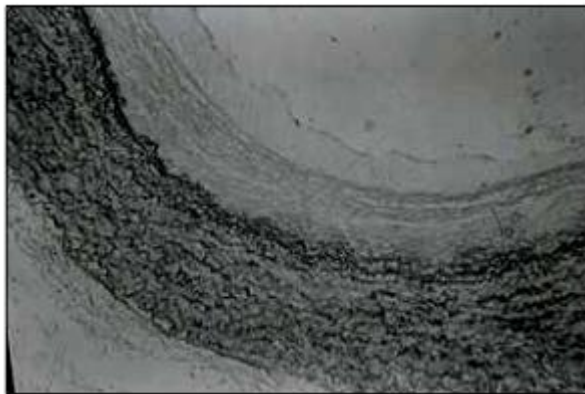


Рис.1. Стінка великого стовбура ЛА. Шарувата будова інтими

Ступінь вираженості цих змін залежить від висоти тиску в ЛА, величини легеневого судинного опору (ЛСО) і тривалості захворювання. Різні рівні опору при пре- і посткапілярній ЛГ позначаються на морфологічній картині легеневих судин.

При прекапілярних формах ЛГ (ЛАГ), у першу чергу при ІЛГ, як еталон патогістологічних змін і клінічних проявів ЛАГ, до патологічного процесу приєднуються легеневі артерії переважно дрібного калібру (40-300 мкм у діаметрі), зміни в судинах системи ЛА значно виражені та стосуються всіх шарів стінки: проліферація інтими, аж до облітерації судини. Характерний розвиток внутрішньолегеневих шунтів і утворення глобусних анастомозів. Часто (за нашими даними близько 90%) у дрібних судинах легенів виявляються мікротромбози (рис. 2).

Морфологічні ознаки ЛАГ при системних захворюваннях сполучної тканини спостерігаються у 80% пацієнтів, при портальній гіпертензії у 6 разів частіше, ніж у загальній

популяції, при ВЛІ – у 600 разів частіше, ніж у загальній популяції, серед тих, які приймають препарат амінорекс, що знижує апетит, частота ЛАГ в 52 разів вища, ніж у популяції.

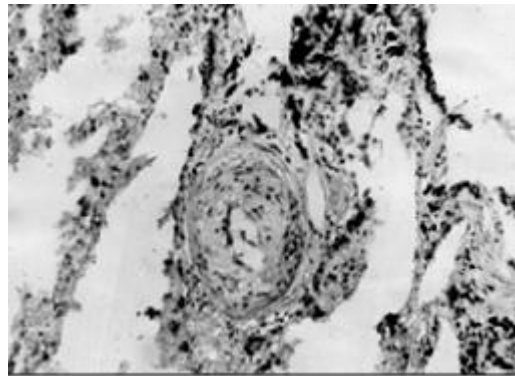


Рис. 2. Проліферація інтими у дрібній легеневій судині.

При посткапілярній ЛГ в артеріолах і дрібних артеріях виражена гіпертрофія циркулярних м'язових волокон, з'являються додаткові еластичні мембрани та поздовжній м'язовий шар, розташований зсередини від внутрішньої еластичної мембрани. Характерним є виражена гіпертрофія м'язових елементів дрібних вен, склероз їх інтими.

Існує декілька *морфологічних класифікацій ЛАГ*. У 1958 р. Heath et Edwards надали класичний опис структурних змін легеневих судин при ЛАГ, розділивши їх на 6 стадій: I стадія (гіпертрофія медії) і II (клітинна проліферація інтими) є початковими та, можливо, оборотними. Стадія III характеризується оклюзійними просвіт змінами – подальшим потовщенням медії, гіперплазії інтими та фіброзно-еластичної тканини. Стадія IV – витончення медії, дилатація судини, оклюзія її просвіту фіброзною тканиною. III стадія – в найкращому випадку частково оборотна. IV стадія – абсолютно необоротна. Стадії V і VI є термінальними – виникають ангіоматозні зміни у вигляді множинних тонкостінних судин, які продовжуються у капіляри стінок альвеол (V), фібриноїдний некроз і тяжкий реактивний запальний ексудат у всіх шарах судин (VI).

Однак клінічне значення виявлення характерних для ЛАГ гістологічних змін у легеневих судинах незначне, тому що для їх виявлення необхідна прижиттєва біопсія легенів (відкрита або ендоскопічна), яка тепер не рекомендується у зв'язку з можливістю серйозних ускладнень.

Експертами ВООЗ у 1998 році запропонована морфологічна класифікація уражень судин при ЛГ, яка була модифікована на Всесвітньому симпозиумі з ЛАГ у Венеції у 2003 р. (табл. 2). Ця класифікація має значення при морфологічній ідентифікації захворювання швидше за все посмертно.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. Амінорекс не зареєстрований як лікарський засіб.

Таблиця 2. Морфологічна класифікація васкулопатій при легеневій гіпертензії

Класифікація 2003 р.	Типові морфологічні ознаки
1. Плексиформні пошкодження, з/без тромботичних пошкоджень	Плексиформні пошкодження. Гіпертрофія медії.
2. Тромботичні зміни	Тромби (свіжі, що організуються, організовані і ситоподібні реканалізації); Різний ступінь гіпертрофії медії, відсутність плексиформних пошкоджень
3. Ізольована гіпертрофія медії	Потовщення середньої м'язової оболонки м'язових артерій, відсутність виражених звичайних і обструктивних змін інтими

4. Фіброз інтими та гіпертрофія медії	Ексцентрична або концентрична шарувата проліферація та фіброз. Різний ступінь гіпертрофії медії; відсутність тромботичних або плексиформних пошкоджень
5. Ізольований артеріт	Активний або згасаючий артеріт, обмежений легеневиими артеріями; різний ступінь гіпертрофії медії, фіброзу інтими та тромботичних пошкоджень; відсутність плексиформних пошкоджень
6. Легенева венооклюзійна хвороба	Фіброз інтими та реканалізовані тромби, оклюзійні артеріалізовані вени повнокровні
7. Легеневий капілярний гемангіоматоз	Новоутворення тонкостінних кровоносних судин у легеневій паренхімі, плеврі, бронхах та стінках легеневиих вен і артерій.

4. ПАТОГЕНЕЗ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Патогенетичні механізми ЛГ різноманітні, причому, в її виникненні й прогресуванні при різних захворюваннях можуть брати участь декілька факторів одночасно або послідовно. На фоні нових представлень ключовою ланкою патогенезу ЛГ є дисфункція ендотелію легеневиих судин. Вона може виникати через спадкові механізми та під впливом факторів зовнішнього середовища, які змінюють баланс метаболізму оксиду азоту, з одного боку, і ендотеліну та тромбоксану – з іншого. Це призводить до порушень вазоактивності легеневиих судин і їх вазоконстрикції.

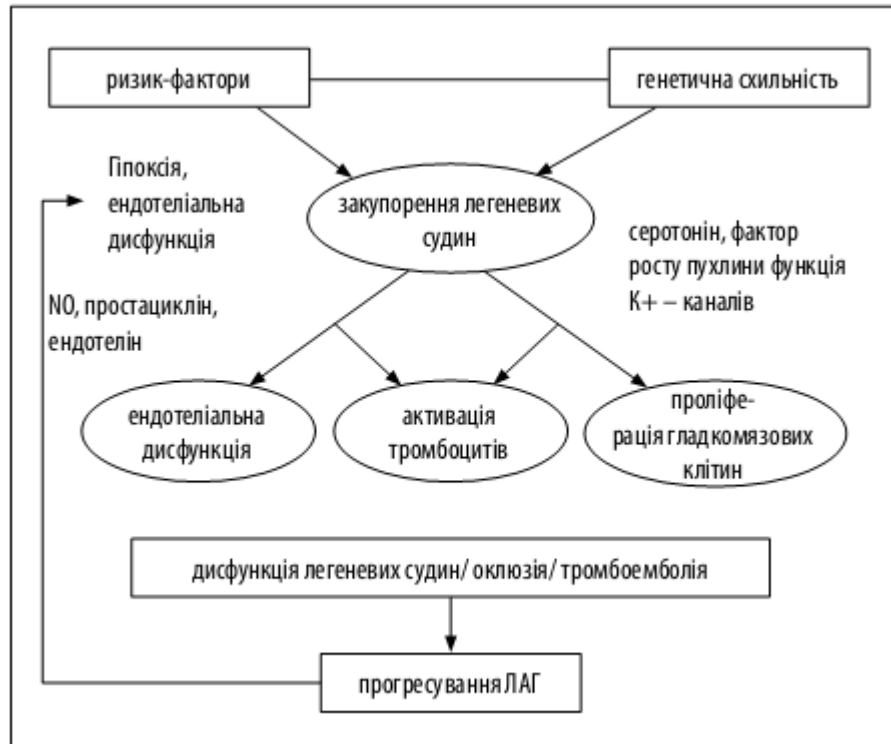
Одним із ключових моментів є збільшення концентрації ендотеліну та активація рецепторів до нього. Причиною росту концентрації ендотеліну може бути як збільшення його продукції, так і зменшення його утилізації в легенях. Іншим важливим механізмом у патогенезі ЛГ є порушення синтезу або доступності NO. Вагомим елементом у патогенезі ЛГ є також активація тромбоцитів, яка супроводжується вивільненням цілого ряду біологічно активних речовин: серотоніну, факторів згортання крові, тромбоцитарного фактору росту. Наслідком цього є прокоагулянтний стан у системі ЛА та виникнення тромботичних ускладнень. Усі зазначені порушення призводять до основних наслідків дисфункції ендотелію, які характерні для всієї 1-ої групи – *легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ)*:

1. Вазоконстрикції;
2. Ремодуляції судин;
3. Тромбоутворення.

Зазначені механізми розвитку ЛА є загальними для всієї групи ЛАГ (схема 1).

Однак ЛАГ представляється за патогенезом неоднорідною групою та для кожного виду ЛАГ є ще й додаткові механізми її розвитку, що необхідно враховувати в лікарській практиці.

Схема 1. Алгоритм патофізіологічних змін при ЛАГ



Так, пускові фактори в патогенезі ЛГ залишаються до кінця не вивченими. Як правило, дуже складно виявити єдину причину розвитку ЛГ. До її формування мають відношення багато механізмів, що реалізуються на різних рівнях – від генетичного та молекулярного до системного. Автори Консенсусу експертів ACC і АНА (2009) вважають, що в цьому відношенні ЛАГ можна зрівняти з онкологічними захворюваннями або атеросклерозом, враховуючи всю сукупність причин, сприяючих факторів і патогенетичних механізмів.

На сьогодні однією з відомих причин є мутація гена *BMPR2*, що зазвичай успадковується за аутосомно-домінантним типом з неповною пенетрантністю гена. Цей варіант називається «сімейна ЛАГ» і зустрічається менше ніж у 10% усіх випадків патології. Однак встановлено, що існує також аутосомно-рецесивні форми успадкування легеневої гіпертензії і виділено безліч інших негенетичних причин ЛГ, при цьому значна частка їх не є очевидною причиною розвитку цієї патології.

Для *спорадичної форми ЛГ* виявлений цілий ряд можливих факторів ризику її розвитку: ліки та хімічні речовини, ВІЛ-інфекція, портальна гіпертензія тощо, які викликають розвиток ЛГ за наявності генетичної схильності. Тобто на сьогодні немає сумніву, що ЛГ представляє групу клінічних синдромів з різною етіологією.

При спорадичній формі ЛГ це може бути поліморфізм генів, що кодують NO-синтазу, карбаміл-фосфат синтазу, синтез переносників серотоніну, або інші стимули, що відповідають за контроль росту легневих судинних клітин. Тобто, окремі патобіологічні процеси в клітинах і тканинах хворих на ЛГ встановлено, однак взаємодії цих механізмів у розвитку та прогресуванні захворювання точно невідомі. Можна припустити, що спадкова схильність реалізується під впливом факторів ризику, викликаючи зміни різних типів клітин (тромбоцити, ГМК, ендотеліальні, запальні клітини), а також в екстрацелюлярному матриксі легеневого мікроциркуляторного русла.

Дисбаланс між тромботичними, мітогенними, вазоконстриктивними факторами та механізмами зворотної дії – антикоагулянтними, вазодилатуючими, сприяє вазоконстрикції та тромбозам, проліферативним і запальним змінам в легневих судинах, що призводить до розвитку та прогресування патологічних обструктивних процесів у легневих судинах, збільшення ЛСО, перевантаження та декомпенсації ПШ, смерті хворих.

При ТЕЛА ЛГ розвивається внаслідок 2-х основних механізмів:

1) обтурації гілок ЛА тромботичними масами і пов'язаним із цим підвищенням ЛСО, що призводить до порушення ендотеліальної функції в судинах ЛА;

2) впливу рефлекторних і гуморальних механізмів із вивільненням біологічно активних речовин з елементів тромбів (переважно тромбоцитів), що особливо важливо для формування посттромбоемболічної ЛГ (схема 2).

Схема 2. Патогенез основних клінічних симптомів при ТЕЛА



При системних захворюваннях сполучної тканини (системна склеродермія, системний червоний вовчак, поліартрит, аорто-артеріїт з ураженням системи ЛА тощо) пусковим механізмом у патогенезі ЛАГ має значення зменшення судинного русла ЛА та підвищення у зв'язку з цим ЛСО за рахунок запальних і склеротичних змін у цих судинах, що призводять до порушення їх ендотеліальної функції.

В основі підвищення СТЛА у хворих на ХОЗЛ і при торакодіафрагмальних хворобах, а також в осіб, які проживають на високогір'ї, осіб з синдромом нічного апное, з синдромом Піквіка, пусковим стимулом порушення ендотеліальної функції легеневих судин є альвеолярна гіпоксія, що було доведено в класичних роботах Ейлером і Лільєстрандом (1946) і відоме як рефлекс Ейлера-Лільєстранда. Згідно з існуючими даними, медіаторами спазму судин є катехоламіни, гістамін, ангіотензин ІІ, тромбоксан А2 і деякі інші простагландини, вазопресин, деякі лейкотрієни. Слід зазначити, що вазоактивні медіатори регулюють не тільки судинний тонус, але й проникність судинної стінки, впливають на тромбоутворення та проліферацію гладком'язових клітин судинної стінки, фібробластів. Важливо звернути увагу, що ці зміни мають при цих захворюваннях часто локальний характер, відповідно до ділянок гіповентиляції альвеолярної тканини.

До патогенетичних механізмів ЛГ у хворих на ХОЗЛ належить також порушення функції дихальних м'язів, підвищення внутрішньо-грудинного тиску, збільшення хвилинного об'єму крові в результаті гіпоксичного подразнення хеморецепторів аортальної та синокаротидної зони, порушення реології крові з формуванням вторинної поліцетемії. При розвитку ЛГ у хворих із сонним апное має значення часткове звуження верхніх дихальних шляхів під час сну.

Численні клінічні дослідження цих груп хворих з використанням катетеризації ПШ і ЛА дозволили зробити важливий висновок про те, що СТЛА у хворих з бронхо-легеневими захворюваннями, як правило, не великий, досягає не більше 40-50 мм.рт.ст. і прогресує дуже повільно, зростаючи за 2-3 роки в середньому на 2 мм.рт.ст., або практично не змінюється. У той же час слід відмітити, що навіть невелике підвищення тиску в ЛА у хворих на ХОЗЛ може мати прогностичне значення. При СТЛА > 45 мм.рт.ст. тривалість життя рідко перевищує 5 років (Galie, 2004).

При вроджених вадах серця (ВВС) зі збільшеним легеневим кровотоком (дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), незарощення артеріальної протоки (НАП), дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП), загальний артеріальний стовбур, аномальний дренаж легневих вен, дефект аорто-легеневої перегородки, комбіновані вади) ЛГ без ранньої корекції вад зустрігається приблизно у 30% дітей із ВВС.

На жаль, у деяких випадках вона може зберігатися та навіть прогресувати, незважаючи на адекватне хірургічне лікування. Крім ВВС зі збільшеним легеневим кровотоком ЛГ може спостерігатися при низці ціанотичних вад, підвищенні тиску в легневих венах (венозна ЛГ).

Розрізняють вроджену та набуту форму ЛГ при ВВС. Уперше думку про вроджений характер ЛГ при цих вадах висловив Edwards (1950), виявивши подібність у будові легневих судин плода та померлих хворих з комплексом Ейзенменгера. У цих випадках уже в дитинстві у хворих з ВВС навіть при невеликому шунті домінують ознаки ЛАГ з високим ЛСО. На фоні високого ЛСО артеріовенозний викид практично відсутній або має місце зворотне скидання крові. Цю форму ЛГ із ВВС деякі автори називають «вродженим комплексом Ейзенменгера».

Однак, при ВВС спостерігається частіше набута форма ЛАГ, патогенез якої пов'язаний з гіперволемією малого кола, що спочатку призводить до розвитку помірної ЛГ, коли середній тиск у ЛА не перевищує 50-55 мм.рт.ст., а ЛСО залишається нормальним. Це так звана гіперволемічна форма ЛГ (Бураковський В.І. і співавт. (1975 р.). Надалі приєднується спазм легневих судин і їх ремодуляція, у зв'язку з чим підвищується ЛСО, що на рівні сучасних знань слід пояснити включенням фактора ендотеліальної дисфункції з каскадом дисбалансу вазоактивних речовин та приєднанням морфологічних змін легневих судин у вигляді проліферації інтими, еластофіброзу тощо, у розвитку яких можливо відіграють значення і часті запальні процеси в бронхолегеневій системі в дитячому віці через гіперволемію малого кола. Тобто патогенез ЛГ при ВВС є також складним, мають значення наступні фактори, які призводять до ЛАГ, ремодуляції судин легень, тромбоутворення:

- перевантаження лівого передсердя (ЛП);
- переповнення венозного русла легень;
- запальні процеси в легенях;
- рефлекторний спазм артеріол;
- дисфункція ендотелію.

Пізню стадію в розвитку ВВС і великих судин із системно-легеневим шунтом при виникненні перехресного або зворотного скидання крові прийнято називати синдромом Ейзенменгера.

Механізм розвитку ЛАГ при ВІЛ-інфекції залишається незрозумілим. Припускається непрямий вплив ВІЛ через цитокіни, ендотелін-1, ростові фактори, тому що вірусна ДНК у клітинах легеневого ендотелію не виявляється. Можливо має значення генетична схильність, тому що ЛАГ розвивається тільки в меншій частині ВІЛ-інфікованих хворих, у той же час при дослідженні мутацій VMРR2, які характерні для спадкової форми ЛГ у 20 хворих на ВІЛ-асоційовану ЛАГ, не було виявлено. Є припущення, що в патогенезі ЛАГ у цих хворих мають значення і інші механізми:

1. ВІЛ-інфіковані альвеолярні макрофаги вивільняють численні біологічно активні речовини, такі як аніон, лімфокіни, тканинний фактор некрозу- α , протеолітичні ферменти.
2. Може мати місце прямий або непрямий вплив ВІЛ – регуляторного гена, що може сприяти через стимуляцію ендотеліальних клітин, вивільненню трансформуючого фактору росту

β , епідермального фактору росту та тромбоцитарного фактору росту, що у свою чергу може потім впливати на проліферацію ендотеліальних клітин.

3. Можливо білок ВІЛ ЦР-120 безпосередньо стимулює виробництво моноцитами тканинного фактору некрозу- α і ендотеліну-1.

4. Також передбачається аутоімунний механізм у розвитку ВІЛ-асоційованої ЛАГ.

У хворих на цироз печінки до патологічного процесу залучається мале коло кровообігу з розвитком ЛГ. У літературі комбінація ЛАГ і портальної гіпертензії іноді описується під назвою «портопупльмональна гіпертензія». Хворі на портопупльмональну гіпертензію становлять 8% усіх випадків ЛАГ, а у тих, що очікують на трансплантацію печінки, частота ЛАГ досягає 3,5-8,5%, а за деякими даними літератури – не менше 10%. Патогенез розвитку ЛГ у цих хворих найчастіше пояснюють гіперволемією малого кола кровообігу внаслідок портопупльмонального шунтування. Має значення і порушення метаболізму місцево діючих вазоактивних речовин (оксид азоту, ендотеліну-1 тощо), що виробляються синусоїдальними клітинами, сприяють підвищенню портального судинного тону. Причиною гіпердинамічного стану легеневого кровотоку можуть бути судинорозширювальні речовини, які надходять через мережу портокавальних шунтів, такі як глюкогон, адренормедулін, простагландини, аденозин тощо, які зазвичай виводяться печінкою.

Особливості патогенезу інших форм легеневої гіпертензії

Венозна (посткапілярна) ЛГ. До ендотеліальної дисфункції судин у більше, ніж 80-90% випадків призводить патологія лівих відділів серця, які характеризуються підвищенням тиску в ЛП. При мітральній недостатності, аортальних вадах, ішемічній хворобі серця (ІХС) і дилатаційній кардіоміопатії основною причиною підвищення тиску в ЛП є порушення систолічної функції ЛШ, а при артеріальній гіпертензії, гіпертрофічній кардіоміопатії, амлоїдозі серця раніше розвивається діастолічна дисфункція. При мітральному стенозі, міксомі ЛП, тромбозі, у тому числі кулястому, підвищення тиску в ЛП виникає у зв'язку з порушенням відтоку крові з нього.

Як правило, у більшості хворих ЛГ із вказаними патологіями не досягає високих цифр, відповідаючи I-II ст. Це так звана пасивна ЛГ (див. табл. 1). У решті цих хворих ЛГ є непропорційно високою. Вона носить назву реактивної посткапілярної ЛГ. Диференційна діагностика між цими формами ґрунтується на різниці градієнту транспупльмонального тиску – ГТТ (середній тиск в ЛА мінус ТЗЛА, що вимірюється при катетеризації). Якщо ГТТ < 12 мм.рт.ст. – це пасивна ЛГ, якщо ГТТ > 12 рт. ст. – це реактивна (непропорційна) ЛГ. Саме при останній формі ЛГ при лікуванні, крім основного захворювання, додаються вазодилататори, які рекомендовані для ЛАГ.

При мітральному стенозі можливе підвищення СТЛА до 100 мм.рт.ст. і вище. Цей стан з високою ЛГ при мітральному стенозі позначається як «другий бар'єр», що виникає:

- внаслідок тривалого існування вираженого мітрального стенозу, тромбоутворення, запальних і склеротичних змін у дрібних судинах легенів;
- внаслідок впливу рефлекторних (рефлекс Китаєва) і гуморальних механізмів з вивільненням біологічно активних речовин з елементів тромбів (здебільшого тромбоцитів).

5. ДІАГНОСТИКА ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ЛГ у клінічному відношенні визначають як синдром, а не нозологічну форму захворювання, який є загальним для всіх клінічних форм і проявляється однаковими клінічними ознаками (схема 3).

Етапи діагностики ЛГ:

1. Підозра на наявність у хворого ЛГ:
 - клінічні симптоми;
 - фізикальне обстеження.
2. Верифікація діагнозу ЛГ:
 - ЕКГ;
 - рентгенографія органів грудної клітини;
 - трансторакальна ЕхоКГ;

– гемодинамічні показники – катетеризація правих відділів серця, вазореактивний тест.

3. Встановлення клінічного класу ЛГ (згідно з класифікацією):

– функція зовнішнього дихання (ФЗД);

– вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія легень;

– КТ;

– ангіопульмонографія;

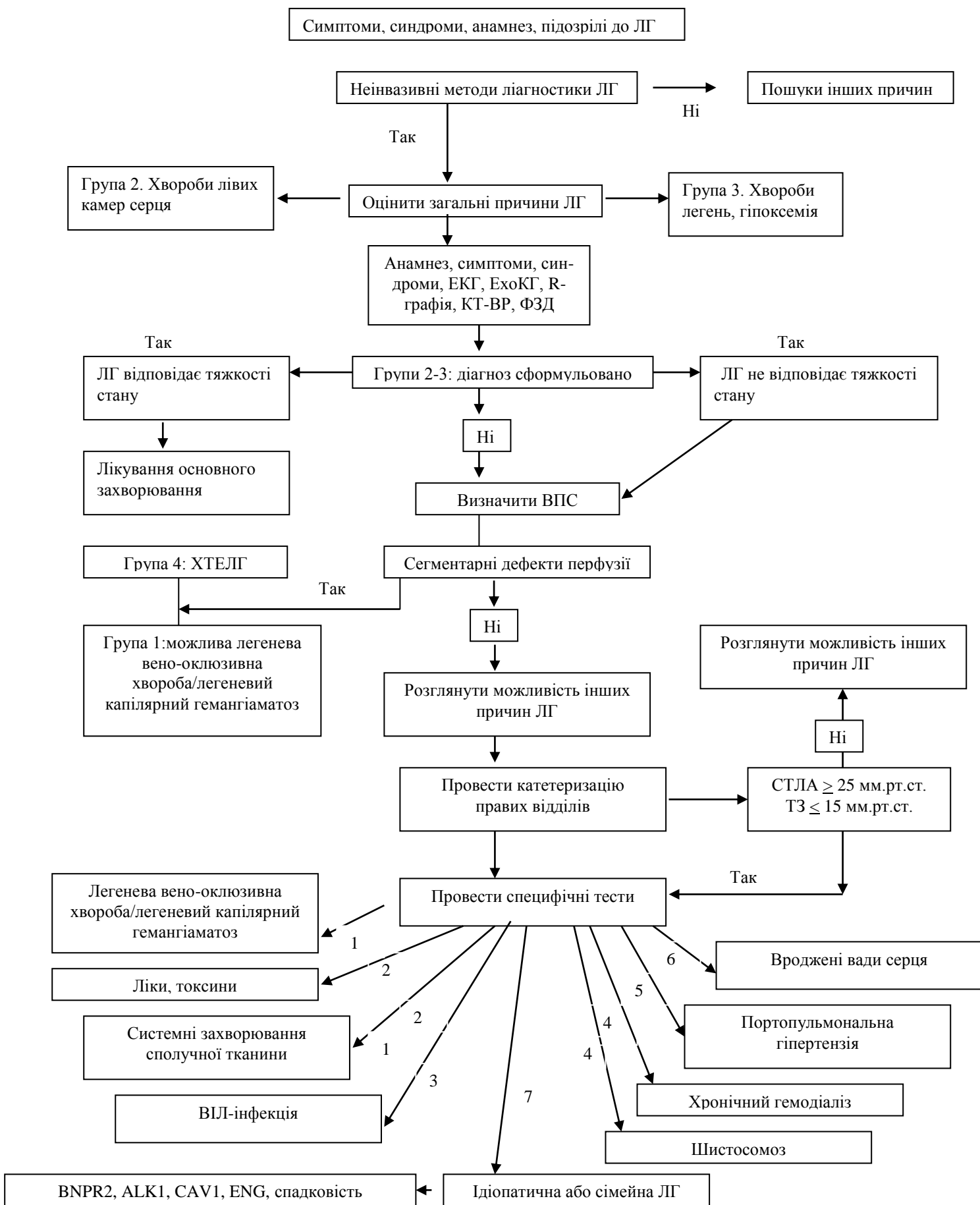
– загальний і біохімічний аналізи крові, імунологічні дослідження, тест на ВІЛ, УЗД внутрішніх органів, натрійуретичний гормон (В-типу) (BNP).

4. Функціональна здатність хворих:

– тест з 6-ти хвилинною ходьбою (Т6ХХ);

– кардіопульмональний тест (пікове споживання O₂).

Схема 3. Діагностичний алгоритм при легеневій гіпертензії (згідно з ESC-ERS, 2009)



1 – клінічні симптоми, антинуклеарні антитіла, 2 – анамнез, 3 – тест на ВІЛ-інфекцію, 4 – фізикальне обстеження, лабораторні аналізи, 5 – УЗД, печінкові тести, фізикальне обстеження, 6 – ЕхоКГ, трансезофагеальна ЕхоКГ, магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця, 7 – генетичне дослідження.

6. КЛІНІЧНІ ОЗНАКИ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Ретельно зібраний *анамнез* з урахуванням факторів навколишнього середовища, сімейного анамнезу, шкідливих звичок, професійних впливів, зв'язки захворювання з вагітністю, пологами, оперативними втручаннями тощо, є запорукою успіху в постановці діагнозу ЛГ. Особлива увага повинна бути спрямована на пацієнтів, які в анамнезі мають прийом препаратів або токсинів, що можуть викликати легеневу гіпертензію (табл. 3).

Таблиця 3. Оновлений рівень ризику препаратів і токсинів, здатних викликати ЛАГ

Визначений	Можливий
<ul style="list-style-type: none"> • Амінорекс • Фенфлураїн • Дексфенфлурамін • Токсичне рапсове масло • Бенфлуорекс 	<ul style="list-style-type: none"> • Кокаїн • Фенілпропіноламін • Звіробій • Хіміотерапевтичні препарати • Селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну • Амфетамінподібні препарати
<p>Ймовірний</p> <ul style="list-style-type: none"> • Амфетоміни • Л-триптофан • Метамфетоміни • Дазатиніб • Інтерферон α та β 	<p>Малоймовірний</p> <ul style="list-style-type: none"> • Пероральні контрацептиви • Естрогени • Паління

Коментар робочої групи:

В таблиці 3 з переліку лікарських засобів в Україні станом на 01.01.2016 р. зареєстрований тільки Інтерферон α та β .

Специфічних симптомів для ЛГ немає, або початкові прояви ЛГ можуть бути мінімальними, що є причиною пізньої діагностики захворювання. Підозра на ЛАГ повинна виникнути з появою таких загальних симптомів, як задишка, загальна слабкість, стомлюваність, зниження працездатності. *Клінічні симптоми ЛАГ* – задишка, слабкість, біль в ділянці серця, запаморочення та синкопальні напади – зумовлені двома основними причинами: порушенням постачання кисню до органів і зниженням серцевого викиду.

Найчастіше скаргою у хворих на ЛАГ є задишка інспіраторного характеру. Вона не тільки є скаргою, але й об'єктивним симптомом. Чим вище тиск у ЛА, тим чіткіше виражена задишка, хоча не в усіх випадках ступінь її вираженості відповідає ступеню підвищення тиску в ЛА. Нападів задухи зі станом ортопноє не спостерігається.

Серцебиття зустрічається так само часто, як задишка. Воно супроводжує задишку при фізичному навантаженні та відображає зниження серцевого викиду.

Нерідко у хворих на ЛАГ спостерігаються запаморочення, синкопе (серцеві непритомності). Звичайна тривалість непритомності від 2-5 хв, інколи до 20-25 хв. Як правило, ці стани виникають при фізичному навантаженні і є результатом фіксованого серцевого викиду.

Біль в області серця є частою скаргою при ЛГ. Часто він нагадує типовий біль при стенокардії – має стискаючий характер, локалізується за грудиною, іррадіює в руку, лопатку, підсилюється при фізичному навантаженні, однак триває від декількох хвилин до декількох годин

і доби. Зазвичай не купірується нітрогліцерином, на відміну від ІХС, завжди супроводжується задишкою.

Кашель також є частою скаргою хворих на ЛГ. Причиною кашлю є тиск на бронхи розширеними та ущільненими легеневиими артеріями. Особливістю такого кашлю є його непродуктивність і приступоподібний характер, що посилюється в лежачому положенні.

В окремих випадках спостерігається зміна голосу (хриплий, сиплий, осілий тощо). Вважається, що цей феномен пов'язаний зі здавленням п. recurrens розширеним основним стовбуром та/або лівою гілкою ЛА у хворих з високим ступенем ЛАГ.

Кровохаркання теж може бути ознакою ЛАГ, що пов'язано з розривом бронхо-легеневих анастомозів, дрібних склерозованих артерій, розвитком інфаркту легенів.

Важливим етапом діагностики ЛГ є *фізикальне обстеження хворого*. Насамперед, слід звернути увагу на зовнішній вигляд хворого. При розвитку хвороби з дитинства і вираженій ЛГ відмічається відставання у масі тіла. Нерідко спостерігається деформація скелету грудної клітини, ціаноз, нігті у вигляді «годинних стекол», пальці рук і ніг у вигляді «барабаних паличок». Уздовж лівого краю грудини та в епігастральній ділянці можна бачити пульсацію ПШ, яка краще визначається пальпаторно. Визначення границь серця для діагностики ЛАГ не має високої інформативності, тому що їхній зсув може бути пов'язаний з розвитком СН.

При аускультатії серця визначається акцент 2-го тону над ЛА, що вважається надійною ознакою підвищення тиску в ЛА. Іноді прослуховується так зване систолічне «кляцання», що пов'язане зі склерозом ЛА і її аневризмою. При розвитку відносної недостатності клапану ЛА прослуховується протодіастолічний шум Грехема Стілла. Іноді прослуховується ритм галопу над ПШ (табл. 4).

Таблиця 4. Частота клінічних ознак ЛАГ у розгорнутій стадії захворювання

Клінічні ознаки	Частота в%
Задишка	100
Слабкість	90
Запаморочення	60
Біль в області серця	70
Кашель	65
Кровохаркання	34
Зміна голосу	11
Ціаноз	32
Малий пульс	96
Пульсація ПШ у прекардіальній ділянці	86
Розширення границь серця вправо	72
Акцент II тону над ЛА	100
Шум Грехема Стілла	28
III-IV тони	41
Систолічний шум тристулкової недостатності	21

Фібриляція передсердь (ФП) не є характерною для ЛАГ. Артеріальний тиск має здатність до зниження, що пов'язано з рефлексом В.В. Паріна. Однак не виключається і комбінація ЛАГ з артеріальною гіпертензією.

Інформативність інструментальних методів дослідження для діагностики ЛАГ

Електрокардіографія

ЕКГ – це одне з перших обстежень при підозрі на ЛАГ. Виявляють гіпертрофію ПШ, Р-*pulmonale*”, часткову або повну блокаду правої ніжки пучка Гіса. При цьому реєструється так званий R або qR-тип ЕКГ у відведеннях III, II, AVF, V1-V2, що характеризує переважно гіпертрофію шляхів відтоку ПШ. Зниження ST і негативний зубець T у цих відведеннях пов'язують також із систолічним перевантаженням ПШ (рис. 3). Однак ЕКГ не відрізняється

достатньою чутливістю (55%) і специфічністю (70%). Ознаки гіпертрофії ПШ і перевантаження ПП є пізніми та непрямими ознаками ЛАГ. При слабо вираженій ЛАГ на ЕКГ у спокої можна не виявити ніяких характерних змін. Проте саме дані ЕКГ під час відсутності специфічних клінічних ознак є єдиною достатньою підставою для подальшого дослідження з метою підтвердження ЛАГ (ЕхоКГ, а потім катетеризація правих відділів серця).

У хворих на ЛАГ тривалий час зберігається синусовий ритм, тому при виявленні ознак ЛГ і ФП потрібне подальше обстеження для виключення посткапілярної форми ЛГ.

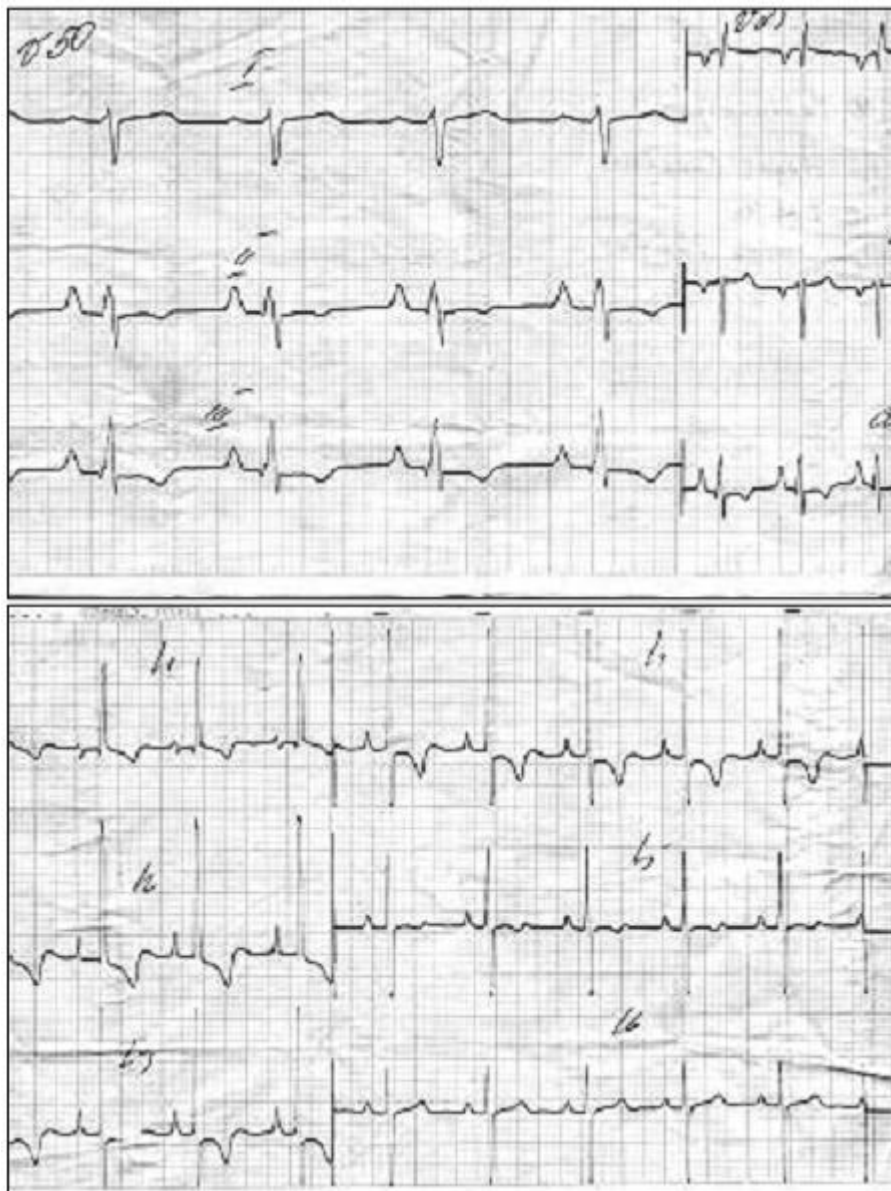


Рис. 3. ЕКГ, хворий 30 років. Діагноз: ідіопатична ЛАГ. СТЛА 130 мм.рт.ст.

Рентгенографія

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини дозволяє виявити патологічні зміни у 90% випадків. Серед найчастіших симптомів: збільшення конусу ЛА (вибухання 2-ої дуги по лівому контуру серця в прямій проекції), збільшення діаметра правої гілки ЛА (у нормі 14 мм), «збідніння» легеневого малюнка на периферії за рахунок звуження та запусніння дрібних судин легенів (рис. 4). Можливе виявлення розширення ПП та ПШ, які краще визначаються в бічній проекції.

При рентгенографії визначають легеневі захворювання, застійні явища в легенях, як ознака посткапілярної ЛГ, ознаки збільшення лівих відділів серця, зміна конфігурації серця при вроджених вадах серця, що важливо мати на увазі для диференціальної діагностики ЛГ.



Рис. 4. Рентгенограма в прямій проекції. Діагноз ІЛГ.

Ехокардіографія

Серед неінвазивних обстежень ЕхоКГ має найбільшу чутливість і специфічність і є найважливішим методом скринінгу ЛГ. Типова морфологічна картина при ЛГ включає гіпертрофію та розширення ПШ, парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки, розширення ПП. У хворих на ЛАГ дилатація ПШ визначається у 75% випадків, парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки – у 59%. Кінцевий діастолічний об'єм ЛШ залишається нормальним або зменшеним через недостатнє його наповнення.

Для діагнозу ЛГ важливим є доплерівське вимірювання швидкості зворотного струму на трикуспідальному клапані з оцінкою СТЛА (рис. 5).

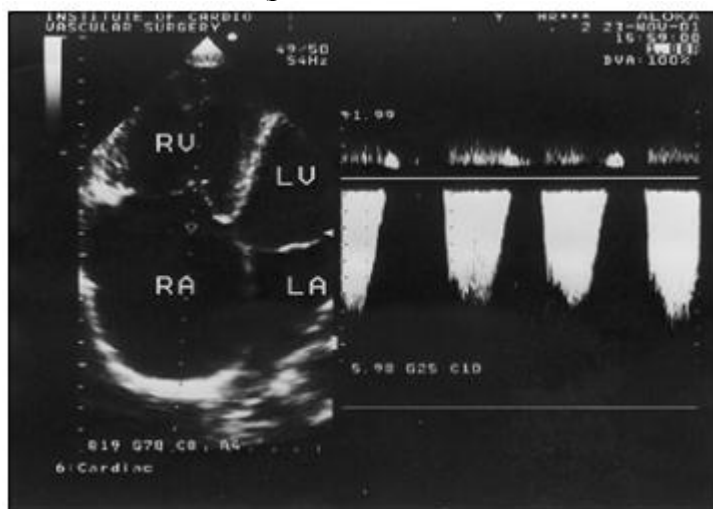


Рис. 5. ЕхоКГ хворого на ІЛГ, СТЛА 110 мм.рт.ст.

Для розрахунків СТЛА використовують формулу: $СТЛА = \Delta P + \text{тиск. у ПП}$, де $\Delta P = 4v^2$ – систолічний транстрикуспідальний градієнт тиску, v – максимальна швидкість потоку регургітації. Тиск у ПП має дорівнювати 5 мм.рт.ст. за умови спадання нижньої порожнистої вени після глибокого вдиху більше 50%. Якщо спадання нижньої порожнистої вени становить менше 50%, тиск у ПП має дорівнювати 15 мм.рт.ст. (Kircher et al., 1990). Така оцінка знаходиться в тісній кореляції з інвазивно встановленим СТЛА. За даними літератури, чутливість її в діагностиці ЛГ коливається від 79% до 100%, специфічність від 69 до 98%. Теоретично розрахунок середнього тиску ЛА можливий за формулою: Середній тиск ЛА = $0,61 \times СТЛА + 2$ мм.рт.ст. (Fisher MR. et al., 2009). В практиці зустрічаються розбіжності між даними ЕхоКГ і катетеризацією ЛГ до 20, і навіть 40 мм.рт.ст. Тому «золотим» стандартом є катетеризація правих відділів серця та ЛА із прямим вимірюванням тиску в них.

Черезстравохідна ЕхоКГ не має переваг перед трансторакальною у діагностиці ЛАГ, однак вона корисна у виявленні внутрішньосерцевих шунтів (особливо міжпередсердної перегородки) і великих тромбоемболів у ЛА, що спостерігається при тробоемболічній ЛГ, а також наявності тромбів у порожнинах серця.

Якщо при ЕхоКГ виявлені ознаки ЛГ із одночасним збільшенням лівих камер серця (особливо ЛП), систолічною або діастолічною дисфункцією ЛШ, наявністю вад аортального або мітрального клапанів, слід діагностувати посткапілярну ЛГ (клас рекомендацій Іа, рівень доказовості С).

Пропонується таблиця для визначення ЛГ на основі пікової швидкості трикуспідальної регургітації (табл. 5).

Таблиця 5. Довільні критерії для визначення наявності ЛГ на основі пікової швидкості трикуспідальної регургітації та доплерозрахованого СТЛА у спокої (за умови нормального тиску у правому передсерді 5 мм.рт.ст.) і на основі додаткових ЕхоКГ показників ймовірної ЛГ

	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Ехокардіографічна діагностика; ЛГ малоймовірна Швидкість трикуспідальної регургітації < 2,8 мм у сек., СТЛА < 36 мм.рт.ст., без будь-яких додаткових ЕхоКГ показників, що припускають ЛГ	I	B
Ехокардіографічна діагностика; ЛГ можлива Швидкість трикуспідальної регургітації < 2,8 мм у сек., СТЛА < 36 мм.рт.ст., але за наявності додаткових ЕхоКГ показників, що припускають ЛГ	Іа	C
Швидкість трикуспідальної регургітації 2,9-3,4 мм у сек., СТЛА < 37-50 мм.рт.ст., без або за наявності додаткових ЕхоКГ показників, що припускають ЛГ	Іа	C
Ехокардіографічна діагностика; ЛГ імовірна Швидкість трикуспідальної регургітації >3,4 мм у сек., СТЛА >50 мм.рт.ст., без або за наявності додаткових ЕхоКГ показників, що припускають ЛГ	I	B
Проведення ЕхоКГ при навантаженні не рекомендоване для скринінгу легеневої гіпертензії	ІІІ	C

Так, як ехокардіографічному дослідженню для діагностики ЛГ надається велике значення, приводимо критерії її діагнозу в сукупності з іншими методами дослідження, запропоновані експертами ВООЗ (2009), табл. 6.

Таблиця 6. Ймовірність діагнозу ЛАГ і запропонована тактика відповідно до ЕхоКГ діагностики ЛГ (табл. 8), симптоми та додаткова клінічна інформація

Низька ймовірність діагнозу ЛАГ	Клас ^а	Рівень ^б
ЕхоКГ діагноз «малоймовірної ЛГ», симптоми відсутні: додаткове обстеження не рекомендується	I	C
ЕхоКГ діагноз «малоймовірної ЛГ», наявність симптомів і пов'язаних з ними станів і факторів ризику для групи 1-ЛАГ:	I	C

рекомендується ЕхоКГ- контроль		
ЕхоКГ діагноз «малоймовірної ЛГ», наявність симптомів, а також відсутність асоційованих станів або факторів ризику для групи 1-ЛАГ; рекомендується оцінка інших причин симптомів	I	C
Середня ймовірність ЛАГ	Клас^a	Рівень^b
ЕхоКГ діагноз «можливої ЛГ», без симптомів і відсутність асоційованих станів або факторів ризику для групи 1-ЛАГ: рекомендується ЕхоКГ контроль	I	C
ЕхоКГ діагноз «можливої ЛГ», наявність симптомів, а також асоційованих станів і факторів ризику для групи 1-ЛАГ: може розглядатися в КПС	IIb	C
ЕхоКГ діагноз «можливої ЛГ», наявність симптомів, а також відсутність асоційованих станів і факторів ризику для групи 1-ЛАГ: можуть бути розглянуті альтернативна діагностика та ЕхоКГ-контроль. Якщо симптоми як мінімум помірно виражені, то може розглядатися КПС	IIb	C
Висока ймовірність ЛГ	Клас^a	Рівень^b
ЕхоКГ діагноз «ймовірної ЛГ» із симптомами та наявністю або відсутністю асоційованих станів або факторів ризику для групи 1-ЛАГ: рекомендується КПС	I	C
ЕхоКГ діагноз «ймовірної ЛГ» без симптомів, з наявністю або відсутністю асоційованих станів або факторів ризику для групи 1-ЛАГ: слід розглянути КПС	IIa	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Тести для дослідження бронхолегеневої системи

Дослідження ФЗД і дифузійної здатності легенів необхідні для виключення бронхообструктивних захворювань (ХОЗЛ у першу чергу), виражених рестриктивних станів з метою диференціальної діагностики ЛГ і уточнення тяжкості ураження легенів. При дослідженні дифузійної здатності СО у хворих на ЛАГ виявляється зниження до 60-80% від норми. Значення менше 50% від необхідного вказує на хворобу легенів або захворювання сполучної тканини.

При пульсоксиметрії при ЛАГ виявляються нормальні показники або злегка знижені в межах 93-95%. Також виявляється незначне зниження напруги кисню та зазвичай знижений через альвеолярну гіпервентиляцію рСО₂. Наявність обструкції дихальних шляхів свідчить на користь ХОЗЛ. Зниження легеневих об'ємів і дифузійної здатності легенів можуть вказувати на паренхіматозні й інтерстиціальні захворювання легенів. Полісомнографія дозволяє виключити обструктивні порушення під час сну.

Перфузійна пульмосцинтиграфія (ПСЛ) з Те 99m повинна бути виконана для виключення ХТЕЛГ. При внутрішньовенному (в/в) введенні ізотопу вона дає можливість підтвердити ТЕЛА в 81%, якщо виявлені перфузійні дефекти, що охоплюють частину або цілу легеню. Наявність лише сегментарних дефектів знижує цей показник до 50%, а субсегментарних – до 9%.

При ЛАГ зазвичай спостерігається нормальна або низька картина. Специфічність перфузійної сцинтиграфії нижча, ніж її чутливість, тому за даними сцинтиграфії з відхиленнями від норми потрібно провести легеневу артеріографію.

Комп'ютерну томографію (КТ) застосовують для диференціальної діагностики, тому що при ЛАГ паренхіма легенів у нормі. Спіральна КТ дає можливість при проведенні її з контрастуванням вивчити стан ЛА і її розгалужень. Для діагностики ТЕЛА вона є надійним методом, замінюючи ангиографію судин легенів.

Катетеризація правих відділів серця

Катетеризація правих відділів серця (КПС) необхідна для підтвердження наявності та визначення тяжкості ЛАГ, виключення захворювань лівих відділів серця та внутрішньо-серцевого шунтування (необхідно визначити тиск «заклинювання», підвищення якого вище 12-15 мм є характерним для таких хворих), а також для проведення проби з вазодилататором, так званого вазореактивного тесту. Показання для проведення катетеризації правих відділів серця див. у таблиці 7.

Катетеризація правих відділів серця проводиться у відповідності до міжнародного протоколу (Додаток 2 до Уніфікованого протоколу) (Chemla D., Castelain V., Herve P., Lecarpentier Y., Brimiouille S. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. Eur Respir J 2002; 20: 1314–1331;

Davidson CJ, Bonow RO. Cardiac catheterization. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, eds. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Vol. 1. Philadelphia: Saunders, 2007:439-63; Kelly C.R., Rabbani L.E. Pulmonary-Artery Catheterization. N. Engl. J. Med., 2013, 369; e 35, 1-7).

Таблиця 7. Рекомендації з катетеризації правих відділів серця

Показання	Клас^a	Рівень^b
КПС показана всім пацієнтам з ЛГ для підтвердження діагнозу, оцінки тяжкості та при розгляді специфічної лікарської терапії	I	C
КПС повинна проводитися в експертних центрах через те, що вона потребує певного технічного устаткування та може асоціюватися з серйозними ускладненнями	I	B
КПС може проводитися пацієнтам із ураженням лівих відділів серця та захворюванням легень у випадку коли обговорюється питання щодо органної трансплантації	I	C
Коли результати вимірювання ТЗЛА є непевними, рекомендовано проводити катетеризацію лівих відділів серця для вимірювання кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку	IIa	C
КПС може обговорюватися у пацієнтів, у яких підозрюється ЛГ та є захворювання лівих відділів серця або легень для проведення диференційного діагнозу та визначення тактики лікування	IIb	C
КПС повинна проводитися для підтвердження ефективності специфічної терапії ЛАГ	IIa	C
КПС повинна проводитися для підтвердження клінічного погіршення і як основа для оцінки ефективності посилення терапії та/або призначення комбінованої терапії	IIa	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Вазореактивний тест

Проведення тесту необхідне для виявлення хворих, так званих «відповідачів», яким може бути показана терапія антагоністами кальцію. У якості вазодилаторів використовуються вазодилатори короткої дії – інгаляції оксиду азоту (NO), ілопросту, в/в введення аденозину або простацикліну. Усі вони швидко знижують ЛСО, майже не впливаючи на тонус судин великого кола. Аденозин вводять шляхом в/в інфузії, починаючи з 50 мг/ кг/хв, збільшуючи швидкість кожні 2 хв до появи побічних ефектів (гіпотензія, головний біль, почервоніння тощо). Результат оцінюють за зниженням ЛСО у відповідь на найбільшу дозу, що не викликає побічних ефектів. Пробу з простацикліном (епопростенол) проводять так само, але початкова швидкість уведення становить 2 нг/кг/хв, а збільшують її кожні 30 хв. Оксид азоту вводять інгаляційно: початкова концентрація речовини у суміші, що вдихається, 6-13 мгм 3, її збільшують із інтервалом у декілька хвилин до досягнення максимального ефекту. Пробу з ілопростом проводять наступним чином. За допомогою компресійного небулайзера вводять 5 мкг ілопросту протягом близько 15 хв. По закінченню інгаляції реєструють гемодинамічні параметри та газу крові. Позитивною гострою відповіддю в цьому дослідженні ACCP і ESC вважають параметри: зниження середнього ЛАТ ≥ 10 мм.рт.ст. до досягнення величини ≤ 40 мм рт. ст. з підвищенням або незмінним СІ.

Показання для проведення вазореактивного тесту наведено в таблиці 8.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. Простациклін (епопростенол) не зареєстрований як лікарський засіб.

Таблиця 8. Показання та оцінка вазореактивного тесту

Показання	Клас ^a	Рівень ^b
Вазореактивне тестування показане пацієнтам з ІЛАГ, спадковою ЛАГ і ЛАГ, пов'язаною з аноректиками, використовується для виявлення пацієнтів, яких можна лікувати за допомогою високих доз антагоністів кальцію	I	C
Позитивна відповідь на вазореактивний тест визначається як зменшення середнього ЛАТ >10 мм.рт.ст. та досягнення абсолютного значення середнього ЛАТ ≤ 40 мм.рт.ст. зі збільшеним або незмінним серцевим викидом	I	C
Вазореактивний тест повинен проводитися в спеціалізованих центрах	I	C
Вазореактивний тест повинен проводитися з використанням оксиду азоту як вазодилатора	I	C
Вазореактивне тестування може проводитися з використанням в/в епопростенолу	I	C
Вазореактивне тестування може проводитися з використанням інгаляційного ілопросту як альтернатива	Пв	C
Вазореактивне тестування може проводитися з використанням в/в аденозину як альтернатива	Пв	C
Застосування перорального або в/в БКК при гострому вазореактивному тестуванні не рекомендується	III	C
Вазореактивне тестування для виявлення пацієнтів, які безпечно можуть лікуватися високими дозами БКК, не рекомендується пацієнтам з іншими групами ЛГ (групи 2, 3, 4, 5)	III	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Інші методи дослідження

Найкращим методом, що дозволяє діагностувати ТЕЛА та встановити показання до ендартеректомії, вважається ангіопульмонарофія.

УЗД внутрішніх органів дозволяє діагностувати цироз печінки та/або портальну гіпертензію. Однак необхідно за іншими методами (клінічними, вимірювання центрального венозного тиску, використання кольорової доплерографії) виключити портальну гіпертензію внаслідок правошлунчкової СН.

У якості методів обстеження рекомендується дослідження загального аналізу крові – вміст гемоглобіну, еритроцитів, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів. Необхідний біохімічний аналіз крові для оцінки функції нирок, печінки, імунологічний – на наявність циркулюючих антитіл до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт, коагулограма, гормони щитовидної залози, серологічний тест на ВІЛ.

Виявлення SSA, SCL-70 або високих титрів ДНК-антитіл вказує на захворювання сполучної тканини, а високі титри антикардіоліпінових антитіл свідчать про ХТЕЛГ.

Визначення функціональної здатності хворих ЛГ

Об'єктивна оцінка функціональної здатності хворих на ЛГ необхідна для оцінки тяжкості ЛГ і динаміки клінічного стану на фоні проведеної терапії. На сьогодні тест з 6-хвилинною ходьбою (Т6ХХ) є найважливішим тестом для оцінки фізичного стану хворого при ЛГ. При ньому вимірюється дистанція, пройдена пацієнтом пішки за 6 хв у зручному для нього темпі. Результати тесту важливі для уточнення діагнозу при комплексному обстеженні, моніторингу динаміки захворювання, ефективності лікування та оцінки прогнозу (рівень доказовості В, клас рекомендацій 1). Тест зазвичай доповнюється оцінкою задишки за Borg G. (1982) (див. Додаток). Дистанція ходьби < 300 м вказує на несприятливий прогноз.

Кардіопульмональний навантажувальний тест дає можливість оцінити вентиляцію та газообмін під час дозованого фізичного навантаження, індекс пікового споживання O_2 , анаеробний поріг. У хворих на ЛГ знижена величина анаеробного порогу та пікового споживання O_2 . Цей тест не має переваг у порівнянні з Т6ХХ і застосовується рідко.

Диференціальна діагностика захворювань, що супроводжуються ЛГ

Ідіопатична легенева гіпертензія. Навіть для лікарів розвинених країн світу ІЛГ являє собою не просте клінічне завдання. Однак останні роки ознаменувалися суттєвим поповненням доказової бази у зв'язку із серією фундаментальних і клінічних робіт, присвячених новим інструментальним методам обстеження та лікування. Завдяки великій увазі до цієї патології останнім часом покращилася її клінічна діагностика, але діагностувати ІЛГ на ранніх етапах дуже складно.

Типові симптоми, за якими можна запідозрити ІЛГ, неспецифічні. Діагностика захворювання можлива в розгорнутій стадії захворювання.

Симптоматика сімейної та спорадичної форм ЛАГ однакова. Захворювання частіше зустрічається у молодих жінок. У розгорнутій стадії ІЛГ задишка є найбільш постійною ознакою хвороби. Цілий ряд інших клінічних проявів (запаморочення, непритомності, різка слабкість) пов'язані з малим, фіксованим ударним об'ємом ЛШ через високий ЛСО. За даними Національного реєстру США задишка була початковою ознакою даної форми ЛАГ у 60%, частота її збільшувалася до 90% у розгорнутій стадії, слабкість відзначалася у 19% випадків на початку захворювання та у 47% – у розгорнутій стадії, біль у грудній клітині – у 5 і 47%, передзапаморочливий стан та непритомності – у 13 і 77% відповідно. У зв'язку із цим необхідно звернути увагу на те, що як і при інших формах ЛАГ, у хворих відсутні клінічні ознаки застою в легенях та не буває стану ортопноє. Ціаноз у спокої не є постійною ознакою, тому що насичення крові киснем ($СаО_2$) тривалий час залишається нормальним.

Інші клінічні ознаки – акцент ІІ-го тону над ЛА, виявлення гіпертрофії ПШ і ПП при ЕКГ, ЕхоКГ – також є загальними з іншими формами ЛАГ. З особливостей ІЛГ потрібно відзначити, що ознаки гіпертрофії ПШ різко виражені, переважають над дилатацією, довго зберігається близьке до норми насичення крові киснем.

Діагностика ЛГ ґрунтується на послідовному виключенні інших, більш розповсюджених причин зі схожою клінічною симптоматикою. Для скринінгу, крім простого комплексного обстеження, необхідно оцінити тиск у ЛА за допомогою ЕхоКГ.

Діагноз сімейної ЛАГ ставиться у випадках, якщо хворі, щонайменше, два члени сім'ї. На сьогоднішній день визначено два генетичних дефекти, які викликають ЛАГ: мутації в кістковому морфогенетичному протеїновому рецепторі 2 типу (BMPR-2) у хромосомі 2q33, приводячи до ЛАГ у 20% носіїв цих мутацій, і мутації в гені ALK-1.

При ЛГ, асоційованій з ураженням дихальної системи (ХОЗЛ, інтерстиціальне захворювання легенів), раніше всього в клініці має місце прояв легеневої недостатності – обструктивна її форма при ХОЗЛ, рестриктивна – при ураженні паренхіми легенів. Частота ЛАГ становить 30-50% серед хворих з тяжкими захворюваннями бронхолегеневої системи. Однак, менше ніж у 10% пацієнтів СТА досягає більше 40 мм.рт.ст. Важливим є й факт раннього розвитку ПШ недостатності навіть при нерізкому підвищенні СТА та при нормальних його цифрах, що низкою авторів останнім часом пояснюється розвитком дистрофічних процесів у міокарді, пов'язаних із хронічною гіпоксемією та інтоксикацією. Тому характерні такі симптоми, як експіраторна задишка (ХОЗЛ), рання поява дифузійного ціанозу, що корелює з гіпоксемією. Виявляються ознаки емфіземи легенів, бронхообструкції із сухими хрипами, що нарастають змінами показників ФЗД, зниженням об'єму форсованого видиху за 1 секунду, пікової об'ємної швидкості і інших показників бронхообструкції. При паренхіматозному ураженні (хронічна інтерстиціальна пневмонія, туберкульоз, канцероматоз, пневмосклероз, стан після резекції легені) виявляються перкуторні зміни, крепітація, вологі звучні хрипи, рентгенологічні вказівки на осередкові або дифузійні зміни в легенях, зменшення об'єму легеневої тканини, зниження життєвої ємності легень за даними ФЗД.

При ХОЗЛ навіть незначне підвищення тиску в ЛА може мати поганий прогноз. Відомо, що при ЛГ більше 45 мм.рт.ст. тривалість життя рідко перевищує 5 років. У таких випадках симптоми ЛГ можуть перекривати симптоми основного захворювання. Однак, клінічні ознаки ЛГ (задишка, слабкість, біль в області серця, запаморочення тощо) можуть бути й проявами легеневої недостатності, яка у хворих з легеневою патологією виникає раніше СН.

ЕКГ і рентгенографія не є досить чутливими та специфічними для діагнозу ЛГ у цих хворих. При ЕКГ нерідко ознаки гіпертрофії ПШ не виявляються. Частіше реєструється S-тип ЕКГ, блокада правої ніжки пучка Гіса. ЕхоКГ часто ускладнена через зменшення ехокардіографічного вікна внаслідок емфіземи легенів.

Легенева гіпертензія при захворюваннях, що обмежують рух грудної клітини. До захворювань, що обмежують рух грудної клітини, належать кіфоз, кіфосколиоз, хвороба Бехтерева, перенесена торокопластика тощо. Встановлена пряма залежність ЛГ від тяжкості та давності деформації грудної клітини. Клінічні симптоми ЛГ нарастають у міру прогресування основного захворювання – підсилюється задишка, наростає ціаноз. Легеневі об'єми (життєва та загальна ємність легенів) зменшені. Насичення капілярної крові O_2 знижене. Діагноз ЛАГ підтверджується ЕхоКГ, у рідких випадках виникає необхідність у КПС.

При піквіському синдромі хворі скаржаться на задишку, сонливість, відзначається підвищений апетит, іноді спрага, адинамія. Характерна надлишкова маса тіла. При огляді відзначається виражений дифузійний ціаноз. Легенева недостатність зумовлена також центральними порушеннями регуляції дихання. Найчастіше знижується хвилинний об'єм дихання. Зменшується життєва та загальна ємність легень, порушується ритм дихання, частіше за типом Чейн-Стокса з періодами апное. При дослідженні газів крові виявляється гіпоксемія, підвищення напруги CO_2 . Спостерігається еритроцитоз, уповільнення швидкості осідання еритроцитів. Симптоми ЛГ не відрізняються від ХОЗЛ.

Слід підкреслити, що термін «легенева артеріальна гіпертензія» не є адекватним для хронічних хвороб легенів (Посібник з діагностики та лікування легеневої гіпертензії, Studgart-New York, 2006). При них дуже важливо оптимізувати лікування основного захворювання та скоректувати гіпоксемію. На сьогодні немає доказів, що при цих захворюваннях ефективна терапія ЛАГ. Насправді вона може чинити негативний вплив.

При ХТЕЛГ ЛГ розвивається, як правило, внаслідок гострої обтурації дистальних відділів ЛА або рецидивуючої ТЕЛА. За даними різних авторів, вона виникає у 0,5-17% пацієнтів, які лікувалися з приводу ТЕЛА. Швидше за все, точне число таких хворих невідоме, тому що діагностика ХТЕЛГ ускладнена через відсутність настороженості щодо ризику її виникнення та через те, що ТЕЛА часто виникає в осіб середнього та літнього віку на фоні інших захворювань (ІХС, кардіопатій, вад тощо) і тому розвиток правошлуночкової недостатності в таких осіб часто пояснюється цією патологією, і клініка ЛГ маскується цими захворюваннями.

Для діагностики цієї форми ЛГ слід враховувати фактори ризику ТЕЛА – тривалу іммобілізацію, хронічну серцеву та легеневу недостатність, оперативне втручання на органах малого тазу та черевній порожнині, вагітність і післяродовий період, переломи кінцівок тощо. При рецидивуючій ТЕЛА дрібних гілок ЛА слід враховувати так звані малі клінічні ознаки – періодично виникаючі епізоди задишки, запаморочення, субфебрилітет, часті «пневмонії», наростання ознак правошлуночкової недостатності. Має значення пошук джерел ТЕЛА – хронічний тромбофлебіт кінцівки, пухлинах органів малого тазу та ін. Клінічна картина ХТЕЛГ стає схожою з ІЛГ.

Діагностика ЛГ при ВВС ґрунтується на зміні клінічної картини самої вади при розвитку ЛАГ. Так, при ДМШП та розвитку синдрому Ейзенменгера характерний для цієї вади систолічний шум поступово зменшує свою інтенсивність і може зникнути зовсім; з'являються ознаки гіпертрофії правих відділів серця, спочатку в комбінації з гіпертрофією ЛШ, що властива цій ваді, а надалі з переважаючою гіпертрофією ПШ із синдромом систолічного переважання ($R_{II} > R_I$, qR або R_s в V_1 - V_3 , негативний Т у цих відведеннях, блокада правої ніжки пучка Гіса, $R_{pulmonale}$). Збільшення правих відділів серця виявляється і іншими інструментальними методами (рентгенологічними, ЕхоКГ, КТ). При Допплер-ЕхоКГ визначається двонаправлене або право-ліве шунтування крові. Клінічно у хворого з'являється і підсилюється дифузійний ціаноз, формується симптом «барабаних паличок», розвивається правошлуночкова недостатність.

При відкритому артеріальному протоці спостерігається аналогічний хід подій: зникає характерний для вади систоло-діастолічний шум над ЛА за рахунок спочатку діастолічного компоненту, ІІ тон стає акцентуїтованим і нерозщепленим. Формується гіпертрофія ПШ із подальшим його переважанням з відповідною клінікою, аналогічно ДМШП, тобто синдром Ейзенменгера.

Особливістю ДМПП є більш пізній розвиток необоротних змін у судинах легенів і відповідної клініки.

Діагностика синдрому Ейзенменгера при ВВС зі збільшеним легеневим кровотоком важлива у зв'язку з неоперабельністю в цій стадії, тому що корекція вади швидко призводить до правошлуночкової недостатності та смерті хворих. В такому разі, основний тип оперативного втручання, що має бути розглянутий – пересадка комплексу «серце-легені».

Пов'язана з ВІЛ-інфекцією ЛАГ має такі ж клінічні та гемодинамічні характеристики, як і ІЛГ, що підтверджується проведеними спостереженнями. Вона зустрічається у 0,1-0,5% з оціночною частотою виникнення 0,1% на рік. Виникнення ЛАГ не залежить від способу передачі ВІЛ. Хворі на ВІЛ можуть бути одночасно інфікованими вірусами гепатитів В і С, у зв'язку з чим мати клініку гепатиту. В них може розвинути кардіопатія, перикардит, тромб ендокардит. Особливістю перебігу ВІЛ-асоційованої ЛАГ у порівнянні з ІЛГ слід вважати більш тяжкий стан пацієнтів за функціональним класом ЛГ (1998) при більш низькому середньому тиску в ЛА, а також гіршу виживаність. Застосування антиретровірусної терапії та агресивне ведення інфікованих пацієнтів підвищило тривалість життя. У пацієнтів з ВІЛ-асоційованою ЛГ виживаність протягом року складає від 51% до 58% (у хворих на ІЛГ 68-77%), через 2 роки – 32%.

Для захворювань, що супроводжуються *посткапілярною ЛГ*, характерне поєднання симптомів ЛГ з клінічними проявами основного захворювання при систолічній, діастолічній або тій та іншій одночасно дисфункції ЛШ. Це ІХС, дилатаційні кардіоміопатії, артеріальні гіпертензії, гіпертрофічні кардіоміопатії, аортальні вади, клінічна діагностика яких відома. Діагностика другої групи захворювань, що супроводжуються посткапілярною ЛГ (мітральний стеноз, міксосома та тромбоз ЛП), також не потребує опису. Для їх підтвердження надійним

методом є ЕхоКГ. Основними ключовими факторами для діагностики ЛГ пов'язаної із ураженням лівих відділів серця є:

а. Клінічні: вік більше 65 років, симптоми лівосторонньої серцевої недостатності, виражений метаболічний синдром, наявність захворювання лівих відділів у минулому, персистуюча фібриляція передсердь

б. Ехокардіографічні: порушення структури лівих відділів серця (ураження клапанів серця, збільшення розміру лівого передсердя, відхилення міжпередсердної перетинки вправо, дисфункція лівого шлуночка, концентрична гіпертрофія та/або збільшення маси міокарда лівого шлуночка), збільшення тиску наповнення лівого шлуночка за даними Доплеровського дослідження (підвищений E/E', 2-3 тип порушення мітрального кровотоку), відсутність дисфункції правого шлуночка, середньосистолічна виїмка на легеневому клапані, рідина у перикарді);

с. Інші ознаки: ЕКГ ознаки (гіпертрофія лівого шлуночка та/або блокада лівої ніжки п.Гіса або передньо-верхньої гілки, фібриляція передсердь, наявність патологічного Q), рентгенографічні ознаки (В-лінії Керлі, рідина у плевральних порожнинах, набряк легень, збільшення лівих відділів).

Для всіх цих захворювань характерні, крім клінічних симптомів основного захворювання, ознаки застою в легенях, які проявляються наявністю незвучної крепітації та дрібних вологих хрипів, станом ортопноє, ознаками серцевої астми та набряку легень в анамнезі, навіть, якщо до цього часу у хворого була правошлуночкова недостатність. Лікування основного захворювання (відновлення коронарного кровотоку при ІХС, ефективна антигіпертензивна терапія при артеріальній гіпертензії, корегуючі операції при вадах серця тощо) призводять до зниження тиску в ЛА без спеціального лікування такої ЛГ.

7. УСКЛАДНЕННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

1. Загострення ЛАГ (легенево-гіпертонічний криз)
2. Синкопальні стани
3. Кровохаркання та легенева кровотеча
4. Аневризма та розрив легеневої артерії
5. Недостатність клапану ЛА
6. Парез голосової зв'язки
7. Недостатність тристулкового клапану
8. Тромбоз гілок ЛА
9. Порушення ритму та провідності
10. Правошлуночкова недостатність

Загострення ЛАГ (легенево-гіпертонічний криз)

У хворих на ЛАГ можуть спостерігатися загострення захворювання, що проявляються посиленням правошлуночкової недостатності, гіпотензією, що пояснюють міжшлуночковими взаємодіями. У декомпенсованого хворого збільшення об'єму ПШ призводить до парадоксального зсуву перегородки зі зниженням кінцево-діастолічного об'єму ЛШ і хвилинного об'єму серця. Клінічними проявами стану є скарги на різку слабкість, запаморочення, непритомний стан. Можлива втрата свідомості. При огляді виявляється блідість шкіри, ціаноз. Пульс стає ниткоподібним, можливе порушення ритму, артеріальний тиск знижується до 80-70/60-40 мм.рт.ст. При огляді та пальпації грудної клітини відзначається посилена прекардіальна пульсація за рахунок ПШ. Прослуховується посилений 2-й тон над ЛА. Крім загального підтримуючого лікування у таких хворих треба застосовувати наступні 3 принципи терапії:

1. За можливості – усунення причини декомпенсації;
2. Зниження постнавантаження ПШ за допомогою максимально селективних вазодилататорів ЛА;
3. Застосування позитивних іотропів і/або в деяких випадках периферичних вазоконстрикторів.

Можливими причинами, які можна усунути, є порушення режиму прийому препаратів, ТЕЛА, аритмії, повільно протікаюча інфекція, перевантаження рідиною. В останньому випадку необхідне стимулювання діурезу навіть при гіпотонії.

Потрібно максимально швидко та ефективно викликати легеневу дилатацію. Краще ввести в/в протаноїди – епопростенол або ілопрост. Початкова доза ілопросту 0,5 нг/кг/хв, яку підвищують через 30-60 хв на 0,1-0,2 нг/кг/хв до досягнення бажаного ефекту. Можна використовувати інгаляційний ілопрост, а іноді бозентан або силденафіл. Інотропні препарати (дофамін, добутамін, левосимендан) призначають при недостатній ефективності легневих вазодилататорів.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. Бозентан не зареєстрований як лікарський засіб.

Синкопальні стани

Синкопе (серцева непритомність) виникає у хворих на ЛАГ тільки під час фізичного навантаження або емоційного стресу. Патогенетично він пов'язаний зі збільшенням ЛСО і різким розширенням ПШ зі зсувом міжшлуночкової перегородки в порожнину ЛШ. При цьому ударний об'єм крові ЛШ різко падає, що призводить до ішемії мозку. Синкопе можна розглядати як симптом легенево-гіпертонічного кризу

Кровохаркання та легенева кровотеча

Причиною кровохаркання у хворих на ЛАГ найчастіше є розриви легенево-бронхіальних анастомозів. У таких випадках кровохаркання рідко буває значним і припиняється самостійно. У хворих з ВВС у фазі Ейзенменгера з високим гематокритом (>60%) іноді відзначається покращення стану після кровохаркання. При частому та тривалому кровохарканні може розвинутися анемія. Виникає загроза легеневої кровотечі. Таким хворим необхідна гемостатична терапія. Їм може знадобитися емболізація бронхіальних судин.

Легенева кровотеча, як правило смертельна, виникає у хворих з розшарувальною аневризмою ЛА. У хворих на ЛГ на фоні ТЕЛА кровохаркання виникає при інфаркті легень. Воно, як правило, не потребує специфічного лікування.

У хворих на посткапілярну (венозну) ЛГ кровохаркання виникає внаслідок венозного застою в малому колі кровообігу. Це особливо характерно для хворих з мітральним стенозом. У хворих із системними захворюваннями сполучної тканини кровохаркання частіше викликається основним захворюванням (васкулітами) і рідше пов'язане з ЛАГ. У хворих на ХОЗЛ також необхідно проводити диференціальну діагностику кровохаркання. Воно дуже рідко може бути пов'язане з ЛГ. Частіше його причинами бувають деструктивні процеси в легенях (туберкульоз, рак) або бронхоектази.

Аневризма та розрив легеневої артерії

Аневризма основного стовбура ЛА і її гілок виникає внаслідок високої ЛГ, що виникла вже давно. Клінічними проявами цього ускладнення є патологічна пульсація в області II-III міжребер'я ліворуч, систолічне «клацання» при прослуховуванні, у 30% протодіастолічний шум Грехема Стілла внаслідок відносної недостатності клапану ЛА. Ускладненням аневризми ЛА є її розшарування та розрив.

Парез голосової зв'язки

Парез голосової зв'язки виникає внаслідок тиску розширеним стовбуром і лівою гілкою ЛА на поворотний нерв, що призводить до «провисання» лівої голосової зв'язки. Клінічно ускладнення проявляється зміною тембру голосу від легкої хрипоті, осиплості до повної афонії. Слід зазначити мінливість виразності цього симптому, що може пояснюватися деякими коливаннями легеневого артеріального тиску. Такі хворі часто безуспішно лікуються в отоларинголога.

Недостатність тристулкового клапану

Недостатність тристулкового клапану розвивається внаслідок дилатації ПШ. У більшості хворих на ЛАГ цьому передують гіпертрофія ПШ. У пацієнтів з хронічним легеневою серцем бронхо-легеневого генезу (ХОЗЛ, ураження паренхіми легенів) часто недостатність тристулкового клапану розвивається без попередньої гіпертрофії ПШ, що пояснюється розвитком дистрофії в міокарді через гіпоксію, пов'язану з легеневою недостатністю, інтоксикацією внаслідок поточного запального процесу в бронхо-легеневій системі. Клінічними ознаками відносної недостатності тристулкового клапану є позитивний венний пульс при огляді шиї, зсув границь серця вправо, систолічний шум на тристулковому клапані, що підсилюється при вдиханні (симптом Ріверо-Корвалло). Діагноз підтверджується ЕхоКГ. Успіх лікування залежить від лікування основного захворювання.

Тромбоз гілок легеневої артерії

Утворення тромбів у системі ЛА при ЛГ частіше буває *in situ* внаслідок уповільнення току крові, порушення ендотеліальної функції судин легень, агрегатного стану крові. У частини хворих з вираженою СН, ФП виникає ТЕЛА. Діагноз ґрунтується на посиленні задишки, ціанозі, ознак правошлуночкової недостатності. Можливе синкопе. У плазмі крові визначається Д-димер, на ЕКГ – збільшення ознак перевантаження ПШ, ПП. Підтверджується діагноз сцинтиграфією, КТ і ангіографією. Лікування проводиться відповідно до схем лікування ТЕЛА.

Порушення ритму та провідності

Для хворих на ЛАГ нехарактерний розвиток ФП. Вона є частим ускладненням захворювань, що супроводжуються венозною ЛГ – мітрального стенозу, ІХС. Однак, на пізніх етапах захворювання ФП можлива і у хворих на ЛГ, рецидивуючу ТЕЛА, ХОЗЛ. Такі порушення ритму та провідності, як екстрасистолія, синоатріальна блокада, міграція водія ритму по передсердях, зустрічаються досить часто.

Правошлуночкова недостатність

Ознаки правошлуночкової недостатності відомі. Це – підвищення центрального венозного тиску, що клінічно проявляється набряканням шийних вен, збільшенням розмірів печінки, позитивним симптомом Плеша.

У хворих з'являються набряки нижніх кінцівок, асцит. Слід зазначити, що при ЛГ, незважаючи на високий ЛСО і СТЛА, які у хворих спостерігаються тривалий час, ПШ виникає пізно. Для хворих на ХОЗЛ характерний ранній розвиток правошлуночкової недостатності після формування хронічного легеневого серця.

Таблиця 9. Приклади формулювання діагнозів та їх кодування

	КОД МКХ-10
Легенева артеріальна гіпертензія, ідіопатична II ст. (ЗПВС 14.02.2015 р., середній тиск в ЛА 35 мм рт.ст.) II ФК за ВООЗ, СН 0	I.27.0 Ідіопатична легенева гіпертензія
Легенева артеріальна гіпертензія, ідіопатична IV ст. (ЗПВС 10.05.2015 р., середній тиск в ЛА 60 мм рт.ст.) Синкопальні стани. Недостатність клапана ЛА. IV ФК за ВООЗ. СН II-А зі зниженням скоротливої здатності ПШ (ФВ <30%) та ЛШ (ФВ 30%). III ФК за NYHA	I.27.0 Ідіопатична легенева гіпертензія
Легенева артеріальна гіпертензія, асоційована з ВІЛ-інфекцією. III ст. (ЗПВС 10.01.2015 р., середній тиск в ЛА 80 мм рт.ст.) IV ФК за ВООЗ. СН II-Б зі зниженням скоротливої здатності ПШ (ФВ 25%) та ЛШ (ФВ 40%). III ФК за NYHA	I.27.28 Інші форми вторинної легеневої гіпертензії

Хронічний гепатит С, цитолітичний синдром. Пневноцистна двобічна пневмонія рецидивуючого характеру, легенева недостатність II ст. за рестриктивним типом	
ВВС: Відкрита артеріальна протока. Ушивання протоки (2001 р.). Аневризма стовбура ЛА. Недостатність клапана ЛА. ЛАГ, асоційована з ВВС, III ст. (ЗПВС 21.07.2015 р., середній тиск в ЛА 70 мм рт.ст.) IV ФК за ВООЗ. СН II-Б зі зниженням скоротливої здатності ПШ (ФВ 25%) та ЛШ (ФВ 40%). III ФК за NYHA	I.27.28 Інші форми вторинної легеневої гіпертензії
ХТЕЛГ II ст., II тип за класифікацією Jamieson. Хронічна рецидивуюча ТЕЛА. III ФК за ВООЗ. СН II-А зі збереженою скоротливою здатністю ПШ (ФВ 45%) та ЛШ (ФВ 50%). II ФК за NYHA	I.27.20 Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія
Ревматизм н/а фаза. Комбінована мітральна вада серця, переважно мітральний стеноз IV ст. Постійна форма ФП. Легенева гіпертензія II ст. СН II-А зі збереженою скоротливою здатністю ПШ (ФВ 40%) та ЛШ (ФВ 50%). II ФК за NYHA	I.05.0 Мітральний стеноз ревматичний I.27.28 Інші форми вторинної легеневої гіпертензії
ХОЗЛ IV ст., у фазі затухаючого загострення. Легенева недостатність III ст., вторинний еритроцитоз, ЛГ II ст. Хронічне декомпенсоване легеневе серце. СН II-Б зі зниженням скоротливої здатності ПШ (ФВ 25%) та ЛШ (ФВ 40%). IV ФК за NYHA	J44 Хронічне обструктивне захворювання легень I.27.28 Інші форми вторинної легеневої гіпертензії

8. ЛІКУВАННЯ ЛЕГЕНЕВОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Лікування хворих на легеневу гіпертензією представляє значні труднощі. Ситуація змінилася в останні роки завдяки значному збільшенню числа рандомізованих контрольованих досліджень (РКД).

Мета лікування ЛГ – зменшення вираженості симптомів, уповільнення прогресування захворювання, поліпшення якості життя хворих та збільшення його тривалості. Лікування необхідно починати відразу після встановлення діагнозу.

Антагоністи кальцію, антикоагулянти, серцеві глікозиди, киснетерапія на сьогодні, незважаючи на відсутність відповідних РКД, становлять стандартну терапію, що широко застосовують у хворих на ЛГ. Разом з тим з'явилися нові групи лікарських препаратів, ефективність і безпеку яких доведено результатами контрольованих досліджень.

Загальні рекомендації

Для всіх хворих на ЛГ актуальні загальні рекомендації, дотримання яких дозволяє зменшити ризик можливого погіршення перебігу захворювання внаслідок впливу зовнішніх факторів. У повсякденному житті пацієнти з ЛГ повинні уникати умов виникнення таких потенційно небезпечних симптомів, як виражена задишка, синкопе, біль у грудях.

- Забороняються фізичні навантаження після їжі, при несприятливому температурному режимі. Хворим на ЛГ слід уникати різких змін положення тіла (ризик ортостатичних реакцій і синкопе). У той же час, рекомендуються щоденні дозовані фізичні навантаження, які не викликають вищевказаних симптомів, що сприяє поліпшенню якості життя та зменшенню тяжкості клінічної симптоматики. При тривалій подорожі в сидячому положенні рекомендується робити перерви для нетривалих прогулянок кожні 2 години. У літаках рекомендується вставати із крісла та ходити по салону.

- Гіпоксія збільшує вазоконстрикцію при ЛГ, тому під час авіаперельотів для хворих на ЛГ необхідно обговорювати можливість проведення додаткової киснетерапії. Хворим на ЛГ слід виключити підйому у гори (більше 1 тис. м над рівнем моря).

• Профілактика інфекційних захворювань є дуже важливим завданням для хворих на ЛГ. Слід рекомендувати пацієнтам щорічне вакцинування від грипу та пневмококової інфекції. Виникнення пневмонії ускладнює перебіг ЛГ і є причиною смертельних випадків у 7% хворих на ЛГ.

• Вагітність, пологи, замісна гормонотерапія в постменопаузному періоді пов'язані з підвищеним ризиком погіршення перебігу захворювання та смертності у цій категорії хворих. Усім пацієнткам з ЛГ репродуктивного віку повинні бути рекомендовані відповідні методи контрацепції. Для хворих на ЛГ рекомендується використання контрацептивів, що не містять естрогенів, бар'єрні методи контрацепції, проведення хірургічної стерилізації. Замісна гормональна терапія показана пацієнткам з ЛГ у постменопаузі лише при виражених клімактеричних симптомах за умови досягнення адекватного контролю системи згортання крові.

• При планових хірургічних втручаннях перевагу слід віддавати епідуральній анестезії (табл. 10).

• При погіршенні фізичного стану (детренованості), можливо, обговорення необхідності фізичної реабілітації під наглядом спеціаліста

Таблиця 10. Рекомендації щодо загальних заходів

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
Хворим на ЛАГ слід уникати вагітності	I	C
Для пацієнтів з ЛАГ рекомендується імунізація проти грипу та пневмококової інфекції	I	C
У хворих на ЛАГ слід розглянути психосоціальну підтримку	I	C
Фізичні тренування під наглядом спеціаліста повинні обговорюватися у детренованих пацієнтів, які знаходяться на специфічній терапії	IIa	B
У пацієнтів із ФК III-IV та в осіб з напругою O ₂ менше 60 мм.рт.ст. при авіаперельотах повинно розглядатися призначення кисневої терапії	IIa	C
Якщо можливо, при плановій операції замість загального наркозу повинна бути використана епідуральна анестезія	IIa	C
Пацієнтам з ЛАГ не рекомендується надмірне фізичне навантаження, що призводить до симптомів стомлення	III	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Хворі на ЛГ високочутливі до зниження рівня гемоглобіну в крові, тому навіть невиражена анемія вимагає швидкого ефективного лікування. У хворих на ЛГ із вираженою гіпоксією, наприклад на фоні легенево-системних шунтів, виникає вторинний еритроцитоз.

При рівні гематокриту більше 65% і при наявності симптомів, що вказують на підвищену в'язкість крові (головний біль, порушення концентрації уваги), показана флеботомія.

Пацієнтам з ЛГ протипоказаний прийом бета-блокаторів, нітратів. Слід уникати тривалого прийому нестероїдних протизапальних засобів.

Медикаментозне лікування

Підтримуюча терапія

Загальна терапія хворих на ЛАГ включає прийом антикоагулянтів, діуретиків і дигоксину, а також інгаляції кисню.

Антикоагулянти

Показання для призначення антикоагулянтної терапії у хворих на ЛГ пов'язані з традиційними факторами ризику венозних тромбоемболій, такими як СН, малорухливий спосіб життя, а також схильністю до тромботичних змін у легеневих судинах, мікроциркуляторному руслі та еластичних легеневих артеріях.

Сприятливі ефекти оральних антикоагулянтів (ОАК) у хворих на ЛГ показані в одноцентрових ретроспективних дослідженнях у хворих на ЛІАГ і ЛАГ, що виникла внаслідок прийому аноректиків.

Цільовий рівень міжнародного нормалізованого співвідношення при ЛАГ становить 1,5-2,5 од. (за рекомендаціями США) та 2-3 (за Європейськими рекомендаціями). При інших формах ЛГ рішення про призначення антикоагулянтів повинно в будь-якому випадку прийматися індивідуально на основі оцінки співвідношення ризик/ефективність (зокрема, при ЛАГ, асоційованій з портальною гіпертензією при варикозному розширенні вен стравоходу, коли існує високий ризик кровотечі). Пацієнти з ЛАГ, які отримують тривало в/в простаноїди, мають високий ризик тромбозу катетеру. Тому вони повинні отримувати ОАК за відсутності протипоказів.

Діуретики

Діуретики рекомендовані для лікування та профілактики застійних явищ, хоча РКД до цього часу не проводилися. Дози діуретиків підбираються лікуючим лікарем та повинні ретельно титруватися, щоб уникнути різкого падіння об'єму циркулюючої крові та зниження системного тиску. Застосовуються петльові діуретики: фуросемід 20-120 мг/добу, торасемід 5-10 мг/добу. Слід ретельно контролювати функцію нирок і показники електролітного обміну для запобігання розвитку ускладнень хронічної діуретичної терапії. Антагоністи альдостерону (спіронолактон у дозі 25-150 мг/добу) можна використовувати при розвитку хронічної СН III-IV ФК.

Киснева терапія

Мета лікування – підтримка насичення крові киснем не менше 90%. Більшість пацієнтів із ЛГ, за винятком осіб з ВВС і легенево-системними шунтами, мають незначні ступені артеріальної гіпоксемії у спокої, якщо у них немає відкритого овального отвору. Застосування інгаляцій кисню знижує ЛСО, але в деяких випадках тривале застосування кисню, особливо у високих дозах, може викликати легеневу вазоконстрикцію та призвести до погіршення стану хворого. Використання кисню ефективно у хворих с ХОЗЛ, у той же час при ВВС із шунтуванням крові праворуч-ліворуч розвивається рефрактерна до кисневої терапії гіпоксемія, внаслідок чого застосування кисню у цієї категорії хворих буде практично неефективним.

Ефективність тривалих (до 12-15 годин на добу) інгаляцій кисню (2 л/хв) показана у хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ.

Серцеві глікозиди

В/в введення дигоксину хворим на ЛІАГ супроводжується значним зменшенням рівня норадреналіну в плазмі крові. Серцеві глікозиди можуть призначатися у випадках ФП у хворих на ЛГ для зменшення частоти шлуночкового ритму (табл. 11).

Анемія

Дефіцит заліза часто зустрічається у хворих з ЛГ: у 43% хворих з ідіопатичною ЛАГ, у 46% з ЛАГ асоційованою із захворюваннями сполучної тканини та у 56% хворих з синдромом Ейзенменгера. Дефіцит заліза може асоціюватися із зниженням толерантності до фізичного навантаження та більш високою смертністю. Тому, рекомендовано проводити регулярний моніторинг цього стану, особливо, на фоні прийому ОАК. При виявленні дефіциту заліза або анемії необхідно визначити усі можливі причини їх виникнення. При виявленні дефіциту заліза призначаються препарати заліза. Слід враховувати, що іноді у хворих з ЛГ спостерігається

порушення всмоктування заліза і тоді ефективними є препарати заліза, що призначаються парентерально.

Таблиця 11. Рекомендації щодо підтримуючої терапії

Визначення	Клас^a	Рівень^b
Сечогінна терапія показана у пацієнтів з ЛАГ з ознаками правошлуночкової хронічної СН і ознаками затримки рідини	I	C
Довгострокові інгаляції кисню показані пацієнтам з ЛГ при PaO ₂ менше 8 кПа (60 мм.рт.ст.). Рекомендуються низькі концентрації кисню (2 л/хв)	I	C
Лікування ОАК для попередження тромбоутворення в системі ЛА необхідно розглядати у хворих на ІЛАГ, спадкову ЛАГ і ЛАГ, що пов'язана з використанням аноректиків	IIa	C
Корекція анемії та/або залозодефіциту може обговорюватися у пацієнтів з ЛГ	IIb	C
Лікування дигоксином повинно розглядатися у пацієнтів із ЛГ, у яких розвивається тахісistolічна форма ФП	IIb	C
Використання інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, блокаторів рецепторів ангіотензину II, бета-блокаторів та івабрадину не рекомендовано у пацієнтів з ЛАГ без наявності супутньої патології (системна артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, систолічна дисфункція лівого шлуночка)	III	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Специфічна терапія ЛАГ

Антагоністи кальцію

Блокатори кальцієвих каналів (БКК) показані хворим на ЛАГ із позитивною відповіддю на гострий вазореактивний тест (близько 15% хворих на ЛАГ). Сприятливі клінічні та прогностичні ефекти антагоністів кальцію, що застосовуються у високих дозах хворими на ЛАГ з позитивним гострим вазореактивним тестом, були показані в одноцентрових нерандомізованих дослідженнях. До числа рекомендованих для лікування ЛАГ на сьогодні належать дигідропіридинові антагоністи кальцію (амлодипін, ніфедипін) та дилтіазем, з особливим акцентом на ніфедипін і дилтіазем.

Після призначення антагоністів кальцію через 3-4 місяці необхідно провести повторне обстеження пацієнта, включаючи КПС, для вирішення питання про продовження терапії (клас I, рівень доказів C). Продовження терапії високими дозами блокаторів кальцієвих каналів показано пацієнтам I та II функціонального класу за ВООЗ із значним покращенням стану гемодинаміки (клас I, рівень доказів C). Призначення специфічної терапії ЛГ рекомендовано пацієнтам із III та IV ф.к.ВООЗ або тим, у кого не спостерігалось значного гемодинамічного покращення після призначення високих доз антагоністів кальцію (клас I, рівень доказів C). Високі дози блокаторів кальцієвих каналів не показані пацієнтам, яким не проводили вазореактивний тест (клас III, рівень доказів C), та якщо вони не мають додаткові покази для їх призначення у середніх дозах (синдром Рейно).

Вибір препарату визначається початковою частотою серцевих скорочень. Пацієнтам із частотою серцевих скорочень у спокої менше 80 ударів на хвилину слід рекомендувати антагоністи кальцію дигідропіридинового ряду, при відносній тахікардії – дилтіазем.

Амлодипін є препаратом вибору для пацієнтів з ЛАГ із явищами правошлуночкової СН.

Слід підкреслити, що терапію антагоністами кальцію слід починати під суворим гемодинамічним контролем хворих на ЛАГ, які позитивно відповідають на гострий вазореактивний тест. Титрування дози препарату повинно проводитися поступово протягом декількох тижнів до максимальної дози, яка добре переноситься. Іноді системна гіпотонія, набряки гомілок і стоп перешкоджають збільшенню дози. Призначення дигоксину та/або діуретиків у деяких випадках дозволяє впоратися з побічними ефектами антагоністів кальцію.

Терапія антагоністами кальцію показана: пацієнтам із серцевим індексом більше 2,1 л/хв/м² та/або сатурацією O₂ венозної крові більше 63% і/або тиском у ПП менше 10 мм. рт. ст. і з позитивною відповіддю на гостре призначення вазодилататору.

При серцевому індексі менше 2,1 л/хв/м² та/або сатурацією O₂ венозної крові менше 63% та/або тиском у ПП більше 10 мм.рт.ст., при IV ФК антагоністи кальцію не показані. Терапію потрібно починати в стаціонарі, ретельно титрувати дозу під контролем АТ, контролювати показники оксигенації крові та толерантність до навантажень (табл. 12).

Таблиця 12. Антагоністи кальцію для лікування хворих на ЛГ

Лікарський препарат	Початкова доза	Збільшення дози кожні 3-5 днів	Добова доза (СТЛА < 50 мм.рт.ст.)	Добова доза (СТЛА 50-100 мм.рт.ст)	Добова доза (СТЛА>100 мм.рт.ст)
Дилтіазем	30-60 мг	на 30 мг	120-180	180-240	240-720 мг
Ніфедипін	20-40 мг	на 20 мг	40-60	80-120	120-240 мг
Амлодипін	2,5-5 мг	на 2,5 мг	10	12,5-15	20 мг

Простагландини

На сьогодні простагландини розглядаються як перспективна група препаратів для лікування ЛГ, що має вазодилатуючу, антиагрегантну і антипроліферативну дію (табл. 13).

Таблиця 13. Простагландини для лікування хворих на ЛГ

Лікарський препарат	Початкова доза	Оптимальна доза
Ілопрост інгаляційний	2,5 мкг 6-9 р/добу	5 мкг 6-9 р/добу
Ілопрост в/в	1 нг/кг/хв	5 нг/кг/хв
Епопростенол* в/в	2-4 нг/кг/хв	20-40 нг/кг/хв
Трепростиніл* п/ш / в/в	0,625-1,25 нг/кг/хв	2,5-15 нг/кг/хв
Берапрост*	20 мкг 4 р/добу	80-120 мкг 4 р/добу

* за умови реєстрації в Україні.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. із цієї групи препаратів для лікування ЛАГ в Україні зареєстрований та застосовується інгаляційний ілопрост (торгова назва «Вентавіс»). Для лікування ураження периферичних артерій (тромангіїт, синдром Рейно, ендартеріїт) в Україні зареєстрований внутрішньовенний ілопрост (торгова назва «Іломедін»).

Ілопрост – хімічно стабільний аналог простацикліну, який можна використовувати для лікування ЛАГ як для в/в введення, так і в інгаляційній формі за допомогою небулайзера. Тривалість дії інгаляційного ілопросту становить 60-120 хв, протягом доби необхідно провести 6-9 інгаляцій через небулайзер. Застосування інгаляційного ілопросту призводить до селективної

легеневої вазодилатації, що викликає розширення судин у вентиляованих альвеолах, уникаючи їх розширення в невентильованих ділянках.

Крім того, ілопрост має антитромботичну, протизапальну, антипроліферативну та фібринолітичну дію. Таке лікування поліпшує гемодинамічні зміни та здатність переносити фізичне навантаження пацієнтами з ЛАГ. Терапія ілопростом ефективна у хворих III-IV ФК ЛГ – при ІЛАГ, ЛАГ, асоційованій з захворюваннями сполучної тканини та зумовленій дією токсинів, синдромі Ейзенменгера, неоперабельній ХТЕЛГ. Доказова база щодо застосування ілопросту в якості монотерапії у хворих на ЛАГ і ХТЕЛГ включає подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження AIR та відкрите багатоцентрове тривале рандомізоване дослідження AIR-2. У першому була показана ефективність і переносимість інгаляційного ілопросту у 203 пацієнтів з ЛГ, ХТЕЛГ та ЛАГ, асоційованій із системними захворюваннями сполучної тканини або прийомом аноректиків (III і IV ФК). Згідно з отриманими даними, поліпшення ФК як мінімум на 1 клас + >10% приріст дистанції в Т6ХХ + відсутність погіршення або фатального результату було досягнуто у 17% пацієнтів групи ілопросту та у 5% групи плацебо. Дистанція в Т6ХХ у групі ілопросту до 12-го тижня збільшилася на 36,4 м у порівнянні із плацебо. Причому, в підгрупі хворих на ЛГ був досягнутий найкращий результат (+58,8 м). У другому дослідженні – AIR-2 – оцінювалася ефективність і переносимість інгаляційного ілопросту протягом 24 міс. терапії. На фоні лікування гемодинамічний ефект (зниження тиску в легеневій артерії) зберігався або наростав, необхідність у будь-яких підвищеннях дози через тахіфілаксію була відсутня.

Відзначалося значне поліпшення толерантності до фізичних навантажень, що визначається за даними Т6ХХ, індексу задишки, ФК. За весь період спостереження виживаність для групи пацієнтів з ЛГ становила 91,4%, у той час як розрахунковий рівень виживаності склав усього 63,1%.

Отримані дані підтвердили коротко- і довгострокову ефективність інгаляційного ілопросту; у тривалих відкритих дослідженнях не показано ризику збільшення числа побічних ефектів препарату.

Епопростенол* (не зареєстрований в Україні) – синтетичний аналог простагліцину. В/в терапія епопростенолом протягом 12 тижнів призводила до поліпшення гемодинамічних показників, якості життя хворого, збільшення дистанції 6-хвилинної ходьби, зменшення виразності симптомів захворювання. У деяких дослідженнях було встановлено підвищення виживаності хворих, які отримують дану терапію, у порівнянні зі стандартною терапією ЛАГ. В/в терапія епопростенолом ефективна у хворих на ІЛАГ, при дифузійних захворюваннях сполучної тканини, синдромі Ейзенменгера III*IV ФК.

Епопростенол має короткий період напіврозпаду (3-5 хв) і призначається у вигляді інфузії через центральний венозний катетер.

Початкова доза становить 2 нг/кг/хв з подальшим її підвищенням при гарній переносимості до 20-40 нг/кг/хв. Побічні ефекти терапії епопростенолом включають гіперемію з приливами, нудоту, блювання, діарею, біль в області щелепи, скелетно-м'язовий біль, шкірні висипання еритематозного характеру, а також ускладнення, пов'язані з тривалим застосуванням центрального катетеру. Слід уникати різкої відміни інфузії епопростенолу через високий ризик розвитку синдрому рикошету, погіршення гемодинамічних показників і смерті.

Трепростиніл* (не зареєстрований в Україні) – трициклічна бензидинова похідна епопростенолу із задовільною хімічною стабільністю, що дозволяє вводити його у фізіологічному розчині при температурі навколишнього повітря як в/в, так і п/ш.

П/ш введення препарату можна проводити за допомогою мікроінфузійної помпи та маленьких п/ш катетерів. У цих випадках усуваються ускладнення, пов'язані з постійним втручанням у центральну венозну мережу, наприклад, інфекції, а догляд за системою набагато простіший.

Безперервне п/ш або в/в введення трепростинілу призводить до поліпшення толерантності до фізичних навантажень, зниження ЛСО, поліпшення клінічного стану хворих на ЛАГ. Найбільше збільшення переносимості до фізичних навантажень отримано у хворих з найважчим початковим станом і у хворих, здатних переносити високі дози препарату.

Найчастішим побічним ефектом препарату є біль у місці введення, що стає причиною припинення лікування у 8% випадків і обмежує підвищення дози ще в частини хворих.

Беранпрост * (не зареєстрований в Україні) – це перший хімічно стабільний простациклін. В європейському, а потім у американському дослідженні продемонстрував покращення толерантності до фізичного навантаження, але не гемодинамічних параметрів або перебігу. Найбільш часті побічні дії – головна біль, почервоніння лица, біль у щелепах та діарея. На теперішній час препарат не схвалено Європейськом Медичною Агенцією до використання.

Агоністи рецепторів простагландинів

Селексинаг (не зареєстрований в Україні) – селективний агоніст простациклінових IP рецепторів. Дія схожа з дією ендогенних проста циклів. У рандомізованих дослідженнях продемонстровано, що препарат, яких призначали пацієнтам з ЛАГ, що не приймали специфічної терапії або приймали стабільні дози антагоністів ендотелінових рецепторів або блокатори фосфодіестерази, зменшує ЛСО, достовірно на 40% зменшує розвиток ускладнень та смертність (смерть від усіх причин, госпіталізації з приводу погіршення симптомів ЛАГ, погіршення ЛАГ, що призвело до трансплантації або атріальної септостомії, початку лікування парентеральними простаноїдами або до хронічної кисневої терапії і прогресування захворювання). Препарат схвалено FDA для лікування ЛАГ.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. Селексинаг не зареєстрований як лікарський засіб.

Антагоністи рецепторів ендотеліну

Антагоністи рецепторів ендотеліну (АРЕ) – бозентан, амбризентан, таксентан, месітенан – є пероральними засобами. Механізм дії їх зумовлений пригніченням фармакологічних ефектів ендотелінів.

Для ендотеліну-1 ними є:

- скорочення ГМК судин і бронхів,
- проліферація та міграція ГМК,
- проліферація фібробластів,
- гіпертрофія кардіоміоцитів,
- адгезія та агрегація тромбоцитів,
- міграція лейкоцитів, моноцитів, макрофагів і вивільнення цитокінів,
- позитивний іно- і хронотропний ефект.

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.01.2016 р. Амбризентан, Таксентан, Месітенан не зареєстровані як лікарські засоби.

Бозентан блокує як рецептор ендотеліну А, так і рецептор ендотеліну В, у 2 рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях у пацієнтів з ЛАГ III-IV-го класу за ВООЗ показав значний ефект, у зв'язку з чим затверджений для застосування в Європі та в Америці. При ретроспективному аналізі результатів 2-літнього спостереження за 103 хворими на ІЛГ III ФК при застосуванні бозентану виявлено, що поліпшення фізичної активності та гемодинаміки спостерігається через 4 місяці терапії та зберігається протягом 1 року і більше. У всіх пацієнтів, які приймають антагоністи рецепторів ендотеліну, необхідний щомісячний контроль показників функції печінки. Підвищення рівня трансаминаз більше, ніж в 3 рази вимагає зниження дози або відміни препарату. Бозентан дозволений у США, Канаді, Японії, а також у країнах Європейського Союзу для лікування ІЛГ і ЛАГ, пов'язаній із захворюваннями сполучної тканини, у хворих II-IV ФК. В Україні препарати цієї групи не зареєстровані.

Амбрисентан. Амбрисентан є несультфаніламідом, класу пропанової кислоти, АРЕ, що є селективним для рецептора ендотеліну-А. Амбрисентан був оцінений в пілотному дослідженні (23)

і в 2 великих РКД (ARIES [Амбрисентан при легеневої артеріальній гіпертензії, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, багатоцентрове дослідження ефективності] -1 і -2), які показали ефективність щодо симптомів, фізичного навантаження, гемодинаміки і часу до клінічного погіршення у пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ і ЛАГ, пов'язаною із захворюваннями сполучної тканини та ВЛЛ (24). Амбрисентан був схвалений для лікування пацієнтів II і III ФК-ВООЗ. Частота аномальних функціональних тестів печінки в діапазоні від 0,8% до 3%. Жодної тенденції розвитку аномальної функціональних тестів печінки не спостерігалось у пацієнтів, які раніше продемонстрували аномалії на іншому АРЕ, і щомісячна оцінка функції печінки не є обов'язковою у США (25). Було повідомлено про зростання частоти периферичних набряків при вживанні амбрисентану. Амбрисентан рекомендований для пацієнтів з ЛАГ.

Мацітентан. Подвійний АРЕ мацітентан був розроблений шляхом модифікації структури бозентану з метою збільшення ефективності і безпеки. Мацітентан характеризується стійким зв'язування рецептора та підвищенням проникнення в тканини. У дослідженні типу «випадок-контроль» SERAPHIN (Дослідження антагоніста рецептора ендотеліну при легеневої артеріальній гіпертензії для покращення клінічних результатів) (31) 742 пацієнтів з ЛАГ лікувалися 3 або 10 мг мацітентану порівняно з плацебо протягом в середньому 100 тижнів. Первинною кінцевою точкою був час від початку лікування до появи першої композитної кінцевої точки смерті, передсердної септостомії, трансплантації легень, початку лікування в/в або п/ш простаноїдами або погіршення ЛАГ. Мацітентан значно знизив дану композитну кінцеву точку захворюваності та смертності серед пацієнтів з ЛАГ, а також підвищив переносимість фізичного навантаження. Переваги були показані як для пацієнтів, які не отримували лікування раніше, так і для тих, хто отримував фонову терапію ЛАГ. Хоча не було виявлено ніякої печінкової токсичності, зниження гемоглобіну в крові ≤ 8 г/дл спостерігалось в 4,3% пацієнтів, які отримували 10 мг мацітентану. Мацітентан рекомендований Комісією з харчових продуктів і медикаментів в США (FDA) для пацієнтів з ЛАГ і отримав на момент публікації позитивний відгук Комітету з лікарських препаратів для застосування у людини Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) за цими показаннями.

Інгібітори фосфодіестерази-5

Обґрунтуванням для застосування інгібіторів фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5) при ЛАГ є активація шляху циклічного гуанозин монофосфату (цГМФ). Пригнічуючи гідроліз цГМФ, препарати даного класу підвищують його рівні в крові, що зумовлює вазодилатаційні, антипроліферативні та проапоптичні ефекти, здатні уповільнити ремоделювання легеневих артерій. У системному кровотоці експресія ФДЕ-5 мінімальна, що пояснює відносну селективність інгібіторів ФДЕ-5 у відношенні легеневого циркуляторного русла. Крім того, є докази, що інгібітори ФДЕ-5 можуть безпосередньо підсилювати скоротність ПШ.

Силденафіл (єдиний представник групи інгібіторів ФДЕ-5, зареєстрований в Україні для лікування ЛАГ) – інгібітор ФДЕ-5, запобігаючи деградації цГМФ, викликає зниження ЛСО та перевантаження ПШ. До сьогодні вже накопичені дані, що демонструють гарну переносимість та ефективність силденафілу у хворих на ЛАГ різної етіології. У клінічних дослідженнях силденафіл застосовувався в разових дозах 20-90 мг 2-3 рази на день і викликав поліпшення гемодинаміки та толерантності до фізичних навантажень у хворих на ЛГ. Описані деякі побічні ефекти препарату – головний біль, закладеність носа, приливи, раптова втрата слуху, порушення кольоросприйняття, диспепсія. Силденафіл рекомендується хворим на ЛГ, у яких неефективна інша медикаментозна терапія.

*Тадалафіл** (на даний час зареєстрований в Україні тільки для лікування еректильної дисфункції) – інгібітор ФДЕ-5 із тривалим періодом напіввиведення (близько 17,5 годин), що вимагає однократного застосування протягом доби. У рандомізованих дослідженнях призначення тадалафілу хворим на ЛАГ у дозі 40 мг/добу призводило до збільшення дистанції в Т6ХХ. Лікування тадалафілом не супроводжувалося зміною ФК ЛАГ, однак трохи продовжувало час до декомпенсації.

Побічні ефекти препарату – головний біль, міалгія, назофарингіт, біль у кінцівках, нудота, біль у спині, диспепсія, закладеність носа, раптова втрата слуху, порушення кольоросприйняття (табл. 14).

Варденафіл (на даний час зареєстрований в Україні тільки для лікування еректильної дисфункції) - інгібітор фосфодіестерази-5 із більш тривалим, ніж у силденафіла, періодом напіввиведення, що дозволяє призначати його два рази на день. У рандомізованому дослідженні лікування 66 пацієнтів з ЛАГ, щодо цього не приймали препаратів, варденафілом 5 мг два рази на день призводило до збільшення толерантності до фізичного навантаження, покращення гемодинамічних параметрів та подовження часу до клінічного погіршення. Побічні дії препарату схожі із силденафілом.

Таблиця 14. Інгібітори фосфодіестерази-5 для лікування хворих на ЛГ

Лікарський препарат	Початкова доза	Оптимальна доза
Силденафіл	20 мг 3 р/добу	20-80 мг 3 р/добу
Тадалафіл	2,5-20 мг 1 р/добу	40 мг 1 р/добу
Варденафіл	2,5-5 мг 2 р/добу	5 мг 2 р/добу

Стимулятори розчинної гуанілатциклази

Останнім часом запропоновано новий препарат для лікування ЛГ, що пройшов успішні клінічні випробування та готується до реєстрації в Україні, який за механізмом дії належить до стимуляторів розчинної гуанілатциклази. цГМФ є важливим медіатором перфузії добре вентильованих ділянок легенів. Препарати, які збільшують рівні цГМФ, сприяють розширенню легеневих судин, зберігаючи при цьому оптимальний газообмін. цГМФ генерується розчинною гуанілатциклазою під дією оксиду азоту (NO).

Ріоцигуат є першим і єдиним представником нового класу сполук – стимуляторів розчинної гуанілатциклази. Ріоцигуат має подвійний механізм дії: підвищує чутливість розчинної гуанілатциклази до ендогенного NO, а також прямо стимулює розчинну гуанілатциклазу незалежно від NO, активуючи синтез цГМФ, який відіграє важливу роль у регулюванні судинного тонуусу, проліферації, фіброзу та запалення. За рахунок цього нового механізму дії ріоцигуат має більшу ефективність у відношенні ЛАГ та інших форм ЛГ, таких як ХТЕЛГ, для яких немає затверджених способів специфічного медикаментозного лікування. Оскільки ЛАГ пов'язана з ендотеліальною дисфункцією, зниженими рівнями NO і порушеною активністю розчинної гуанілатциклази, застосування ріоцигуату для лікування даної патології є перспективним напрямком.

Ріоцигуат – єдиний препарат, який демонструє стабільно високу ефективність при 2 різних типах легеневої гіпертензії: ХТЕЛГ (де операція неможлива/неефективна) і ЛАГ. Аналіз вторинних кінцевих точок досліджень продемонстрував статистично значимі зміни, зокрема ЛСО, рівня N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону (В-типу) (NT-proBNP), ВООЗ-ФК, часу до клінічного погіршення та індексу вираженості задишки за шкалою Борга. Позитивна тенденція була відзначена при оцінці якості життя за європейською анкетною (EQ-5D) і опитувальником життя з легеневою гіпертензією (LPH).

При лікуванні ХТЕЛГ у дослідженнях ріоцигуат значно поліпшував толерантність до фізичних навантажень у пацієнтів з неоперабельною формою, а також у хворих на стійку або рецидивуючу ЛГ після легеневої тромбодартеректомії. Також у цих пацієнтів спостерігалось стабільне суттєве поліпшення клінічно значимих вторинних показників, таких як гемодинаміка, ФК, рівень NT-proBNP.

Згідно з даними дослідження, виживаність пацієнтів з ЛАГ і ХТЕЛГ після закінчення 4,5 років лікування ріоцигуатом склала > 91%. Значне поліпшення наступало через 4 тижні після початку лікування; надалі поліпшення тривало. Дослідження також показало, що ріоцигуат добре переноситься та має гарний профіль безпеки як у якості монотерапії, так і в комбінації з АРЕ або

простаноїдами (не в/в, напр. інгаляційний ілопрост) у пацієнтів з ЛАГ. Найбільш частими несприятливими явищами при прийомі ріоцигату були головний біль, запаморочення, периферичні набряки та шлунково-кишкові симптоми, такі як диспепсія та нудота.

Комбінована терапія ЛАГ

Згідно з різними джерелами, для досягнення ефекту лікування пацієнтів з тяжкою ЛАГ часто буває недостатньо монотерапії незалежно від класу препаратів, що застосовуються. У таких випадках має сенс використовувати комбіновану терапію, враховуючи різні точки прикладання та можливість впливати на різні ланки патогенезу ЛГ. При цьому можливе одночасне призначення двох препаратів або приєднання другого або третього препарату до попередньої терапії, яка виявилася недостатньо ефективною. Приводимо основні критерії хворих на ЛАГ (тяжка форма), яким показана комбінована терапія (табл. 15).

Таблиця 15. Основні критерії для комбінованої терапії у пацієнтів з ЛАГ

Клінічний статус	Клас IV ФК ВООЗ або погіршення з III до IV ФК або стійкий III ФК з одночасним погіршенням у Т6ХХ або кардіопульмональному тесті з фізичним навантаженням
Тест з 6-хвилинною ходьбою	Менше 350-380 м
Кардіопульмональний тест з фізичним навантаженням	Пікове VO ₂ < 11 мл/кг/хв Максимальний (систолічний) тиск < 120 мм.рт.ст.
Додаткові параметри	ЕхоКГ (погіршення індексу ТЕІ, перикардіальний випіт) BNP збільшується мінімум на 20% Катетеризація ПШ: ЛСО > 10 од. Вуда, СІ 2 л/хв/м ² , Тиск у ПП > 12 мм.рт.ст., SO ₂ < 60%

У світовій практиці накопичений досвід застосування комбінованої терапії ЛАГ з використанням основних груп препаратів: простаноїдів, інгібіторів фосфодіестерази та АРЕ. Основними в цьому напрямку є дослідження STEP (інгаляційний ілопрост + бозентан), TRIUMPH (бозентан або силденафіл + інг. трепростиніл), PACES (еппростенол + силденафіл). Найбільш вивченою є комбінація інгаляційного ілопросту й бозентану. З фармакологічної точки зору, ілопрост ідеально підходить для комбінованої терапії завдяки його потужному ефекту та незначному фармакологічному потенціалу взаємодії.

Однією з комбінацій для поліпшення результатів лікування хворих а ЛАГ з позитивним терапевтичним ефектом і одночасним зниженням вартості лікування може бути комбінована терапія інгаляційного ілопросту з силденафілом. У літературі вже висвітлюється такий досвід.

У світі проводяться дослідження комбінованого застосування інгаляційного ілопросту та ріоцигату. Первинні клінічні дані свідчать про високу привабливість цієї комбінації з позицій ефективності, безпеки на комплаєнсу.

При різних формах ЛАГ, у тому числі асоційованих з іншими захворюваннями, мають місце деякі особливості лікування, які відображені в рекомендаціях АСС і АНА.

Останнім часом (2010) для лікування ВВС і ЛГ було схвалено 3 класи препаратів, дія яких спрямована на модифікацію дисфункції ендотелію: простаноїди, антагоністи рецепторів ендотеліну та інгібітори ФДЕ-5.

Терапевтичну флеботомію необхідно проводити при гематокриті більше 65%. При цьому необхідно провести ізовольомічну заміну рідини (750-1000 мл ізотонічного р-ну NaCl замість 400-500 мл крові). При повторних флеботоміях необхідно стежити за можливим розвитком дефіциту заліза з метою його поповнення. Профілактика тромбоемболічних ускладнень за допомогою ацетилсаліцилової кислоти вважається неефективною. Антикоагулянти рекомендуються тільки при ФП.

Коментар робочої групи:

В Україні правильна назва ізотонічного р-ну NaCl – 0,9% розчин натрію хлориду.

Для вирішення питання про хірургічне лікування ВВС при наявності шунтування злива на право необхідно проводити катетеризацію правих відділів серця згідно протоколу вказаному у додатку 2 до протоколу. Згідно рекомендаціям ESC/ ERS-2015 при ЛСО < 2,3 WU хірургічне лікування показано (клас Іа, рівень С), при ЛСО > 4,6 WU хірургічне лікування не показано (клас Іа, рівень С), при ЛСО 2,3-4,6 WU вирішується індивідуально у закладах, що надають третинну спеціалізовану медичну допомогу.

Таблиця 16. Рекомендації щодо ЛАГ, пов'язаної з вродженими серцевими шунтами (ESC, ERS-2015)

Положення	Клас ^а	Рівень ^б
АРЕ бозентан показаний пацієнтам з синдромом Ейзенменгера при ВООЗ-ФК ІІІ	І	В
Інші АРЕ, інгібітори ФДЕ-5 та простаноїди слід розглядати у хворих з синдромом Ейзенменгера	Іа	С
За відсутності значного кровохаркання терапію пероральними антикоагулянтами слід розглядати у хворих на тромбоз ЛА або ознаками СН	Ів	С
Використання додаткової О2 терапії слід розглядати в тих випадках, коли вона призводить до стійкого підвищення насичення артеріальної крові киснем і зменшення симптомів	Іа	С
За наявності симптомів в'язкості флеботомія з ізовольюмічною заміною крові повинна розглядатися зазвичай, коли гематокрит становить > 65%	Іа	С
Використання препаратів заліза слід розглядати у пацієнтів з низьким рівнем ферритину у плазмі	Ів	С
Комбінована терапія може розглядатися у хворих із синдромом Ейзенменгера	Ів	С
У пацієнтів із синдромом Ейзенменгера застосування БКК не рекомендується	ІІІ	С

а – клас рекомендацій; б – рівень достовірності.

Особливості лікування хворих на ЛАГ внаслідок захворювань легень і/або гіпоксії. Що стосується рекомендацій щодо лікування ЛГ при легеневій патології, то доведено, що при ЛГ, пов'язаній з ХОЗЛ, головна роль приділяється безперервному (16 год/добу) лікуванню киснем. У пацієнтів з розладами дихання, пов'язаними зі сном і нічною десатурацією, ефективне застосування неінвазивної домашньої вентиляції. Згідно з сучасними представленнями, застосування вазодилататорів, таких як БКК, простаноїди, анагоністи ендотелінових рецепторів і інгібітори ФДЕ-5, для лікування ЛГ, пов'язаної з ХОЗЛ, показано тільки в окремих випадках (при середньому тиску в ЛА більше 40 мм.рт.ст.).

При інтерстиціальних захворюваннях легень з ЛГ 35 мм.рт.ст. терапія зазначеними вазодилататорами виправдана. Існують дані про застосування ілопросту інгаляційно при цих захворюваннях зі зменшенням тиску в ЛА та збільшенням сатурації кисню в крові (табл. 17).

Таблиця 17. Рекомендації щодо ЛГ, пов'язаної із захворюваннями легенів (ESH-ERS, 2009)

Положення	Клас ^а	Рівень ^б
Ехокардіографія рекомендується в якості		

скринінгового інструменту для виявлення ЛГ, пов'язаної із захворюваннями легенів	I	C
Пацієнти з ехокардіографічними ознаками тяжкої ЛГ/дисфункції правого шлуночка повинні направлятися у спеціалізовані центри	I	C
КПС не рекомендується у пацієнтів із підозрою на ЛГ із ознаками захворювання легень без необхідності (вирішення питання трансплантації, диференційний діагноз із ЛАГ або хронічною тромбоемболічною ЛГ, потенціальне включення до клінічного дослідження)	III	C
Оптимальне лікування основного захворювання легенів, включаючи тривалу O ₂ терапію у хворих на хронічну гіпоксемію, рекомендується у пацієнтів із ЛГ, зумовленою захворюваннями легенів	I	C
Пацієнти з важкою ЛГ/дисфункцією правого шлуночку можуть направлятися до експертного центру для індивідуалізації лікування	IIa	C
Використання специфічної лікарської терапії ЛАГ у пацієнтів з ЛГ, зумовленою захворюваннями легенів, не рекомендується	III	C

a – клас рекомендацій; b – рівень достовірності.

При ВІЛ-асоційованій ЛАГ терапевтичні підходи ще менш вивчені, ніж при інших формах ЛАГ. Труднощі полягають у тому, що гострий вазоконстрикторний тест, рекомендований для хворих на ІЛГ з метою виявлення відповідачів для лікування антагоністами кальцію, у хворих на ВІЛ-асоційовану ЛАГ не описаний. До того ж, БКК виявилися неефективними у пацієнтів з ВІЛ-асоційованою ЛАГ. Існують дані трьох досліджень щодо ефективності: перорального простаноїда берарпросту (Galie N et al., 2002) та селективного антагоністу ендотелінових рецепторів амбризентану (Galie N. Et al., 2008). Декілька досліджень продемонстрували можливість покращити толерантність до фізичного навантаження та геодинамічні показники при застосовуванні у даній категорії хворих епопростенолу в/в (Nunes H. et al., 2003), трепростінілу п/ш (Sea-Calvo L. et al., 2003) та ілопроту інгаляційно (Ghofrani HA. Et al.). Отримані позитивні клінічні та гемодинамічні результати при використанні бозентану у хворих на ЛАГ, асоційовану з ВІЛ. Даних про ефективне застосування антагоністів ендотеліальних рецепторів і інгібіторів ФДЕ-5 в контрольованих дослідженнях немає. Проте існує застереження, що силденафіл дуже обережно слід застосовувати разом із ритонавіром та саквіновіром через можливу між взаємодію.

Ефективна антикоагулянтна терапія може поліпшувати прогноз при ВІЛ-асоційованій ЛАГ. Проте, вона рутинно не рекомендована через високий ризик виникнення кровотеч, низьку прихильність та можливість перехресної взаємодії з іншими препаратами. Однак пероральні антикоагулянти, які входять у схему лікування ІЛГ, необхідно з великою обережністю застосовувати у ВІЛ-інфікованих хворих, частіше вони протипоказані через ризик кровотечі та можливу лікарську взаємодію з препаратами для лікування ВІЛ-інфекції.

Як правило, наявність ВІЛ інфекції є протипоказом для проведення трансплантації.

Роль високоактивної антиретровірусної терапії у веденні ВІЛ-асоційованої ЛАГ поки не встановлена. Одне дослідження показало, що ВІЛ-асоційована ЛАГ може виникнути і у хворих з добре контрольованою ВІЛ-інфекцією, а антиретровірусна терапія не призводить до регресії симптомів або затримки розвитку захворювання, а основою лікування є специфічна терапія з приводу ЛГ (табл. 18).

Коментар робочої групи:

В Україні станом на 01.10.2015р. Берарпрост та Саквіновір не зареєстровані як лікарські засоби.

Таблиця 18. Рекомендації щодо ЛАГ, пов'язаної з ВІЛ-інфекцією (ESH-ERS, 2015)

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
Ехокардіографія показана пацієнтам з нез'ясованою задишкою для виявлення серцево-судинних ускладнень ВІЛ-інфекції	I	C
У хворих на ЛАГ, пов'язаній з ВІЛ-інфекцією, з урахуванням супутніх захворювань і лікарських взаємодій слід розглядати той же алгоритм лікування, що і у хворих на ІЛАГ	IIa	C
У пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі антикоагулянти не рекомендуються	III	C

a – клас рекомендацій; b – рівень достовірності.

Для пацієнтів з ЛАГ, що асоціюється з *портальною гіпертензією*, застосовується той же алгоритм, що й для ІЛГ. Однак, при складанні схеми лікування необхідно враховувати супутні захворювання.

Слід звернути увагу на стан функції печінки (як і при інших захворюваннях, що супроводжуються ЛАГ). Призначення таким хворим антикоагулянтів може загрожувати кровотечею. При вирішенні питання про трансплантацію печінки хворим на цироз слід провести обстеження для виявлення ЛАГ, яка є протипоказанням для цієї операції, якщо СТЛА більше 35 мм.рт.ст. або ЛСО більше 250 дін. сек. см-5 (табл. 19).

Таблиця 19. Рекомендації щодо ЛАГ, пов'язаної з портальною гіпертензією (ESH-ERS, 2015)

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
Ехокардіографічний скринінг для виявлення ЛГ рекомендується у хворих із симптомами і захворюваннями печінки та/або у кандидатів на трансплантацію печінки	I	B
У хворих на ЛАГ, пов'язаній з портальною гіпертензією, слід розглядати той же алгоритм, що й при лікуванні хворих на ІЛАГ, беручи до уваги супутні захворювання	IIa	C
Рекомендовано, щоб такі пацієнти направлялися до експертних центрів, де є можливість лікування обох станів	I	C
Антикоагулянтна терапія не рекомендується у пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі	III	C
Трансплантація печінки може обговорюватися у окремих пацієнтів, які добре відповіли на призначення специфічної терапії ЛГ	IIb	C
Трансплантація печінки протипоказана у пацієнтів з важкою та неконтрольованою ЛАГ	III	C

a – клас рекомендацій; b – рівень достовірності.

ЛАГ є добре відомим ускладненням таких *системних захворювань сполучної тканини*, як системна склеродермія (частота ЛГ може досягати 7-12% хворих), червоний вовчак, дерматоміозит, синдром Шегрена. Лікування такої категорії пацієнтів є більш комплексним, ніж ІЛАГ. Воно проводиться на фоні імуносупресивної та протизапальної терапії. Відповідь на

призначення БКК при вазореактивному тесті зустрічається значно рідше, ніж при ІЛАГ. Співвідношення ризик/користь при ОАК терапії невідома. Основні принципи лікування хворих на ІЛАГ із системними захворюваннями такі ж, як і при лікуванні ІЛАГ, що пов'язано з тим, що подібні хворі включалися у більшість РКД. Існує аналіз у підгрупах хворих із склеродермією у спостереженнях на фоні прийому бозентану, силденафілу, трепростанілу. В/в застосування епопростенолу супроводжувалося покращенням толерантності до фізичного навантаження, симптоматики та гемодинамічних параметрів при 3-місячному спостереженні за хворими із системною склеродермією. Проте, результати виживання таких хворих були гіршими, ніж при ІЛАГ. Наявність системного захворювання сполучної тканини не є проти показам для трансплантації при неефективності медикаментозної терапії.

Таблиця 20. Рекомендації щодо ІЛАГ, пов'язаної із захворюваннями сполучної тканини (ESH-ERS, 2015)

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
У пацієнтів з ІЛАГ, пов'язаної із захворюваннями сполучної тканини, рекомендується алгоритм ведення, аналогічний хворим на ІЛАГ	I	A
У асимптомних хворих із захворюваннями склеродермічної групи для виявлення ЛГ рекомендується ехокардіографічний скринінг, біомаркери та визначення дифузійної спроможності легень	I	C
КПС показана у всіх випадках імовірної ІЛАГ, пов'язаної із захворюваннями сполучної тканини, особливо, якщо розглядається специфічна лікарська терапія	I	C
ОАК терапія повинна розглядатися на індивідуальній основі та при оцінці можливості тромбофілії	IIb	C

a – клас рекомендацій; b – рівень достовірності.

Особливості лікування ЛГ при захворюваннях лівих відділів серця. ЛГ при захворюваннях лівих відділів серця належить до посткапілярної форми. У таких випадках основним методом є лікування основного захворювання. Застосовувати специфічну терапію, рекомендовану для лікування ІЛАГ, небажано. Більше того, призначення зазначених препаратів може бути небезпечним у зв'язку з можливістю розвитку набряку легенів. Невеликі дослідження продемонстрували ефективність силденафілу (покращення переносимості фізичного навантаження та якості життя) у даній категорії пацієнтів. У випадках, коли має місце виявлена при ЕхоКГ тяжка ЛГ, не адекватна ураженню серця, рекомендується інвазивний метод вимірювання тиску заклинювання для уточнення характеру ЛГ (табл. 21).

Таблиця 21. Рекомендації щодо ІЛАГ, пов'язаної із захворюваннями лівих відділів серця (ESH-ERS, 2015)

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
У пацієнтів з ЛГ, зумовленою захворюванням лівих відділів серця, рекомендується оптимальне лікування основного захворювання лівих відділів серця	I	C
Рекомендовано визначати інші причини ЛГ (ХОЗЛ, синдром обструктивного нічного апное сна, тромбоемболія, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія) та проводити відповідне лікування	I	C

Рекомендовано проводити інвазивні визначення ЛГ у пацієнтів, які знаходяться в оптимальному ізоволюмічному стані	I	C
Пацієнти із значним прекапілярним компонентом (високий градієнт діастолічного тиску) та/або високим ЛСО мають направлятися до експертного центру для кінцевого встановлення діагноза та призначення індивідуальної терапії	IIa	C
Необхідність проведення та роль вазореактивного тесту не встановлені, за виключенням пацієнтів, які є кандидатами для трансплантації серця та/або імплантації пристроїв для підтримання функції лівого шлуночка	III	C
Використання специфічної терапії ЛАГ не рекомендується у пацієнтів з ЛГ в результаті захворювань лівих відділів серця	III	C

a – клас рекомендацій, b – рівень достовірності.

Лікування хронічної тромбоемболічної ЛГ. При лікуванні ХТЕЛГ з метою зниження тиску в ЛА та ЛСО призначаються ті ж схеми лікування, що і при ЛАГ. Хворі повинні бути проконсультовані на предмет проведення тромбendarтеректомії.

Даний вид хірургічного лікування хворих на ЛГ із тромботичною обтурацією проксимальних відділів легеневої артерії дозволяє зменшити ЛСО, покращити систолічну функцію ПШ, толерантність до фізичних навантажень, збільшити тривалість життя хворих. Легенева ендартеректомія проводиться хворим при хронічній ТЕЛА та посттромбоемболічній ЛГ. Операційна смертність у кращих медичних центрах коливається від 5 до 11%. Важливим елементом успішного проведення операції є відбір пацієнтів. Визначальним фактором повинна бути саме тяжкість тромботичної оклюзії. При цьому сама величина тиску в ЛА не має значення, оскільки у пацієнтів з найбільш високим СТЛА досягається найбільший ефект від такого втручання. У більшості хворих регресують симптоми, збільшується переносимість навантаження, поліпшуються гемодинамічні показники та якість життя. За даними ретроспективного аналізу, 5-річна виживаність у цих хворих досягає 75%.

Основним протипоказанням до проведення тромбendarтеректомії є виражене ураження паренхіми легенів (об'єм форсованого видиху за 1 секунду < 30%) (табл. 22).

Таблиця 22. Рекомендації щодо хронічної тромбоемболічної легеневої гіпертензії (ESH-ERS, 2009, 2015)

Положення	Клас ^a	Рівень ^b
Діагностика ХТЕЛГ заснована на наявності прекапілярної ЛГ (середній ЛАТ > 25 мм.рт.ст., ТЗЛА < 15 мм.рт.ст., ЛСО > 2 од. Вуда) у хворих із множинними хронічними/організованими оклюзуючими тромбами/емболами в еластичних легеневої артеріях (основній, частковій, сегментарній, субсегментарній)	I	C
У пацієнтів, які вижили після ТЕЛА, при виникненні задишки слід запідозрити ХТЕЛГ	IIa	C
У хворих на ХТЕЛГ показана довічна антикоагулянтна терапія	I	C
Рекомендованим є те, щоб всі пацієнти з хронічною тромбоемболічною ЛГ направлялися на спеціалізовані	I	C

центри, де є мультидисциплінарні команди, для вирішення питання операбельності та подальшої тактики лікування		
Хірургічна легенева ендартеректомія з глибокою гіпотермією та зупинкою циркуляції є рекомендованим лікуванням у хворих на ХТЕЛГ	I	C
Ріоцигуат є рекомендованим для симптомних пацієнтів, у яких залишилася або знову виникла ЛГ після оперативного втручання, або неоперованих пацієнтів з хронічною тромбоемболічною ЛГ. Рекомендації мають надаватися експертною командою, до якої обов'язково входить хоча б один спеціаліст-хірург з легеневої ендартеректомії.	I	B
Інші специфічні для ЛГ препарати можуть бути рекомендованим для симптомних пацієнтів, у яких залишилася або знову виникла ЛГ після оперативного втручання, або неоперованих пацієнтів з хронічною тромбоемболічною ЛГ. Рекомендації мають надаватися експертною командою, до якої обов'язково входить хоча б один спеціаліст-хірург з легеневої ендартеректомії.	IIb	B
Баллонна пульмональна ангіопластика може обговорюватися у пацієнтів, яким технічно не можна провести ендартеректомію, або є високий ризик несприятливого перебігу операції	IIb	C
Скринінг на хронічну тромбоемболічну ЛГ у асимптомних пацієнтів, які вижили після гострої тромбоемболії легеневої артерії не рекомендовано проводити	III	C

a – клас рекомендацій; b – рівень достовірності.

Хірургічне лікування хворих на ЛГ

Передсердна септостомія – створення перфорації в міжпередсердній перегородці – стала застосовуватися у хворих із правошлуночковою СН після спостережень Rozkovec і співавт. Щодо того, що хворі на ІЛАГ із вторинним відкриттям овального вікна мають кращу виживаність, ніж ті, у яких міжпередсердну перегородку збережено. Створення скидання крові праворуч-ліворуч дозволяє знизити тиск у правому передсерді, покращити функцію ПШ, збільшити переднавантаження ЛШ та серцевого викиду, що призводить до зменшення частоти запаморочень, синкопе, підвищення толерантності до фізичного навантаження. Суть операції полягає в наступному – у міжпередсердну перегородку встановлюють балонний катетер, який поступово розширюють, поки показник насичення артеріальної крові O_2 не знизиться на 10%. Мета операції – зниження тиску в ПП, розвантаження ПШ, збільшення переднавантаження ЛШ і серцевого викиду. Однак з урахуванням ризику відновлення небезпечної для життя артеріальної гіпоксемії та, як наслідок, збільшення смертності, особливо у хворих на тяжку правошлуночкову недостатність, передсердна септостомія показана при неефективності всіх видів медикаментозного лікування або як підготовчий етап перед трансплантацією легенів.

Передсердна септостомія рекомендується хворим на ЛГ з III і IV ВООЗ-ФК з частими синкопе або рефрактерною до терапії правошлуночковою СН. Смертність хворих при проведенні передсердної септостомії становить 5-15%.

Трансплантація легенів або комплексу серце-легені

Трансплантація легенів або комплексу серце-легені показана при ЛГ, синдромі Ейзенменгера, пацієнтам із СН, що відповідає ІV ФК ВООЗ, Т6ХХ менше 400 м, серцевому індексу (СІ) менше 2,0 л/хв /м² або сатурації артеріальної крові, що дорівнює або менше 63%, і/або тиску у ПП, що дорівнює або більше 10 мм.рт.ст., і/або середньому тиску у ЛА більше 55 мм.рт.ст.

Відносними протипоказаннями є вік (до 55 років, попередні торакальні операції). Абсолютні протипоказання до трансплантації легенів:

1. виражена дисфункція інших життєво-важливих внутрішніх органів (хронічна ниркова недостатність: кліренс креатиніну < 50 мг/мл/хв, захворювання печінки, підтвержене біопсією);
2. ВІЛ-інфекція;
3. активне онкологічне захворювання (за винятком базально-клітинної та плоскоклітинної карциноми шкіри);
4. носіння HBs-антигену;
5. гепатит С, підтверджений біопсією печінки;
6. паління, прийом алкоголю, наркотиків в останні 6 місяців.

У єдиному проспективному неконтрольованому дослідженні було показано, що 3-х і 5-річна виживаність після проведених трансплантацій однієї або двох легенів, комплексу серце-легені у хворих на ЛГ склала 55% і 45% відповідно. Операції трансплантації однієї або обох легень, комплексу серце-легені проводяться у хворих на ІЛАГ. При синдромі Ейзенменгера трансплантація однієї або обох легень може комбінуватися з корекцією дефекту міжпередсердної або міжшлуночкової перегородки. Показники виживаності після трансплантації однієї або обох легень у хворих на ЛГ практично однакові, тому залежно від клінічної ситуації виправдане використання будь-якого підходу. У більшості центрів переважно виконують білатеральну трансплантацію легенів у зв'язку з меншим числом післяопераційних ускладнень.

Алгоритм лікування хворих на ЛГ

Після встановлення діагнозу ЛГ починають загальні заходи та терапію антагоністами кальцію (за відсутності протипоказань), діуретиками при затримці рідини, киснем – при гіпоксемії, глікозидами при рефрактерній правошлуночкової недостатності та/або суправентрикулярній тахікардії. Гострі проби на вазореактивність повинні проводитися всім хворим на ЛАГ. Найбільш імовірний позитивний ефект від призначення високих доз антагоністів кальцію слід очікувати у хворих на ІЛГ і ЛГ внаслідок прийому аноректиків. Саме в цих хворих застосовуються антагоністи кальцію в максимально переносних дозах, стійкість ефекту повинна оцінюватися через 3 і 6 місяців від початку терапії.

Для пацієнтів з ЛГ І і ІІ ВООЗ-ФК рекомендується стандартна терапія антикоагулянтами, серцевими глікозидами, діуретиками, киснетерапія, при позитивній ОФП проби – антагоністами кальцію. У цих хворих можливе використання ріоцигуату, курсової терапії простагландином Е 1. Питання про доцільність призначення таким хворим силденафілу залишається відкритим через відсутність спеціально запланованих досліджень у пацієнтів з ЛГ І і ІІ ВООЗ-ФК.

Основною популяцією для вивчення нових препаратів для лікування ЛГ у рандомізованих дослідженнях були найтяжчі хворі на ЛГ із ІІІ і ІV ВООЗ-ФК.

Пацієнти з негативною пробою при І-ІІ ВООЗ-ФК повинні продовжувати медикаментозну терапію під ретельним динамічним контролем.

Пацієнтам з ІІІ ВООЗ-ФК, негативною або позитивною ОФП проби призначається курсове лікування ілопростом, простагландином Е 1, ріоцигуатом або інгаляційним оксидом азоту; має місце призначення бозентану або силденафілу. Пацієнтам з ІV ВООЗ-ФК рекомендується призначення ілопросту або бозентану, а також комбінації цих препаратів у пацієнтів, призначення яким препарату першого або другого вибору не дозволяє досягти позитивної динаміки. Вивчення стратегії лікування хворих на ЛГ є метою проведених на даний час рандомізованих досліджень.

Хірургічні методи лікування – передсердна балонна септостомія та/або трансплантація легенів – показані при рефрактерній до медикаментозного лікування ЛГ (схема 4).

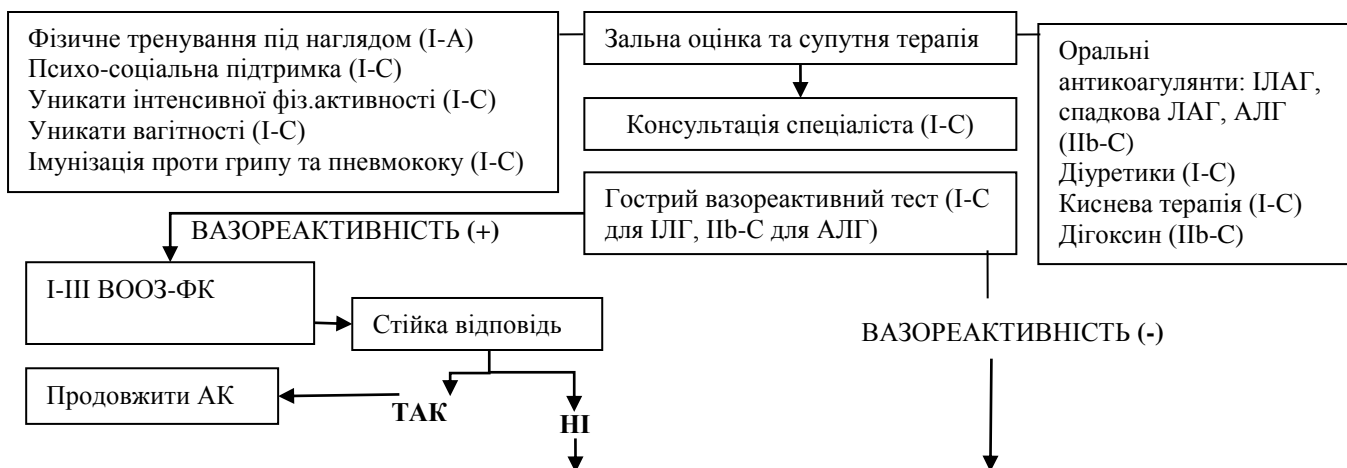
Диспансеризація хворих ЛГ

Для контролю за станом хворих на ЛАГ і оцінки результатів проведеної терапії хворі повинні постійно надглядатися сімейним лікарем разом з кардіологом, а при ЛГ, асоційованій з іншими захворюваннями, також суміжними фахівцями (пульмонологом – при захворюваннях легенів, інфекціоністом – при ВІЛ, гастроентерологом – при портальній гіпертензії тощо). Запропоновано строки обстеження хворих і об'єм дослідження (табл. 23).

9. ПРОГНОЗ ПРИ ЛЕГЕНЕВІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ

Прогноз при ЛАГ несприятливий. Середня тривалість життя після встановлення діагнозу ЛАГ у США в період з 1981 по 1985 становила 2,8 роки. З того часу виживаність покращилась. П'ятирічна виживаність серед пацієнтів, які приймають епопростанол, сьогодні становить 47-55% і більше 70% у тих хворих, у яких був покращений функціональний клас до I або II. Однак, у середньому близько 15% пацієнтів, які отримують сучасну терапію, все-таки помирають протягом року.

Предиктори поганого прогнозу після початку лікування включають підвищений тиск у ПП, низький серцевий індекс, низьку змішану венозну сатурацію кисню, збереження симптомів функціонального класу III/IV, погану переносимість фізичних навантажень, перикардіальний випіт і підвищення рівня передсердного BNP (табл. 24).



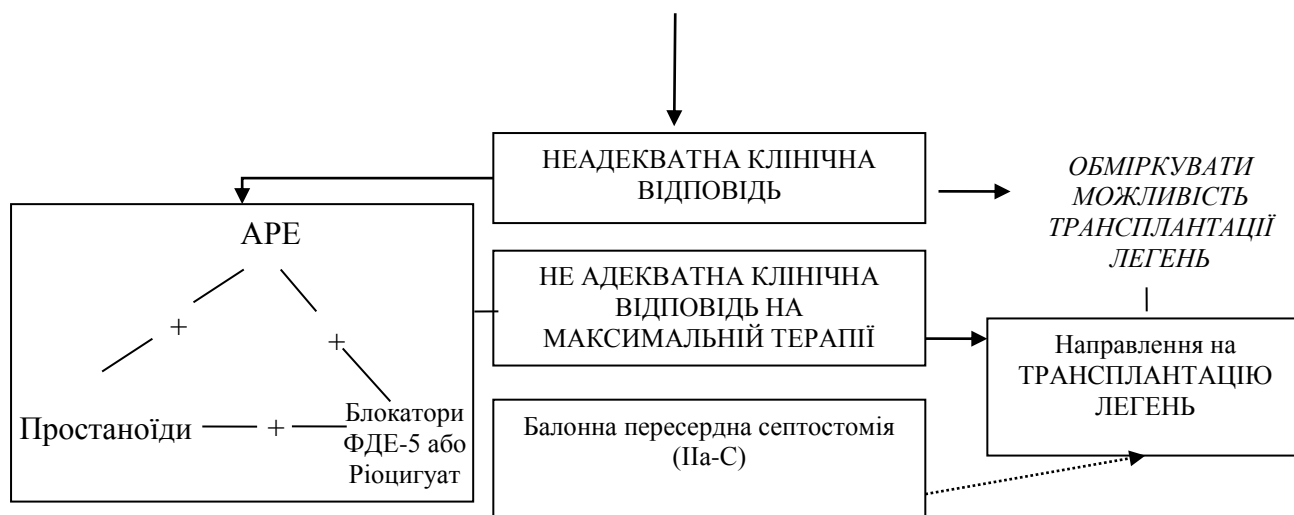
ІНІЦІАЛІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ ІЛАГ СХВАЛЕНИМИ ПРЕПАРАТАМИ

* – рівень доказовості у відповідності до функціонального класу більшості пацієнтів у дослідженнях

– схвалено тільки FDA (мацитентан, ріоцигуат, трепростиніл інг.); у Новій Зеландії (ілопрост в/в), в Японії та Південній Кореї (берапрост)

^ – позитивна думка Європейського Комітету з медичних продуктів для використання у людей

Рівень рекомендацій	Рівень доказів	II ФК	III ФК	IV ФК
I	A або B	Амбризентан Бозентан Мацитентан [^] # Ріоцигуат# Силденафіл Тадалафіл Селексипаг per os	Амбризентан Бозентан Епопростенол в/в Ілопрост інг. Мацитентан [^] # Ріоцигуат# Силденафіл Тадалафіл Трепростиніл п/ш, інг.# Селексипаг per os	Епопростенол в/в
IIa	C		Ілопрост в/в# Трепростиніл в/в	
IIb	B	Варденафіл	Варденафіл Трепростиніл per os Берапрост#	
	C		Комбінована терапія	Варденафіл Амбрісентан Бозентан Ілопрост інг. або в/в# Мацитентан [^] # Ріоцигуат# Силденафіл Тадалафіл Трепростиніл п.ш., в/в., інг.# Комбінована терапія



Ефективні комбінації для лікування ЛАГ (Група I) у відповідності до ФК пацієнта

Лікування	Клас-Рівень доказів					
	II ф.к.ВООЗ		III ф.к.ВООЗ		IV ф.к.ВООЗ	
Масітентан до силденафілу	I	B	I	B	IIa	C
Ріоцигуат до бозентана	I	B	I	B	IIa	C
Селексіпаг до АРЕ або блокатора ФДЕ-5	I	B	I	B	IIa	C
Силденафіл до епопростенола	-	-	I	B	IIa	B
Трепростиніл інг. до силденафіла або безентана	IIa	B	IIa	B	Ia	B
Глопрост інг. до бозентана	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Тадалафіл до бозентана	IIa	C	IIa	C	Ia	C
Амбрисентан до силденафіла	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Бозентан до епопростанолола	-	-	IIb	C	IIb	C
Бозентан до силденафіла	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Силденафіл до бозентана	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Інші подвійні комбінації	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Інші потрійні комбінації	IIb	C	IIb	C	IIb	C
Ріоцигуат до силденафіла або блокаторів ФДЕ-5	III	B	III	B	III	B

Схема 4. Сучасний алгоритм лікування ЛГ (надано у відповідності до рекомендацій ACC/AHA 2013 та ESC-ERS-2015)

Таблиця 23. Запропоновані дослідження та строки контрольного обстеження хворих на ЛАГ

	На початку (до терапії)	Кожні 3-6 місяців	3-4 місяця після початку або змін у терапії	У випадку клінічного погіршення
Клінічна оцінка ФК, ЕКГ	+	+	+	+
T6XX	+	+	+	+
Серцево-легеневий навантажувальний тест	+	+	+	+
Рівень BNP/ NT-proBNP	+	+	+	+
ЕхоКГ	+		+	+
КПС	+		+	+

Таблиця 24. Параметри з установленою значимістю для оцінки ступеня тяжкості захворювання та прогнозу

Сприятливий прогноз	Показники	Несприятливий прогноз
Ні	Клінічні ознаки недостатності ПШ	Так
Повільна	Швидкість прогресування симптомів	Швидка
Ні	Синкопе	Так
I, II	ВООЗ-ФК	IV
Більше 500 м	T6XX	Менше 300 м
Максимальне споживання $O_2 > 15$ мл/хв/кг	Серцево-легеневий навантажувальний тест	Максимальне споживання $O_2 < 12$ мл/хв/кг
Тиск у ПП < 8 мм.рт.ст. і $CI > 2,5$ л/хв/м ²	Гемодинаміка	Тиск у ПП > 15 мм.рт.ст. або $CI < 2,0$ л/хв/м ²
Нормальні або близькі до норми	Плазмові рівні BNP/NT-proBNP	Дуже високі і збільшуються в динаміці спостереження
Перикардіальний випіт відсутній	ЕхоКГ	Має місце

Вживаність хворих на ЛГ в значній мірі залежить ще й від її етіології. При ЛГ, асоційованій із системною склеродермією або внаслідок перенесеної або рецидивуючої ТЕЛА, прогноз гірший, ніж при ІЛГ або ВІЛ-асоційованій ЛГ (за умов адекватної терапії). При ЛГ, асоційованій з уродженими вадами, прогноз значно кращий, ніж при ІЛГ, що швидше за все пов'язано з наявністю скидань крові з ПШ або ЛА у велике коло кровообігу, що сприяє розвантаженню ПШ і більш тривалому збереженню його функції. Поліпшенню прогнозу життя хворих при ІЛГ, ТЕЛА сприяє відкриття овального вікна або функціонування вже існуючого (у здорових дорослих у 25% випадків воно повністю прикрито заслінкою з наявністю несуттєвого ліво-правого скидання або без нього).

10. ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ У ДІТЕЙ

Pediatric Pulmonary Hypertension, American College of Cardiology Foundation (ACCF), 2013

ЛГ може проявитися в будь-якому віці з дитинства до зрілого віку. Класифікація легеневої гіпертензії у дітей за етіологією відрізняється від класифікації у дорослих, а саме виділяють ІЛГ та ЛГ, асоційовану з вродженими вадами серця (АЛГ-ВВС) (1-5). Без відповідного лікування середня тривалість життя дітей з ІЛГ після постановки діагнозу менша, ніж тривалість життя дорослих пацієнтів (6). Терапевтичні стратегії лікування ЛГ у дорослих недостатньо вивчені в дитячій групі, особливо щодо потенційної токсичності препаратів або оптимального дозування і відповідні цільові показники лікування у дітей відсутні. Проте, діти з ЛГ в даний час отримують специфічне для ЛГ лікування і можуть мати користь від цих нових методів лікування.

Визначення

Визначення ЛГ у дітей таке ж, як і у дорослих. Абсолютний тиск в легеневій артерії падає після народження, досягаючи рівня, який співвідноситься з рівнем тиску у дорослих, впродовж 2 місяців після народження. Після 3-місячного віку у доношених новонароджених про ЛГ говорять, якщо середній тиск в легеневій артерії перевищує 25 мм.рт.ст. при рівному розподілі кровотоку до всіх сегментів обох легень. ЛСО не фігурує у визначенні дитячої ЛГ, але є дуже важливим показником. Визначення ЛСО за допомогою вазореактивного тесту може бути корисним в

діагностичному протоколі у дітей з ЛГ. По-перше, вазореактивний тест має вирішальне значення для визначення можливого лікування БКК у пацієнтів з ІЛГ. По-друге, вазореактивний тест може бути корисним в оцінці операбельності у дітей з ВВС. По-третє, вазореактивний тест може допомогти в оцінці довгострокового прогнозу. Стандартних засобів для проведення вазореактивного тесту в педіатрії немає. Використовують наступні агенти для тестування у дітей: оксид азоту (інгаляційно), ілопрост (інгаляційно), епопростенол (в/в), аденозин (в/в), 100% кисень (інгаляційно). Проте, інгаляційний оксид азоту найчастіше використовується (за кордоном) і рекомендується для проведення вазореактивного тесту, якщо наявний в лікувальному закладі (3,4,7-11). Використання модифікованих критеріїв Барста або критеріїв Сітбона мають прогностичну цінність при ІЛГ у дітей і дорослих, проте недостатньо вивчені у дітей з АЛГ-ВВС, щоб бути вирішальними в оцінці операбельності чи неоперабельності дитини з ВВС (рівень С) (12,16,17).

Класифікація

Всі форми ЛГ, включені в оновлену клінічну класифікацію (див. Розділ 2), були описані у дітей, але більшість пацієнтів мають ЛГ, яка асоціюється з ІЛГ або АЛГ-ВВС. На відміну від цього, поширеність ЛГ, пов'язаної із захворюваннями сполучної тканини, портальною гіпертензією, ВІЛ-інфекцією, наркотиками і токсинами, нижча. Росте популяція пацієнтів з хронічними захворюваннями легень через недоношеність. Персистуюча легенева гіпертензія новонароджених, в силу її особливої анатомічної і фізіологічної природи, була переміщена в окрему підкатегорію у групі 1, щоб підкреслити унікальні аспекти часу її виникнення, час перебігу і терапевтичні стратегії (18).

Етіологія

Етіологію і результати лікування ЛГ у дітей вивчають за допомогою створення реєстрів. Були описані великі реєстри дитячої ЛГ: реєстр TOPP (Tracking Outcomes and Practice in Pediatric Pulmonary Hypertension) (4) та загальний реєстр дорослих і дітей США REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) (3).

Більшість випадків у дітей – це ідіопатична ЛГ, спадкова ЛГ, АЛГ-ВВС, в той час як випадки ЛГ, пов'язаної з захворюванням сполучної тканини, зустрічаються відносно рідко (таблиця 25) (1-4,28). З 362 пацієнтів з підтвердженою ЛГ в реєстрі TOPP у 57% була ІЛГ або спадкова ЛГ і у 36% АЛГ-ВВС (4). Також була відзначена ЛГ, пов'язана з респіраторними захворюваннями, з бронхолегеневою дисплазією, як найчастішим хронічним захворюванням легень, пов'язаним з ЛГ. Тільки у 3 пацієнтів були або ХТЕЛГ, або інші причини ЛГ.

Хромосомні аномалії (в основному трисомії 21) або генетичні розлади були зареєстровані у 47 (13%) пацієнтів з підтвердженою ЛГ. Багато факторів можуть спричиняти ЛГ, пов'язану з синдромом Дауна, наприклад, легенева гіпоплазія, ВВС, зміни в продукції і секретії легеневого сурфактанту, підвищені рівні асиметричного диметил аргініну в плазмі крові, гіпотиреоз, обструктивні захворювання дихальних шляхів, апное уві сні, аспірація (29-31).

Є повідомлення про інший великий реєстр з ЛГ у дітей в Нідерландах (32). У цьому реєстрі 2845 з 3263 дітей мали підтверджену ЛГ (група 1), у тому числі транзиторну ЛГ (82%) та ІЛГ (5%). Решта причин ЛГ включали в себе захворювання легень і/або гіпоксемію (8%), ЛГ, пов'язану з хворобами лівих відділів серця (5%) і ХТЕЛГ (<1%). Найпоширенішими причинами транзиторної легеневої гіпертензії були персистуюча легенева гіпертензія новонароджених (58%) і АЛГ-ВВС (42%). Синдром Дауна був найчастішим хромосомним розладом (12%), такий же рівень спостерігався в реєстрі TOPP. Таким чином, початкові повідомлення реєстрів про дітей з ЛГ дають важливу інформацію про етіологічний спектр ЛГ у дітей (33).

Коментар робочої групи:

На даний час в Україні не існує єдиного реєстру ЛГ, тому неможливо дати оцінку поширеності, смертності та формам ЛГ серед дитячого населення.

Treatment of pediatric pulmonary hypertension, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK, 2009

Таблиця 25. Причини легеневої гіпертензії у дітей

Неонатальна	Персистуюча легенева гіпертензія (ідіопатична)
	Бронхолегенева дисплазія
	Інфекція, наприклад, <i>Streptococcus</i>
	Структурні захворювання, наприклад, вроджена діафрагмальна кила
Кардіологічна	ВВС з наявним шунтом зліва направо, напр., дефект міжшлуночкової перегородки, атріовентрикулярна комунікація, відкрита артеріальна протока, аорто-легенева
	Транспозиція магістральних артерій (навіть без ДМШП)
	Обструктивні ураження, наприклад, тотальний аномальний дренаж легеневих вен, мітральний стеноз, гіпоплазія лівих відділів серця, дилатаційна кардіоміопатія
Набута	Хронічна гіпоксія, наприклад, муковісцидоз, високогірна
	Сколиоз
	Обструкція дихальних шляхів в наслідок гіпертрофії мигдаликів, стенозу/маляції трахеї
	Васкулітна, наприклад, захворювання сполучної тканини, серповидних клітин.
Ідіопатична	Спорадична 20% генетичне походження
	Сімейна 60% генетичне походження

Діагностика

Через те, що багато захворювань асоціюються з ЛГ, методичний та комплексний діагностичний підхід є дуже важливим (табл. 26). Багато із симптомів ЛГ у дітей є неспецифічними, і її клінічні ознаки можуть бути непомітними навіть на пізніх стадіях захворювання.¹¹ При народженні діти зазвичай мають ціаноз з гепатомегалією, посилений верхівковий поштовх (за рахунок ПШ) і аускультативно визначається посилення другого тону над ЛА.³ При нелікованій ІЛГ найбільш поширеними симптомами є задишка, і діти часто звертаються з поганим апетитом, поганим приростом у вазі, сонливістю, тахіпноє, тахікардією і дратівливістю.^{11,12} Симптоматична тяжкість пов'язана з гіршим прогнозом, що підкреслює необхідність забезпечення ранньої діагностики і лікування.¹³

Неспецифічними клінічними синдромами у дорослих пацієнтів з ЛГ є задишка при навантаженні, втома, млявість, можливі болі в області грудної клітини і запаморочення. У дітей дані симптоми часто проявляються іншим чином, іноді непомітно, і часом їх навіть можна помилково трактувати. Нерідко звільнену від спорту дитину називають «нерухомою (ледачою) дитиною». Непритомність трактується протягом багатьох років частково помилково як епілепсія. Відповідно до ТОРР-реєстру непритомність в дитячому віці трапляється приблизно в два рази частіше, ніж у дорослих з ЛГ. Астматичні захворювання, такі як, наприклад, задишка при навантаженні, іноді протягом багатьох років невірно інтерпретуються і лікуються як астма. Це, на жаль, типовий анамнез у дітей з ІЛГ. АЛГ-ВВС може, навпаки, недооцінюватися. Значення ЛГ в асоціації із захворюваннями лівих відділів серця часто виявляється пізно з причини домінування основних проблем. Дорослих з ціанозом також найчастіше лікують медикаментами, специфічними для ЛАГ, по невірно визначеному діагнозу синдрому Ейзенменгера, незважаючи на те, що коректовані вади серця з ціанозом можуть зустрічатися в прогресивному віці.

З іншого боку, діти/підлітки з синдромом Ейзенменгера, незважаючи на ціаноз, можуть показувати тривалий час відносно хорошу фізичну витривалість. У результаті шунта справа наліво обумовлений ціаноз може існувати помірно або навіть за типом ціанозу Арлекіна між лівою і

правою або верхньою та нижньою стороною тулуба. Якщо у дітей з'являється недуга, вона проявляється в більшості випадків у вираженому центральному ціанозі і в пов'язаних з ним симптомах. Додатково вони можуть представлятися з неврологічними аномаліями, такими як головні болі, запаморочення або порушення зору внаслідок вторинного еритроцитозу за типом викликаного хронічною гіпоксемією синдрому гіперв'язкості або парадоксальних (мікро) емболій. Геморагічний діатез внаслідок еритроцитоза (поліглобулії) та тромбоцитопенії є теж не рідкісним результатом (діагностики) та проявом ступеня тяжкості ціанозу, часто також в сукупності з відносним дефіцитом заліза. Гемоптіз виявляється як *signum mali ominis* у пацієнтів на розвиненій стадії ЛАГ і при синдромі Ейзенменгера.

Таблиця 26. Діагностичні методи, рекомендовані для оцінки ЛГ

Обстеження	Коментарі
Рентгенографія органів грудної клітки	Може показати збільшення розміру контуру серця за рахунок серцевих камер або ЛА (судинного пучка), гіперперфузійних областей легенів і хворобу паренхіми легенів.
ЕКГ	Може продемонструвати гіпертрофію ПШ.
Ехокардіографія	Скринінговий інструмент вибору при ЛАГ. Виявляє хвороби серця (вроджені вади, інфаркт, клапанну патологію, згустки або пухлини всередині порожнини, перикардит). Наявність вільної рідини в порожнині перикарду та плевральних порожнинах.
Катетеризація серця	Золотий стандарт для визначення ступеня захворювання. Тиск в ЛА, ЛМО, серцевий викид і насиченість кисню можуть бути точно розраховані. Також проводиться вазореактивний тест.
Т6ХХ	Забезпечує функціональну оцінку фізичного навантаження і ступеня обмеження діяльності (діти старшого віку).
Гази артеріальної крові, тестування функції легенів	Може бути корисно, хоча у пацієнтів з ЛГ результати тестів функції легенів можуть бути нормальними. Як правило, спостерігається зниження PaO_2 .
Аналіз крові	Важливо для виключення захворювання сполучної тканини або легеневої гіпертензії через системні захворювання: рутинна біохімія та гематологія, функція щитовидної залози, аутоімунний скринінг (у тому числі анти-центромерні антитіла, анти-SCL70 і U1 RNP, антитіла фосфоліпідів).
КТ ангіографія легенів	Використовується для пошуку розширення легеневих артерій, дефектів наповнення і мембран в артеріях.
Вентиляційноперфузійна сцинтиграфія	Більш чутлива до хронічної ТЕЛА, ніж КТ ангіографія легенів, але не ефективна при захворюваннях паренхіми легень.
КТ легенів з високою роздільною здатністю	Може показати захворювання паренхіми легень, мозаїчну перфузію (ознака легеневої судинної емболії або тромбозу) й ознаки легеневої венозної гіпертензії.
МРТ серця	Ефективний тест для візуалізації ПШ. Корисний в розмежуванні вроджених вад серця і легеневої циркуляції за допомогою ангіографії.
УЗД черевної порожнини	Використовується для дослідження захворювань печінки і підозри на портальну гіпертензію.

Рентгенограма може показати збільшення легеневого кровотоку з обмеженням кровонаповнення периферійних судин¹⁶, може бути зафіксована гіпертрофія ПШ на ЕКГ і низький парціальний тиск кисню (PaO_2) при вимірюванні газів артеріальної крові.

Ехокардіографія є корисним і чутливим методом дослідження виявлення можливих вторинних причин ЛГ (наприклад, ДМПП [рідко], ДМШП або кардіоміопатії), забезпечення кількісної оцінки регургітації на тристулковому клапані, вимірювання тиску в легеневій артерії, оцінки функції ЛШ.

Для дітей більш старшого віку стандартизованим методом оцінки толерантності до фізичного навантаження є Т6ХХ¹⁷ та спіроергометрія, що добре корелює з системою ФК ВООЗ.

Катетеризація серця залишається золотим стандартом діагностики ЛГ¹⁵. Вазореактивний тест з інгаляційним оксидом азоту¹⁶ або простацикліном¹⁷ також може здійснюватися в момент катетеризації, щоб оцінити ступінь оборотності ЛГ. В останні роки МРТ надала можливість здійснювати докладну візуалізацію серцевої анатомії та легеневого кровотоку,²⁰ і навіть може бути використана для оцінки ступеня ушкодження судин.²¹

Тестування реактивності легеневих артерій за допомогою монооксида азоту (NO), кисню, іломедину слугує для ідентифікації так званих респондерів (пацієнти, у яких досягнуто лікувальний ефект) та містить діагностичне, прогностичне та терапевтичне значення. **Гостра вазодилатаційна реакція у дорослих пацієнтів визначається як падіння середнього тиску в легеневій артерії не менше 10 мм.рт.ст і нижче 40 мм.рт.ст без одночасного падіння об'ємної швидкості кровотоку серця, у дітей – як падіння середнього тиску в легеневій артерії не менше 20% в порівнянні з систематичним артеріальним тиском.** По Сітбону та іншим, тільки 10% всіх протестованих дорослих ЛГ-пацієнтів заповнюють верхні критерії респондерів. У випадку з дітьми частота респондерів на 25-50% вище. Визначення, визнане Целермайером та ін., легеневого резервного потоку відповідно до розмірів залежних від ендотелія легеневої реакції судин проводиться за допомогою місцевої аплікації ацетилхоліну у відділі сегменту ЛА. Ацетилхолін призводить при функціональному ендотелії до NO-залежної вазодилатації. Обмежена легенева реакція судин на ацетилхолін є передумовою поганого прогнозу. Диференціювання між ЛГ з отриманою або редукованою функцією ендотелія та ЛГ без ознак функції ендотелія, наприклад, парадоксальна реакція з відповідною терапевтичною імплікацією, є також можливою.

Pediatric Pulmonary Hypertension, American College of Cardiology Foundation (ACCF), 2013

Функціональний клас ВООЗ дозволяє прогнозувати ризик погіршення ЛГ і виживання дітей з ЛГ різних груп. Хоча і не затверджений, був запропонований функціональний клас, розроблений спеціально для дітей (42). Мета лікування ЛГ у дітей з низьким ризиком і у пацієнтів з більш високим ризиком смерті різна (таблиця 27). Як і у дорослих, клінічні докази недостатності ПШ, прогресування симптомів, ВООЗ-ФК 3/4 (3,34,36,43) і підвищені рівні BNP (44-46) вважаються такими, що асоціюються з високим ризиком смерті. У дітей втрата маси тіла і затримка фізичного розвитку асоціюються з більш високим ризиком смерті (3,34).

Таблиця 27. Детермінанти ризику у дітей

Нижчий ризик	Детермінанти ризику	Вищий ризик
Ні	Клінічні докази недостатності ПШ	Так
Ні	Симптоми прогресування	Так
Ні	Непритомність	Так
Відповідає віку	Ріст	Затримка розвитку
I, II	ВООЗ-ФК	III, IV
Мінімально підвищений	SBNP / NT-proBNP	Значно підвищений
Наявність ознак легеневої гіпертензії без дисфункції ПШ	Ехокардіографія	Значне збільшення ПШ / дисфункція ексудативний перикардит
Системний CI > 3,0 л/хв/м ² mPAP / mSAP < 0,75 гостра вазореактивність	Гемодинаміка	Системний CI < 2,5 л / хв / м ² mPAP / mSAP < 0,75 RAP > 10 мм.рт.ст. PVRI > 20 WU м ²

Лікування

Завдяки новим терапевтичним засобам та агресивній стратегії лікування прогноз у дітей з ЛГ за минуле десятиліття покращився. Проте, лікування ЛГ у дітей майже виключно засновується на досвіді і даних з досліджень у дорослих. Нижче приведений алгоритм лікування, який найбільше підходить для дітей. Після повної оцінки щодо всіх причини ЛГ рекомендується провести вазореактивний тест, щоб допомогти визначити терапію (рис.6).

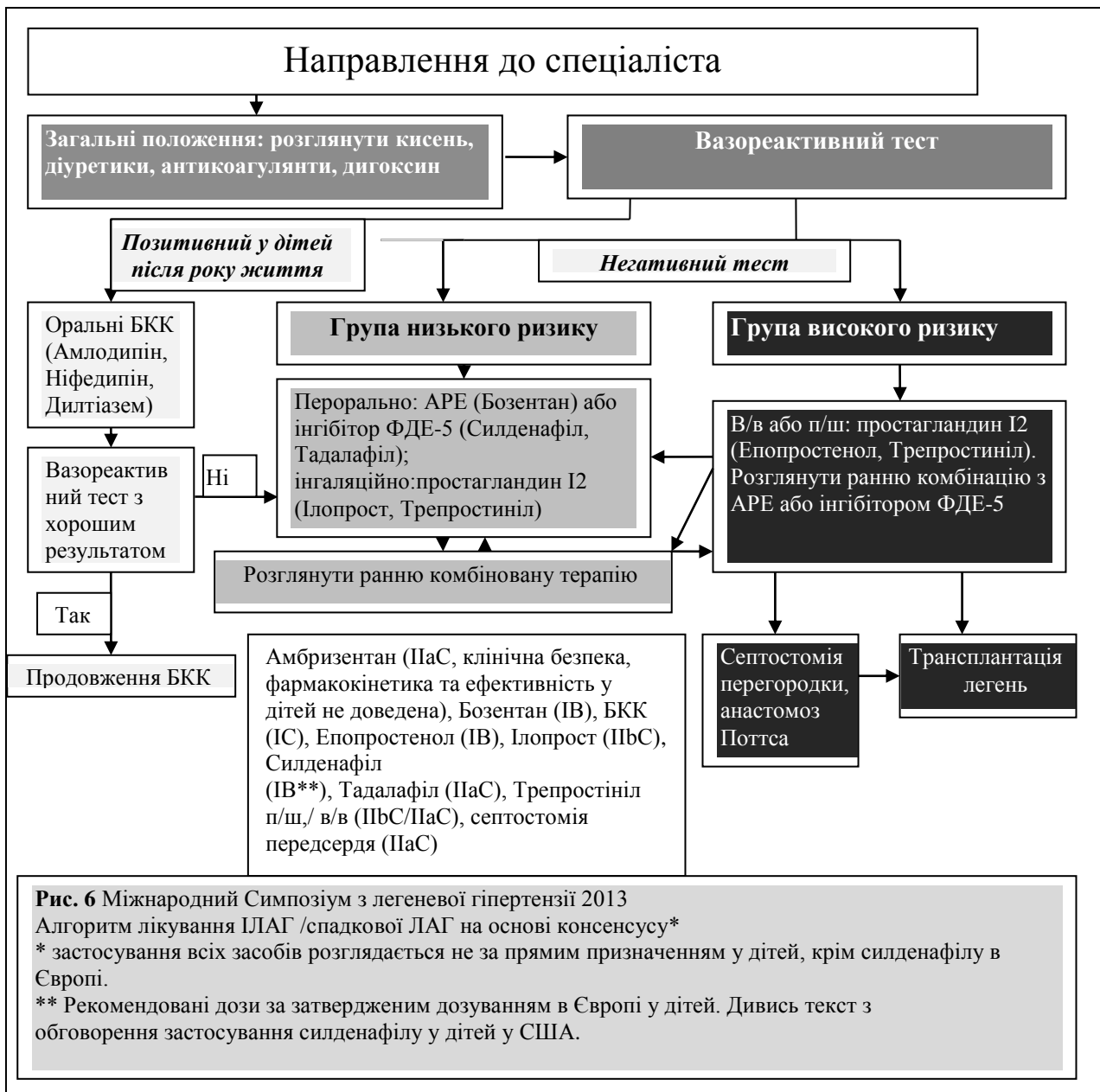
Застосування терапії діуретиками, киснем, антикоагулянтами і дігоксином слід розглядати індивідуально. У дітей після року життя з позитивним вазореактивним тестом розпочинають терапію БКК, а саме амлодипіном, ніфедипіном або дилтіаземом (табл. 28) (12,70). Оскільки БКК можуть мати негативні інотропні ефекти у дітей раннього віку, слід уникати застосування цих засобів у дітей до року. Діти, які отримують терапію БКК, повинні періодично обстежуватись на предмет стабільності їх стану, ефективності лікування та стану судин під час вазореактивного тесту, щоб мати можливість своєчасно змінити терапію. У дітей з негативною відповіддю на вазореактивний тест або у пацієнтів з невдалою або нестійкою відповіддю на БКК визначення рівня ризиків вирішує додаткову терапію.

Таблиця 28. Дозування БКК для дітей

Назва препарату	Мінімальна добова доза	Максимальна добова доза	Кратність прийомів у день
Ніфедипін	0,1-0,2 мг/кг	2-3 мг/кг/д (максимальна добова доза для дорослих – 180 мг)	3 (важливо завжди починати з мінімальної дози)
Дилтіазем	0,5 мг/кг	3-5 мг/кг (максимальна добова доза для дорослих – 360 мг)	3
Амлодипін	0,1-0,3 мг/кг/д	2,5-7,5 мг/кг (максимальна добова доза для дорослих – 10 мг)	1-2

Примітка: Адаптовано з *Pediatric Pulmonary Hypertension, Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society, 2015*

Як і у дорослих, фактори, які визначають високий ризик у дітей, включають клінічні ознаки правошлуночкової недостатності, прогресування симптомів, непритомність, ВООЗ-ФК III або IV, значно підвищений або підвищення рівня BNP, значне розширення ПШ або дисфункція і перикардальний випіт.



Додатковими параметрами гемодинаміки, які прогнозують більш високий ризик, є співвідношення СТЛА до системного артеріального тиску $> 0,75$ (16), тиск у ПП > 10 мм.рт.ст. та індекс ЛСО більше 20 од. Вуда/м² (43). У дитини з негативним вазореактивним тестом і низьким ризиком рекомендується почати пероральну монотерапію. Препаратом вибору при цьому можуть бути антагоністи рецепторів ендотеліну (бозентан [43,71-77], амбризентан [78,79]) або інгібітори ФДЕ-5 (силденафіл [80-86], тадалафіл [87,88]). Були проведені 16-ти тижневі рандомізовані (стратифікація за вагою і толерантністю до навантажень), подвійно-сліпі, плацебо-контрольовані дослідження використання силденафілу у дітей з ЛГ, які раніше не отримували лікування – STARTS-1 та STARTS-2. Огляд цих даних FDA і Європейським агентством з лікарських засобів (EMA) призвели до різних рекомендацій. Силденафіл був схвалений EMA у 2011 році (10 мг 3 рази на добу для ваги < 20 кг і 20 мг 3 рази на день при вазі > 20 кг), з попередженням уникати використання більш високих доз. У серпні 2012 року FDA випустила попередження проти (постійного) використання силденафілу у дітей (у віці від 1 до 17 років) з ЛГ. Наприкінці березня 2014 року FDA випустила пояснення щодо «попередження проти (постійного) використання силденафілу у дітей» у якому йдеться про підвищення смертності у дітей, які приймають силденафіл разом із підвищенням дозування препарату. Це попередження опубліковане з метою

попередити небезпечне підвищення дозування препарату та змінити помилкову думку про заборону використання силденафілу у дітей.

Рішення про первинну терапію силденафілом або бозентаном приймається в залежності від ендотеліального функціонального аналізу. При ендотеліальній кінцевій функції силденафіл переважає над терапією бозентаном.

Діти, які знаходяться в категорії низького ризику, потребують додавання інгаляційного простацикліну (ілопросту [10,89-91], трепростінілу [11,92]) до фонові терапії. У дітей з вищим ризиком необхідно розглянути в/в введення епопростенолу (11,12,70,90,93-96) або трепростінілу (96,97). Також збільшується досвід п/ш застосування трепростінілу (98). У дітей з погіршенням, які мають ознаки високого ризику, дуже важливий якнайшвидший розгляд трансплантації легень.

Treatment of pediatric pulmonary hypertension, Bristol Royal Hospital for Children, Bristol, UK, 2009

На даний час ведуться деякі дискусії з приводу оптимальної терапії для пацієнтів, які демонструють клінічне погіршення, незважаючи на максимальну цільову монотерапію (табл. 29). Використання комбінації методів лікування було поширено в США та Європі, але в даний час майже нема чіткого консенсусу щодо найбільш ефективних і безпечних комбінацій.¹²⁹ У Швейцарії та інших країнах комбінована терапія за участю двох або трьох препаратів, наприклад, бозентану, ілопросту і силденафілу, широко використовується, але її відносні переваги ще не з'ясовані.¹³⁰

Поєднання силденафілу з антагоністом рецепторів ендотеліну (особливо бозентаном) було нещодавно проведено в декількох інституціях та продемонструвало поліпшення гемодинамічних показників, толерантності до фізичних навантажень і покращення якості життя у пацієнтів з ЛГ або ЛГ, що не реагує на монотерапію.¹³¹⁻¹³³ Обмежені випробування лікування з бозентаном та агоністами простацикліну, такими як епопростенол або ілопрост, припускають, що це можуть бути ефективні комбінації.^{134,135}

Таблиця 29. Дозування препаратів для лікування ЛГ

Назва препарату	Шлях введення	Стартова доза	Максимальна доза
Силденафіл	Перорально	Вік менше 1 року – 0,5-1 мг/кг тричі на добу; вага більше 8 кг та менше 20 кг – 10 мг тричі на добу; вага більше 20 кг – 20 мг тричі на добу. Або педіатр може визначати індивідуальне дозування в залежності від стану пацієнта 1-4 мг/кг 3-4 рази на добу.	
Тадалафіл	Прерорально	0,5-1 мг/кг/д	40 мг (тільки для дітей старше 3 років!)
Бозентан	Перорально	Стартова доза призначається як половина лікувальної дози на 4 тижні. Лікувальні дози: Вага менше 10 кг – 2мг/кг 2 р/добу, вага 10-20 кг – 31,25 мг 2р/д, вага 20-40 кг – 62,5 мг 2р/д, вага більше 40 кг – 125 мг 2р/д	4 мг/кг двічі на добу

Амбризентан	Прерорально	Доза в діапазоні 5-10 мг на добу. У дітей молодше 5 років не застосовується.	
Ллопрост	Інгаляційно	2,5 мкг 5-9 раз на добу	5 мкг 5-9 раз на добу
Трепростиніл	Інгаляційно	1-9 вдихів (6 мкг*) кожні 6 годин (* 1 вдих=6 мкг)	5-6 вдихів кожні 2-4 години
	В/в, п/ш	1,25-2 нг/кг/хв	50-80 нг/кг/хв (крок до збільшення не більш ніж 1,25 нг/кг/хв за тиждень)
Епопростенол	В/в	1-2 нг/кг/хв	50-80 нг/кг/хв (крок до збільшення не більш ніж 1-2 нг/кг/хв за 1-2 тижні)

Примітка: Адаптовано з Pediatric Pulmonary Hypertension, Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society, 2015

**«Pulmonale Hypertonie im Kindes- und Jugendalter – Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie»
C.Apits, H.Latus, I.Nichel-Behnke, 2014**

ЛАГ-терапія при синдромі Ейзенменгера

На відміну від ЛГ пацієнти з іменованим на честь Ейзенменгера кардіоваскулярним шунтуючим феноменом рикошету при вродженій ваді серця (з право-лівого до ліво-правого шунту) мають достатньо високий прогноз тривалості життя також без специфічного медикаментозного лікування, що не рідко досягається до 5 декади. Причини для цього – багатофакторні. Ціаноз з підвищеною системною об'ємною швидкістю кровотоку серця, зниження ризику правошлуночкової недостатності шляхом уникнення екстремального суперсистемного співвідношення тиску в підлегеновому, в основному, ПШ, позитивний взаємозв'язок ПШ і ЛШ з геометричним та функціональним балансом можуть в даному випадку мати значення. В результаті цього медикаментозна терапія у пацієнтів з синдромом **Ейзенменгера обмежуються симптоматичною індивідуалізованою стратегією**. При цьому все-таки необхідно **уникати** ЛАГ-специфічних медикаментів та особливо **оральних антикоагулянтів** не критичного застосування. Тромбоцитопенія та тромбоцитопатія корелює у пацієнтів з синдромом Ейзенменгера зазвичай зворотно пропорційно зі ступенем тяжкості поліглобулії, що може призвести до посиленої кровотечі. Так як в основі реакції Ейзенменгера лежить не рухомий ЛСО, що є вищим, ніж відповідний системний опір, чисті **вазодилататори є швидше протипоказаними**, так як вони, в більшості випадків, діють більш системно-артеріально. Єдиною на даний момент речовиною, котра у пацієнтів з синдромом Ейзенменгера могла би підтверджувати значне покращення функціонального ВОЗ-класу, кардіолегеневу функціональну здатність та гемодинаміку, є **бозентан**. Також у випадку терапії за допомогою **силденафілу** виявляються в деяких обстеженнях, зрозуміло, з меншою кількістю пацієнтів, покращення якості життя, функціонального ВОЗ-класу, функціональна особливість та гемодинаміка. Спираючись на аналіз гемодинаміки та даних транспортування кисню, ефекти залежать, ймовірно, від використання кисню.

Постійна оцінка відповіді на цільову терапію, що проводиться, залишається важливою частиною довгострокової допомоги дітям з ЛГ. Майбутні клінічні випробування, призначені спеціально для дітей з ЛГ, мають важливе значення для подальшої оптимізації рекомендацій з лікування.

Катетерне втручання й оперативні терапевтичні методи

1. Передсердна балонна септостомія може розглядатися у дитини з погіршенням клінічного стану, незважаючи на оптимальну медикаментозну терапію, але ця операція повинна бути розглянута до розвитку більш пізніх стадій хвороби (99). Покази для цієї процедури у пацієнтів з групи високого ризику включають в себе високий тиск у ПП і низький серцевий викид.

Створення міжпередсердного шунта справа наліво може зменшити тиск правих відділів серця і збільшити попереднє навантаження ЛШ і серцевий викид. Крім того, це покращує системну транспортацію O_2 , незважаючи на артеріальну десатурацію O_2 , і зменшує симпатичну гіперактивність. **Рекомендованою є техніка ранжованої передсердної септостомії** балонної ділятатції, яка спричиняє еквівалентні поліпшення гемодинаміки і симптомів, а також зниження ризиків у порівнянні з оригінальною методикою з лезом (blade technique). Інші методи вважаються експериментальними.

Ретельна оцінка ризиків перед процедурою забезпечує зниження смертності. Передсердної балонної септостомії слід уникати у пацієнтів у термінальній стадії з базовим середнім тиском у ПП на рівні > 20 мм.рт.ст. і сатурацією O_2 у стані спокою $< 85\%$ на кімнатному повітрі. Пацієнти повинні отримувати оптимальну медикаментозну терапію, яка може включати підготовку у вигляді IV інотропних препаратів, до розгляду можливості передсердної балонної септостомії. Опубліковані звіти передбачають переваги у хворих, які знаходяться у IV ФК-ВООЗ з право-серцевою недостатністю, рефрактерною до медикаментозної терапії, або з важкими синкопальними симптомами. Також її можна розглядати у пацієнтів, які очікують трансплантації або коли медикаментозна терапія не доступна. Дослідження показують поліпшення у серцевому індексі та зменшення тиску ПП з поліпшенням Т6ХХ. Вплив передсердної балонної септостомії на довгострокову виживаність у РКД встановлено не було. Передсердну балонну септостомію слід розглядати як паліативну або підготовчу процедуру, яка має виконуватись тільки за допомогою центрів з досвідом роботи за цим методом.

Передсердна септостомія може розглядатися як перший етап перед трансплантацією легенів.

2. Існує альтернативне паліативне хірургічне лікування у вигляді **анастомоза Поттса** (анастомоз, що з'єднує низхідну аорту та ліву гілку легеневої артерії) для тяжкохворих дітей з супрасистемною ІЛГ (100).

Грунтуючись на спостереженні за пацієнтами з синдромом Ейзенменгера, існують подальші хірургічні або інвазивні терапевтичні можливості. Особливо при стійкості до лікування прогресії захворювання могло б бути доцільним, при виникненні запаморочень, що спостерігаються у зв'язку з недостатністю правих відділів серця при ЛАГ, проводити **підшкірну атріосептотомію**. Передбачається, що створений міжпередсерцевий право-лівий шунт як стулка високого тиску призводить до звільнення ПШ та покращення лівошлуночкового об'єму наповнення і, таким чином, покращує гемодинаміку. Але одночасно з цим підвищується ціаноз, обумовлений право-лівим шунтом. Рекомендація по проведенню атріосептостомії у пацієнтів з тяжкою, стійкою до лікування ЛАГ повинна бути визначена індивідуально, особливо приймаючи до уваги лівошлуночкову діастолічну дисфункцію та, в результаті цього, порушений діастолічний приток через мітральний клапан. Співвідношення між доцільністю та ризиком повинно бути критично та ретельно зважено.

Базуючись на синдромі Ейзенменгера внаслідок відкритої артеріальної протоки з право-лівим шунтом нещодавно була введена **постановка шунта Потта** між лівою ЛА та нисхідною аортою в якості нового методу при стійкій до лікування супрасистематичній ЛАГ. На відміну від шунта на рівні передсердя та шлуночку, гіпоксемія, що при цьому виникає, обмежується нижньою половиною тулуба. Коронарна та церебральна перфузія зберігається з високо насиченою киснем кров'ю. У випадку, якщо існують супрасистемний систолічний та діастолічний тиски в ЛА, можна запобігти правошлуночкової недостатності.

3. У дітей з супрасистемним легенево-артеріальним тиском, у яких виявляється маленька персистуюча артеріальна протока, може проводитися її **стентування** з метою запобігання

правошлуночкової недостатності, що гемодинамічно відповідає модифікованому шунту Поттса. В результаті цього може бути досягнуто «ремоделювання» в легеневій судинній системі.

4. Звужування легеневої артерії при ЛГ асоційованій з вродженими вадами серця.

Дефекти на рівні камер серця чи магістральних судин призводять до підвищення тиску та збільшення кровотоку в легневих судинах, що призводить до прогресивного ремоделювання легеневої артерії і збільшення ЛСО. Гіперволемія і хронічний спазм судин легень стимулюють аномальне збільшення м'язового слою та фіброзне потовщення інтимального слою стінки судин легень.

Хірургічне втручання при таких ВВС має бути виконано до 6-ти місячного віку дитини. Воно направлене на зменшення притоку крові до ЛА. Це, в більшості випадків, радикальна корекція вади. В тих випадках, коли радикальна корекція вади є неможливою або пов'язана з підвищеним ризиком, проводиться паліативна операція по звужуванню ЛА. Ще в 1951 році Muller і Dammann виконали цю операцію у дитини з великим ДМШП.

Якщо хірургічне втручання не було проведено до 6-ти місячного віку дитини, спостерігається збільшення ЛСО за рахунок змін в стінці судини. Чим старший вік дитини, тим більш виражені зміни і тим більш незворотної характер вони мають. Для визначення вираженості патологічних змін в судинах легень та операбельності таких пацієнтів має проводитися діагностична катетеризація з проведенням реактивних тестів та визначенням ЛСО, системного судинного опору, співвідношення системного та легеневого кровотоків. Радикальна корекція вади може бути виконана при показнику ЛСО до 6 од. Вуда/м². Якщо даний показник є більшим, то покази до хірургічного втручання викликають багато дискусій вже багато років. При показнику ЛСО більше 6 од. Вуда/м² та позитивному вазореактивному тесті може бути виконана паліативна операція, направлена на зменшення легеневого кровотоку. Це або операція по звужуванню легеневої артерії, або часткове закриття дефекту. Враховуючи те, що операція по звужуванню легеневої артерії не потребує проведення штучного кровообігу, то перевагу віддають їй.

Коментар робочої групи:

Так в ДУ «Центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» з 2003 по 2013 рік проведено більше 100 операцій по звужуванню легеневої артерії у дітей з високою легеневою гіпертензією у віці старше 6 місяців та показником ЛСО більше 6 од. Вуда/м². У всіх пацієнтів спостерігалось покращення клінічного стану та покращення гемодинамічних показників. Більша частина з них в подальшому отримала наступний етап операції. Звичайно дані хворі отримували медикаментозне лікування на доопераційному та післяопераційному етапах (93,94,95).

5. Легеневі або комбіновані серцево-легеневі трансплантації є останнім варіантом лікування пацієнтів з ЛАГ в кінцевій стадії, при яких всі решта засобів вичерпані.

ДОДАТОК 1**Методика виконання тесту 6-XX**

Тест 6-XX слід проводити в ранковий час.

Пацієнт повинен легко посідати за 3-4 години до початку тесту, не приймати кардіологічних препаратів, не палити, як мінімум, за 2 години до проби.

Для тесту 6-XX у коридорі довжиною 30 м ставляться непомітні для пацієнта розмітки через кожні 3 м дистанції.

Протягом 10 хв до тесту 6-XX пацієнт повинен спокійно посідати.

У цей час необхідно зачитати йому наступний текст:

«За 6 хвилин Вам необхідно пройти якомога більшу відстань, при цьому не можна бігти або переміщатися перебіжками. Ви будете ходити по коридору туди і назад. Якщо з'явиться задишка або слабкість, Ви можете уповільнити темп ходьби, зупинитися та відпочити. Під час відпочинку можна притулитися до стіни, потім необхідно продовжити ходьбу. Пам'ятайте, Ваша мета – пройти максимальну відстань за 6 хвилин».

Під час тесту можна йти за пацієнтом, не форсуючи темп його ходьби.

Кожні 60 сек. необхідно підбадьорювати пацієнта, промовляючи спокійним тоном фрази: «Всі добре» або «Молодець, продовжуйте».

Не можна інформувати пацієнта про пройдену дистанцію та час, що залишився.

Якщо пацієнт уповільнює ходьбу, можна нагадати про те, що він може зупинитися, відпочити, притулитися до стіни, а потім як тільки відчує, що може йти, продовжити ходьбу.

Після закінчення 6 хв слід попросити пацієнта зупинитися та не рухатися, поки не буде виміряна пройдена відстань.

Необхідно виміряти відстань з точністю до 1 м, потім запропонувати хворому присісти та спостерігати за ним, як мінімум, 10 хв. У цей час він може заповнити форму оцінки задишки за Borg G 1982. Не потрібно повідомляти пацієнту дистанцію, пройдену в кожному з тестів.

ДОДАТОК 2**Шкала оцінки задишки за Borg G, 1982**

0	відсутня	5	тяжка
0,5	дуже, дуже слабка (ледве помітна)	6, 7	дуже тяжка
1	дуже слабка	8, 9	дуже, дуже тяжка
2	слабка	10	максимальна
3	помірна		
4	більш тяжка		

Література

1. Агапитов Л.И. Лечение легочной гипертензии у детей. –Лечащий врач. 2010. –№7
2. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф., Карел Н.А. Первичная легочная гипертензия и современные подходы к ее лечению. – Международный медицинский журнал. – 2002. -№1-2. – С. 21-26.
3. Амосова К.М., Коноплева Л.Ф., Клуннік М.О, Казаков В.С. Зміни морфо-функціонального стану серця хворих на хронічну посттромбоемболічну легеневу гіпертензію із супутньою ішемічною хворобою серця та вираженою істотічною дисфункцією лівого шлуночка під впливомдовготривалого лікування інгібіторами АПФ та антагоністами кальцієвих каналів. – Ліки України. – 2001. – №7-8 (48-49). – С.48-52.
4. Багрий А.Е. Дядик А.И.Моногарова Н.Е. Вишневецкий И.И.Легочная гипертензия и хроническое легочное сердце (cor pulmonale). – Газета «Новости медицины и фармации». –кардиология (241). – 2008.- (Тематический номер). Беленков Ю. Н., Чазова Н. Е. Первичная легочная гипертензия//М.; Нолидже. – 1999. – 144 с.
5. Бураковский В.И., Бухарин В.А., Плотникова Л.Р. Легочная гипертензия при врожденных пороках сердца.// М.: Медицина. – 248 с.
6. Гаврисюк В.К., Ячник А.И. Хроническое легочное сердце. //– К. 1997. – 96с.
7. Гарбузенко Д.В. Портопульмональная гипертензия и гепатопульмональний синдром у больных циррозами печени. – Пульмонология. -2006. - №1. – С.103-107.
8. Задионченко В.С.,Погонченкова И.В., Гринева З.О. и др. Хроническое легочное сердце.// Рос. Кардиолог. Журнал. – 2003. - №4. –С. 35-46.
9. Зиньковский М.Ф. Гулая Н.М., Косякова Г.В., Довгань А.М. Легочная артериальная гипертензия.// К.: Книга плюс.- 2005.- 96с.
10. Зиньковский М.Ф Врожденные пороки сердца/Под редакцией А.Ф.Возианова.-К.:Книга-плюс, 2010. – 1200с.
11. Калачева Т.П.,Чернявская Г.М.,Белобородова Є.И. Формирование легочной гипертензии у больных циррозами печени. – Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – «4(2). – С.43-50.
12. Коноплева Л.Ф.Дифференцированное лечение легочной гипертензии и ее осложнений. Здоров'я України. –червень,2011.- с.45-47
13. Коноплева Л.Ф Тромбоемболия легочной артерии: диагностика и лечение в свете Рекомендаций Европейского общества кардиологов (2008).// – Здоров'я України. – 2009. - №14.- с.55- 58.
14. Коноплева Л.Ф. Легочная гипертензия. – Therapia. 2011. - №12. – с. 15-
15. Коноплева Л.Ф., Шишкина Н.В. Комбинированная терапия легочной артериальной гипертензии. – Consilium medicum/ - 2013. – том 7. - №2. – С. 20-25.
16. Крахмалова Е.О. Хроническая постемболическая легочная гипертензия: терапевтические аспекты. Особенности течения, диагностики и современные подходы к лечению.// Сердечная недостаточность. – 2010.- №2.- с.1-11.
17. Лакшина Н.А., Цветкова О.А., Рогова Е. Ф. Трудности постановки диагноза и современные подходы к терапии тромбоемболии мелких ветвей легочной артерии. Клиническая медицина.-2000.-Т.78.-№12.-с.51-54
18. Нетяженко В.З.Сучасні принципи діагностики та лікування тромбоемболії легеневої артерії.Мистецтво лікування.-2003.-№4.-с.47-52.
19. Рекомендації Європейського товариства кардіологів 2010 року щодо ведення дорослих із природженою вадою серця. Частина III, // Серце і судини.- 2013. - №1. – С.12-21).
- 20.Рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского респираторного общества по диагностике и лечению легочной гипертензии (новая версия 2009)
21. Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Часть 1. Классификация, патогенез, клиника, диагностика. //Артериальная гипертензия.-2009.- №2.- С.7-13
- 22.Сиренко Ю.Н. Легочная гипертензия. Часть 2 Лечение. Наблюдение. Прогноз.// Артериальная гипертензия.- 2009.-№3 – С.713
- 23.Терещенко С. Н. Место мозгового натрийуретического пептида в диагностике сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко, Е. П. Павликова, И. А. Мерай // Сердечная недостаточность. – 2003. – № 2. – С. 103–104
24. Трисветова Е.Л.Диагностика и лечение легочной гипертензии. – «Медицинские новости. -2009. - №15. – с,13-18..
- 25.Тромбоемболия легочной артерии. Новые рекомендации ESC (2008)|| Med.Rev. – v.4. –Р.56-65.
26. Фейгенбаум Х. Ехокардиография//М.: Видар. – 1999. – 496 стр. 27. Фризе Д., Штейнмюллер М., Гофрани А. ВИЧ-ассоциированная легочная гипертензияИРА? С.21.1-21.10.

27. Чазова И.Е., Миронова Н.А. Оценка продолжительности жизни больных первичной легочной гипертензией.// *Терапевтический архив* – 2005. – Т.77.- №3.- С. 43-48.
28. Шостак Н.А., Клименко А.А., Андрияшкина Д.Ю., Новиков И.В. – Митральные пороки и легочная гипертензия в практике ревматолога и терапевта РМЖ. – www.rmj.ru/articles_6412.htm
29. ACCF/ANA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians American Thoracic Society, Ins., and Pulmonary Hypertension Association. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al., ACCF/ANA. *Circulation* 2009, 119(16), 2250-94, *Am Colli Cardiol.* 2009, 53(17), 1573-619.
30. Aheam G.S., Tapson V.F., Rebeiz A., Greenfeld J. C. Electrocardiographic to define clinical status in pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension secondary to collagen vascular disease.// *Chest* 2002.- 122- P.524-527.
31. Alp S., Skrygan M., Schmidt W.E., A. Bashan. // Sildenafil improves hemodynamic parameters in COPO-an investigate of six patients.// *Pulm. Pharmacol. Ther* 2006.- V. 19(6).-386-90.
32. Barst RJ, Rich S, Widlitz A et al. Clinical efficacy of sitaxsentan, an endothelin-A receptor antagonist, in patients with pulmonary arterial hypertension.// *Chest* 2002; 121: 1860–8.
33. Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009;30:256n265.
34. Behr J et al A role for combination therapy in pulmonary arterial hypertension.. *Pneumologie.* 2005 Oct;59(10):730
35. Behr J, Ryu JH. Pulmonary hypertension in interstit lung disease. *Eur Respir J* 2008;31:1357—67.
36. Berman E.B., Barst R.J. Eisenmenger,s syndrome.// *Prodr. Cardiovas. Dis.* – 2002. – 45. – 129-138.
37. Budts W., Wert F. Провал медицины; эволюция ДМПП в синдром Эйзенменгера// *Acta Cardiol.* – 2000. – 55(4) – P.265-267.).
38. Chin K.M., Rubin L.I. Pulmonary arterial hypertension.// *J. Am. College of Card.* – 2008.- 51.- 16.- p.735-97.
39. Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D. et al. Valvular heart disease associated with fenfluramine – phenteramine. // *N.Engl. J Med.*- 1997.- 337.- P.581-588.
40. Currie P.J., Seward J.B., Chanki R. Continuous wave Doppler determination of right ventricular pressure: a simultaneous Doppler-catheterization study i127 patientes.// *J. Am. Coll. Cardiol.* -1985.- 6.- P. 750-756.
41. D.Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry.// *Ann Intern Med.* – 1991. – 115.- P.343-349
42. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, Le Pavec J, Humbert M, Simonneau G, Sitbon O **HIV**-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era **AIDS.** 2009 Sep 16.
43. Fawzy M.E., Hassan W., Stefadouros M. et al. Prevalence and fate of severe pulmonary hypertension in 559 consecutive patients with severe rheumatic mitral stenosis undergoing mitral ballon valvulotomy.// *J. Heart Valve Dis.*- 2004. – 13. – P.942-947.
44. Fishman A.P. Respiratory gases in the regulation of the pulmonary circulation.// *Physiol.Rev.* – 1961. – P.214-279.
45. Forssman W. Die Sondierung des rechten Herzens.// *Klin Wochnschr.*- 1929.- 8 – P.2085-2087.
46. Frank H. et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-inducend pulmonary hypertension.// *Chest/* - 1997.- 112.- P. 2085-2087.
47. Galie N, Brundage B, Ghofrani Audiz R, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894
48. Galie N., Ghofrani H.A., Torbicki A. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension.// *New Engl J. Med.* -2005.- 353.- P. 2148-2157.
49. Galie N., Torbicki A., Barst R et al.: the Task Forse on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. Guidelines on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension.// *Eur Heart J.*-2004.-25.- P. 2243-2278.
50. Galie N. et al. Updated Treatment Algorithm of Pulmonary Arterial Hypertension Vol. 62, No. 25, Suppl D, 2013.
52. Gan C.T., G. P. McCann, J. T. Marcus et al- NT-proBNP reflects right ventricular structure and function in pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.* – 2006. – Vol. 28, N 6. – P. 1190–1194
53. H A Ghofrani, R Wiedemann, F Rose et al Combination Therapy with Oral Sildenafil and Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension.. *Ann Intern Med.* 2002;136:515-522.

54. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Heart J.* – 2009. – Vol.30. – P.2493-2537.
55. Hertz M.L., Taylor D.O., Trulok E.P. et al. The registry of international Society for Heart and Lung Transplantation Nineteenth official report/- *J. Heart Lung Transplantation.* – 2002. – 21. – 950-970
56. Hoepfer M.M., Olschewsky H., Ghofrani H.A. et al. A comparison of the acute hemodynamic effects inhaled bitric oxide and aerosolized iloprostin pulmonary arterial hypertension// *J.Am. Coll. Cardiol.* – 2000. -35.1.- 176-182.
57. Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, Channick RN, Galie N, Boonstra A, Rubin LJ, Horn EM, Manes A, Simonneau G. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004;24:353n359
58. 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).- P.1023-1030.
59. Jachec W., Foremny A., Domal-Kwiatkowska D. Et al. Expression of TGF-BETAL AND RECEPTOR GENES (Tbeta RI, Tbeta RII and Tbeta RIII –betaglycan) in peripheral blood leucocytes in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and Eisenmenger,s syndrome.// *Int J. Mol Med.* – 2008 Jan. – 21(1).- P.99-107.
60. Kanemoto W. Electocardiogram in primary hypertension.// *Eur. J. Cardiol.* – 1980. -12. – 181-193
61. Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, Champion HC, Houston-Harris T, Zaiman A, Hassoun PM. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007;29:469n475
62. Mc Goon M., Guterman D., Steen V. Et al. Sereening, early detection and diagnosis of pulmonary arterial hypertension.// *Chest.* – 2006. – 126.- P. 143-343
63. Mc Laughlin V.V., Shiltington A., Rich S. Survival in primary pulmonary hypertension^ the impact of epoprostenol therapy. – *Circulation.*- 2002. – 106.- P. 1477-1482.
64. McMurtry I.F. et al., EndothelinB receptor deficiency potentiates ET-1 and hypoxic pulmonary vasoconstriction// *Am J. Phsiol. Lung Cell Mol Phsiol.* – 2001. -280 – P.1040-1048.)
65. Miguères M., Escamillia R., Coca F. Et al. Pulsed Doppler echocardiography in diagnosis of COPD.// *Chest.*- 1990.-98.- P.280-285.
66. Naeije R, MacNee W. Pulmonary circulation. In: Calverley P, MacNee W, Pride N, Renard S, editors. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease.* 2nd edition. London: Arnold Health Sciences, 2003:228—42.
67. Olschewski H. Et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension.// *N Engl. J/Med.*- 2002.- 347(5).- P.322-329.
68. Olschewski H, Ghofrani HA, Walmrath D et al. Inhaled prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension secondary to lung fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 600–7.
69. Olschewski H., Hoepfer M.M., Borst M.M., Ewert R. et al. Diagnosis and Therapy of Chronic Pulmonary Hypertension. *Pneumologie.* – 2006.-60. – 749-771.
70. Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, Rutsch M, et al. Long-term treatment with sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2007;30:922n927
71. Rich S, Kaufmann E, Levy PS. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Eng J Med* 1992;327: 76n81.
72. Opitz C.F., Wensel R., Winkler J. Et al. Clinical efficacy and survival with first-line inhaled iloprost therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension.// *Eur Heart J.* – 2005. – 26.- P.1895-902.
73. 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 – P.1214-1219.
74. Rich S.(ed.) Primary pulmonary hypertension. Executive summary from Word symposium - Primary pulmonary hypertension.- 1998. Evian (France)WHO 38. Rich S., Kaufmann E., Levy P.S. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension.// *N.Engl. J.Med.*/ -1992. – 327.- P.76-81.
75. Rich S., Seiditz M., Dodin E. et al. The short-term effects of digoxin in right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998; 114:787—792.
76. Simonneau G., Galie N., Rubin., et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2004, 43, (12 Suppl S):5S-12S.
77. Simonnean G. Et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension// *J.Am. Coll. Cardiol.*- 2013. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25_S).
78. Sitbon O., Humbert M., Jais X. et al.// Long-term response calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension.// *Circulation.*-2005.- V. 11.-3105-3111.

79. 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. – P.780-788.
80. Snow V., Qaseem A., Barry P. et al. and the Joint American Academy of Family Physicians/American College of Physicians Panel on Deep Venous Thrombosis/Pulmonary Embolism. Management of Venous Thromboembolism: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2007; 146 (3): 204-210.
81. Stoika S.C. et al. Трансплантация сердца и легких при синдроме Эйзенменгера: ранние и долгосрочные результаты// *Ann. Thorac Surg.* – 2000.-72-91/
82. Swan H.I., Ganz W., Forrester J. et al. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon – tipped catheter. // *N Engl J.* – 1970. -283(9).- P. 447-451.
83. Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal* 2008; 29 (18): 2276-2315
84. Trembath R.C., Thomson J.R., Machado R.D. et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic teleangiectasia.// *N. Engl. J. Med.* – 2001.-345(5). – P.325.
85. Trulock E.P., Christie J.D., Edwards L.B. et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation : twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report. – 2007.// *Heart Lung Transplant.* – 2007.- 26.- P.782-795.
86. Zarate N.S., Синдром Эйзенменгера. Достижения в патобиологии и лечении//*Arch.Cardiolog.Mex.* - 2002.- 72- S.207-11.
87. Zuber J., Calmy A., Evison J. et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection improved haemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin.infect.Dis.*2004. – 38 – 1178-85.
88. Vongpatanasin W., Brickner M.E., Hillis L.D., Lange R.A. The Eisenmenger syndrome in adults// *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol.128. – P.745-755.
89. Wadell T.K., Kenndy et al. Heart –lung or lung transplantation for Eisenmenger syndrome//*J. Heart Lung Transplant.* – 2003. – 21(7). – P. 731-7..
90. Wiedemann R Ghofrani H.A., Weissmann N. [et al.] Atrial natriuretic peptide in severe primary and nonprimary pulmonary hypertension: response to iloprost inhalation // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 38, N 4. – P. 1130–1136.
91. Wilkens H, Guth A, König J et al Effect of inhaled iloprost plus oral sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension.. *Circulation.* 2001 Sep 11;104(11):1218-22.
92. Wood P. Pulmonary hypertension. «*Mod. Conc. Cardio. Dis*». -1959.- v.28.- P.513.
93. ALLAN GOLDBLATT, WILLIAM F. BERNHARD, ALEXANDER S. NADAS at al. Pulmonary Artery Banding indications and Results in Infants and Children. // *Circulation.* – 1965. – Vol. XXXII. – P.172-184.
94. Antonio Augusto Lopes, Robyn J. Barst, Sheila Glennis Haworth at al. Repair of congenital heart disease with associated pulmonary hypertension in children: what are the minimal investigative procedures? Consensus statement from the Congenital Heart Disease and Pediatric Task Forces, Pulmonary Vascular Research Institute (PVRI) // *Pulmonary Circulation.* – 2014. - Vol.4, Number 2. – P. 330-340.
95. Hui-Li Gan, Jian-Qun Zhang, Qi-Wen Zhou at al. Patients with Congenital Systemic-to-Pulmonary Shunts and Increased Pulmonary Vascular Resistance: What Predicts Postoperative Survival? // *PLoS One.* – 2014. – 9 (1) – P. 1-6.
96. «Pulmonale Hypertonie im Kindes- und Jugendalter - Neue Aspekte zur Diagnostik und Therapie» C.Apits, H.Latus, I.Nichel-Behnke, 2014
97. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European society of cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) and the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur Respir J.* – 2015. – Vol. Oct;46. – P.903-975.