

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

КАФЕДРА КАРДИОЛОГИИ И РЕВМАТОЛОГИИ

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Учебно-методическое пособие

Минск БелМАПО
2017

УДК 616.131-008.331.1(075.9)

ББК 54.10я73

Л 38

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования
протокол № 9 от 20.12. 2016г.

Авторы:

к.м.н., доц. кафедры кардиологии и ревматологии *Казаков С.А.*,
д.м.н., зав. кафедрой кардиологии и ревматологии проф. *Пристром А.М.*,
д.м.н., профессор кардиологии и ревматологии проф. *Кундер Е. В.*,
д.м.н., профессор кардиологии и ревматологии проф. *Тябут Т. Д.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Борис А. М.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Буглова А. Е.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Михно М. М.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Пырочкин А. В.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Рачок С. М.*,
к.м.н., доцент кафедры кардиологии и ревматологии, доц. *Руцкая Т. А.*,
к.м.н., ст. преподаватель кафедры кардиологии и ревматологии *Руденко Е. В.*,
к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и ревматологии *Маслинская Л. Н.*

Рецензенты:

кафедра пропедевтики внутренних болезней БГМУ,
заведующая лабораторией хронической сердечной недостаточности
РНПЦ «Кардиология», к.м.н. Курлянская Е. К.

Л 38

Легочная артериальная гипертензия: учеб.-метод. пособие /
С. А. Казаков, А.М. Пристром, [и др.]. – Минск.: БелМАПО, 2017. – 60 с.
ISBN 978-985-584-103-7

В учебно-методическом пособии, написанном по материалам рекомендаций Европейского общества кардиологов и Американской ассоциации сердца, ряда публикаций американских и российских авторов, рассмотрены вопросы диагностики и дифференциальной диагностики синдрома легочной артериальной гипертензии. Даны рекомендации по стратификации риска у пациентов, описан клинический протокол диагностики, обсуждены вопросы по тактике медикаментозного и инвазивного лечения.

Пособие предназначено для кардиологов, ревматологов, терапевтов, врачей общей практики, реаниматологов, врачей-инфекционистов, гастроэнтерологов, студентов медицинских университетов.

УДК 616.131-008.331.1(075.9)

ББК 54.10я73

ISBN 978-985-584-103-7

© Казаков С. А., Пристром А.М., [и др.], 2017
© Оформление БелМАПО, 2017

Легочная артериальная гипертензия

Легочная артериальная гипертензия — группа заболеваний, характеризующиеся прогрессирующим повышением лёгочного сосудистого сопротивления, что ведёт к правожелудочковой недостаточности и преждевременной смерти. Синдром впервые выявлен в 1891 году доктором Эрнстом фон Ромбергом [1]. Она характеризуется повышением среднего легочного артериального давления ≥ 25 мм Hg в покое или при физической нагрузке ≥ 30 мм Hg при катетеризации правых отделов сердца [2].

Легочная артериальная гипертензия распространена у 15 пациентов на 1000000 населения. Среди всех случаев легочной артериальной гипертензии первичная (идиопатическая) встречается в 39,2%, семейная легочная гипертензия только у 3,9%, врожденные заболевания сердца, с ассоциированной легочной артериальной гипертензией, это еще - 11,3%. Синдром легочной артериальной гипертензии при заболеваниях соединительной ткани (преимущественно системном склерозе) обнаруживается у 11,3%, пациентов с портальной гипертензией – 10,4%, при применении анорексигенных лекарственных средств – 9,5%, при ВИЧ-инфекции – 6,2% случаев [3].

Представлены ниже потенциально предрасполагающие или способствующие развитию легочной гипертензии факторы или состояние. Взаимосвязи, выявленные в нескольких однонаправленных наблюдениях, включая крупное контролируемое или эпидемиологическое исследование с однозначным результатом характеризуются как определённые. По отношению развития легочной артериальной гипертензии к ним относятся фармакологические препараты (группы селективного ингибитора обратного захвата серотонина, а также Fenfluramine, Dexfenfluramine, Benfluogex) и рапсовое масло. В результате проведенных нескольких однонаправленных исследований (в том числе крупных серий наблюдений и исследований), когда при этом не было установлено влияние факторов как причины заболевания, характеризуются как очень вероятные взаимосвязи. В эту группу включены препараты химиотерапии, кокаин, фенилпропаноламин, интерферон α - и β -, амфетамин-подобные субстанции. Взаимосвязи, установленные на основании мнений экспертов, регистрах или в сериях случаев названы вероятными. Здесь представлены амфетамины, метамфетамины, L-триптофан. Маловероятные взаимосвязи основываются на предполагаемых факторах риска, связь которых с легочной артериальной гипертензией не была установлена в контролируемых исследованиях [1]. В этой группе были локализованы оральные контрацептивы, эстрогены и дым сигарет [2].

При влиянии факторов риска и генетической предрасположенности к легочной артериальной гипертензии происходит повреждение сосудов легких. Установлено, что гетерозиготные мутации BMPR2 составляют до 75% случаев семейной легочной артериальной гипертензии и до 25% случаев спорадической легочной артериальной гипертензии [2]. Выявленными основными элементами патофизиологических изменений считаются эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов и пролиферация гладкомышечных кле-

ток. При активности эндотелиальной дисфункции, происходящей под контролем тромбоцитов, выявляется гиперпродукция оксида азота, эндотелина, простагландинов. По мере прогрессирования воспаления, в сосудистой стенке начинают преобладать процессы пролиферации гладкомышечных клеток, регулирующее значение при этом имеет также и местная функция тромбоцитов. При этом вовлечение новых полей легочной ткани в процесс, обуславливающий формирование легочной артериальной гипертензии, характеризуется феноменами дисфункции крупных сосудов легких, окклюзией и тромбозами. Появление дыхательной и циркуляторной гипоксии активизирует вновь описанные выше патологические элементы, приводя к прогрессированию поражения легких с формированием повышенного легочного артериального давления. Морфологическими маркерами легочной артериопатии являются фиброз интимы, гипертрофия меди сосудов, пролиферация адвентиции и облитерация мелких сосудов. Это приводит к ремоделированию миокарда и появлению хронической правожелудочковой недостаточности, нарастание которой приводит к сокращению сроков жизни пациента. Это определяет клиническую целесообразность проведения обследования пациентов.

Различные заболевания по-разному влияют на повышение давление в легочном сосудистом русле. Хроническая обструктивная болезнь легких и ассоциированная легочная артериальная гипертензия создают изменения в показателях давления в артериях легких. При этом давления заклинивания легочных капилляров составляет менее 15 мм Hg. Смешанный механизм реализуется при изменениях в капиллярах легких. Заболевания левых отделов сердца: компрессия легочной вены, миксома предсердия, болезни митрального клапана, кардиомиопатии (дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия, ишемическая кардиомиопатия), болезни аортального клапана формируют легочную артериальную гипертензию опосредовано. При давлении заклинивания легочных капилляров более 15 мм Hg формируется посткапиллярная легочная гипертензия. При этом повышается давление в легочной вене, левом предсердии и левом желудочке. Указанные материалы суммированы в европейских рекомендациях 2015 года [2] и в таблице 1 приложения.

Идентификация и характеристика симптомов проводится по следующему алгоритму. Врач задает последовательно комплекс вопросов: 1. Когда это началось? 2. Насколько это тяжело в своих клинических проявлениях? 3. Где локализованы проявления в Вашем теле? 4. Что облегчает и что ухудшает Ваше состояние? 5. Бывало ли это с Вами ранее? 6. Характеристика симптоматики при проведении курса терапии и при госпитализации: Изменились ли симптомы в чем-либо после госпитализации? Какие изменения вызвала проводимая терапия?

Симптоматология легочной артериальной гипертензии представлена комплексом ее проявлений: одышка при нагрузке, сонливость, усталость, боль в груди, обморок при нагрузке, периферические отеки, анорексия, боль в животе (увеличения печени), кашель, кровохарканье, дисфония (как результат компрессии рекуррентного гортанного нерва). При объективном обследо-

вании возможно расширение границы сердца вправо при выраженной дилатации правых отделов. При аускультации обнаруживается дополнительная симптоматика в виде III сердечного тона, акцент II тона на легочной артерией, систолического шума при функциональной трикуспидальной регургитации и диастолический шум Грехэма-Стила при функциональной регургитации клапанов легочных вен.

Прогноз течения легочной артериальной гипертензии определяется степенью функциональной недостаточности по критериям ВОЗ. При ФК I пациенты с легочной артериальной гипертензией не имеют ограничений по физической активности. Обычная активность не приводит к одышке, утомляемости, боль в груди, пресинкопальным состояниям. Физическое состояние при ФК II характеризуется легкими ограничениями физической активности, ощущением комфорта в покое, обычная физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость, боль в груди, пресинкопальные состояния. Пациенты с ФК III характеризуются ограничениями физической активности, при этом меньшая, чем обычно, физическая активность вызывает чрезмерную одышку, утомляемость, боль в груди, пресинкопальные состояния. При ФК IV пациенты не могут переносить физическую нагрузку без симптомов, имеются признаки недостаточности правых отделов сердца. Одышка и/или утомляемость могут присутствовать у пациентов в покое, дискомфорт усиливается при осуществлении физической активности [4]. При I-II ФК дожитие составляет до 5 лет; при III ФК – 2,5 года, при IV ФК – 0,5 года [5].

При рентгенологическом обследовании органов грудной клетки выявляется вовлечение легочной артерии в патологический процесс, опосредованный сосудистой гипертензией. Это выступающий над тенью левого желудочка сегмент легочной артерии и широкая и «обрезанная» легочная артерия справа. При электрокардиографии обнаруживаются признаки «перегрузки» правых отделов сердца, SIQIII-тип изменений желудочкового комплекса, неполная или полная блокада правой ножки пучка Гиса, отрицательный зубец T в V1-V6.

Сонографических симптомов изменения правых отделов сердца при легочной артериальной гипертензии множество: увеличение правых отделов сердца, гипертрофия правого желудочка, D-образная конфигурация левого желудочка, снижение или отсутствие предсердной волны легочного клапана, среднесистолическое закрытие клапана легочной артерии, изменение показателя скорость/градиент давления по трикуспидальной регургитации, изменение времени выброса правого желудочка, изменение фракции выброса правого желудочка по длинной оси, систолической экскурсии кольца трикуспидального клапана, возможно наличие неспецифического выпота в полости перикарда [6]. В европейских клинических рекомендациях 2015 года представлен инструмент оценки легочной артериальной гипертензии на основании вероятностных критериев [2], отраженный в таблице 2 приложения. Высоко достоверные ЭХО-кардиографические симптомы суммированы в таблице 3 приложения, которые рекомендуются европейским обществом

кардиологов для оценки у пациентов с легочной артериальной гипертензией [2]. Дополнительные обследования связаны с верификацией причинности формирования легочной артериальной гипертензии. Поиск системного заболевания соединительной ткани может потребовать исследования антител к ДНК, ревматологического фактора, СОЭ; гастроэнтерологическая патология может быть представлена хроническим гепатитом, при котором целесообразно типирование антител к вирусу и его антигена; аналогично проводится обследование на ВИЧ (антитела и иммуноблоттинг); хроническое использование кокаина выявляется по его содержанию в организме.

Оценка выраженности артериальной гипертензии и выбор терапии проводится на основании катетеризации правых отделов сердца и проведения вазореактивного теста. Катетеризация правых отделов – инвазивный метод исследования сосудистого русла легких. Она осуществляется с помощью флотационно-баллонного катетера Swan-Ganz. В дальнейшем катетер соединяют с прикроватным монитором, имеющим соответствующий порт. Катетер устанавливают при ряде клинических состояний, требующих мониторинга гемодинамики: при дифференциальном диагнозе шока (кардиогенный, гиповолемический, септический), отеке легких (кардиогенный/некардиогенный), перикардиальной тампонаде, интракардиальном шунте, мониторинге легочной гипертензии, при лимфогенном распространении опухоли и жировой эмболии, мониторинге при инфаркте миокарда и хронической сердечной недостаточности, оценки эффективности вазопрессорной/инотропной поддержки, мониторинге объема циркулирующей крови (кровотечение, сепсис, острая почечная недостаточность), выборе оптимальной поддержки режима РЕЕР (положительного давления в конце выдоха) при искусственной вентиляции легких. Обсуждаемая проблема легочной артериальной гипертензии является лишь одним пунктом из этого диагностического списка.

При установке катетера, с целью мониторинга гемодинамики в легких при легочной артериальной гипертензии, требуемое время составляет 120 минут. Проводник катетера устанавливают в правой внутренней яремной вене или левой подключичной, его головка ориентируется наружу (*ex-vivo*) в теле больного. Катетер проникает через интрадьюсер в вену, баллон при этом не раздувают до попадания в правое предсердие. По достижении правого предсердия (20 см), баллон раздувают для профилактики повреждения. Быстро продвигают баллон вперед в правый желудочек (30 см), легочную артерию (40 см) и до определения давления заклинивания легочных капилляров (50 см) внутрь от порта интрадьюсера.

По мониторируемым показателям возможно контролировать положение катетера в камерах сердца и сосудах. При нахождении катетера в правом предсердии давление составляет 0-6 мм Нг, O_2 содержание = 15%, O_2 сатурация = 75%. К факторам, повышающим давление в правом предсердии относятся: инфаркт правого желудочка, легочная гипертензия, стеноз легочной артерии, шунты в сердце со сбросом слева направо, болезни трикуспидального клапана, насосную недостаточность камер левой половины сердца.

При попадании катетера в правый желудочек показатели давления варьируют в зависимости от фазы сердечного цикла: систола (17-30 мм Hg) и диастола (0-6 мм Hg), O_2 содержание = 15%, O_2 сатурация = 75%. Недостаточность правого желудочка, легочная гипертензия, стеноз легочной артерии, тромбоэмболия легочной артерии, кардиомиопатия, тампонада сердца, констриктивные изменения в повышают давление в правом желудочке.

В дальнейшем катетер продвигают в легочную артерию. Здесь систолическое давление составит 15-30 мм Hg, диастолическое давление соответственно - 5-13 мм Hg, сохраняются на прежних цифрах содержание O_2 15%, O_2 сатурация 75%. При продвижении вперед катетера происходит заклинивание сосуда головкой катетера, при этом давление в заблокированном нижележащем сосудистом русле и катетере уравнивается. При дыхательной функции легких меняется не только давление в сосуде, но и показатели газового обмена. Давление заклинивания в легочных капиллярах составляет 6-12 мм Hg, O_2 содержание в легочных венах 20%, O_2 сатурация в легочных венах 98%. Повышают показатели давления заклинивания легочных капилляров в минимальной степени режим искусственной вентиляции легких, недостаточность левого желудочка, тампонада сердца, аортальная недостаточность, митральная регургитация. К осложнениям катетеризации относятся тромбоз сосудов, аритмия, перфорация легочной артерии.

Показания для катетеризации легочной артерии при легочной артериальной гипертензии [2] суммированы в Европейских рекомендациях по пунктам. Приводятся в приложении 4. Выявленные показатели давления при легочной артериальной гипертензии следует классифицировать по степени тяжести. Для здорового человека характерны значения 12-16 мм Hg, незначительная степень гипертензии при показателях давления в легочной артерии 20-30 мм Hg, повышение давления до 31-40 мм Hg характеризует умеренную, а более 40 мм Hg – выраженную легочную гипертензию.

Вазореактивный тест – фармакологическая проба, модулирующая легочное артериальное давление. Для его проведения рекомендованы три препарата. Их использование представлено в таблице приложения 5 [2]. Тестирование вазореактивности показано только в экспертных центрах (I C). Выполнение тестирования вазореактивности рекомендуется у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией при приеме анорексигенных препаратов и легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках. При этом используются препараты, используемыми для обнаружения изменения у пациентов показателей легочной артериальной гипертензии, которых можно лечить с высокими дозами блокаторами кальциевых каналов (I C). Положительный ответ при тестировании вазореактивности определяется как уменьшение среднего давления в легочной артерии 10 и более мм Hg, чтобы достичь абсолютное значение среднего давления в легочной артерии 40 и менее мм Hg с увеличением или без изменения сердечного выброса (I C). Для выполнения тестирования вазореактивности рекомендуется использовать оксид азота (I C), в качестве альтернативы возможно использовать эпопростенол внутривенно (I C),

аденозин (IIaC), ингалирование илопроста (IIbC). Не рекомендуется использование блокаторов кальциевых каналов орально или при внутривенном введении для тестирования острой вазореактивности (III C). Тестирование вазореактивности выполняется, чтобы выявить пациентов, которые могут безопасно лечиться большими дозами блокаторов кальциевых каналов, не рекомендуется пациентам с ЛАГ другого происхождения, чем идиопатическая легочная артериальная гипертензия, легочной артериальной гипертензии при врожденных пороках сердца и связанной с использованием анорексигенных препаратов. Использование не рекомендуется у пациентов с легочной артериальной гипертензией в группах 2, 3, 4 и 5 по классификации (III C) [2].

Алгоритм клинической диагностики легочной артериальной гипертензии [2, 7] представляет собой пошаговую реализацию комплексного обследования пациента, в зависимости от распространенности заболеваний, ассоциированных с этим синдромом. Если на основании анамнеза, влияния факторов риска и установленного заболевания, физического обследования, рентгенографического исследования легких и электрокардиографических данных нет оснований предполагать легочную артериальную гипертензию, то дальнейшее исследование предполагается нецелесообразным. В случае выявления признаков этого синдрома следует выполнить сонографическое исследование сердца с измерением систолического давления в правом желудочке, оценить увеличение правого предсердия и правого желудочка, выявить дисфункцию правого желудочка.

Наиболее распространенной причиной гипертензии являются заболевания левых отделов сердца, выявляемые по сонографии сердца. В этом случае следует установить систолическую и диастолическую функцию левого желудочка, оценить клапанную дисфункцию, при этом следует оценить необходимость хирургического лечения и необходимое для этого дообследование. При врожденных пороках сердца следует выполнить сонографию сердца с контрастированием для выявления патологической морфологии сердца, оценить кардиохирургическую коррекцию шунта; оценку медикаментозного лечения легочной артериальной гипертензии.

В случае подозрения на системные заболевания соединительной ткани или ВИЧ провести соответствующую серологическую диагностику. При верификации заболеваний этих групп следует использовать соответствующее лечение основного заболевания. При подозрении на хроническую тромбоэмболию легочной артерии следует выполнить вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию, ангиографию сосудов легких для верификации этого патологического состояния. При диагностике заболеваний паренхимы легких следует оценить сатурацию артериальной крови пациента и выполнить тест функции внешнего дыхания. Это позволит расширить поиск за счет дифференциального диагноза при гипоксемии из-за ночного апноэ. Возможно дообследование для выявления других причин, назначение медикаментозного лечения, кислородотерапии, искусственной вентиляции легких в режиме РЕЕР (положительного давления в конце выдоха).

Далее следует оценить функциональный класс хронической сердечной недостаточности по 6-минутному тесту. Оценка функции проводится независимо от причины легочной артериальной гипертензии: выявление базальных показателей, прогноз по прогрессии /ответ на лечение по повторным оценкам. В случае расстройства гемодинамики проводится измерение давления в правом желудочке и легочной артерии, оценка транспульмонального градиента, насосной функции сердца, жесткости легочных сосудов, сатурации O₂, ответа на вазодилататоры. Показано проведение семейного генетического тестирования.

Современная диагностическая стратегия суммирована из рекомендаций Европейского общества кардиологов [2]. При выявлении нарушений в показателях вентиляционно-перфузионного сканирования или признаков дисфункции показано направление в специализированный центр для специального обследования. В случае невозможности обнаружения, после дообследования, следующих данных: среднего легочного артериального давления 25 и более мм Hg, давление заклинивания легочных капилляров 15 и менее мм Hg, легочное сосудистое сопротивление более 3 Ед по Wood, - следует учитывать другие причины к выявленной клинической картине. ЭХО-кардиография рекомендуется как неинвазивный диагностический тест первой линии исследования в случае подозрения на легочную артериальную гипертензию (I C). Вентиляционно-перфузионное или перфузионное сканирование легкого рекомендуется у пациентов с неуточненной легочной артериальной гипертензией, чтобы исключить хроническую тромбоэмболию легочной артерии (I C). Контрастная КТ-ангиография легочной артерии рекомендуется в обследовании пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (I C). Рутинное биохимическое, гематологическое, иммунологическое обследование, тестирование на ВИЧ и функциональные тесты щитовидной железы рекомендуются всем пациентам с легочной артериальной гипертензией, чтобы идентифицировать конкретное связанное с ней состояние (I C). Для скрининга портальной гипертензии рекомендуется УЗИ брюшной полости (I C). В начальной стадии контроля пациентов с легочной артериальной гипертензией рекомендуется исследование функции легких методом оценки диффузионной способности легких (I C). Компьютерная томография высокого разрешения должна быть использована у всех больных с легочной артериальной гипертензией (IIa C). Легочная ангиография должна использоваться в исследовании пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (IIa C). Открытая или торакоскопическая биопсия легкого не рекомендуется пациентам с легочной артериальной гипертензией (III C).

Классификация легочной артериальной гипертензии объединяет различные заболевания по совокупному общему синдрому (Приложение 6). Это несколько групп патологических состояний: 1. идиопатическая и наследственная легочная артериальная гипертензия, индуцированная токсинами и лекарственными средствами, ассоциированная с различными заболеваниями, персистирующая легочная артериальная гипертензия новорожденных, с веноокклюзирующим заболеванием; 2. легочная гипертензия вследствие заболе-

ваний левых отделов сердца; 3. легочная гипертензия вследствие легочных заболеваний и/или гипоксии; 4. хроническая тромбоэмболическая артериальная гипертензия; 5. легочная гипертензия с невыясненными и/или многофакторными механизмами.

Важным элементом оценки прогноза является выявление рисков связанных с прогрессированием легочной артериальной гипертензии. Низкий риск смерти в течение 1 года составляет менее 5 %, средний риск 5-10%, высокий более 10% [2]. При этом оценивается наличие и прогрессирование симптомов, наличие синкопальных состояний, функциональные классы по ВОЗ, результаты теста 6-минутной ходьбы, кардиопульмонального нагрузочного теста по результатам мониторинга, NT-proBNP и BNP плазмы, показатели визуализации по ЭХО-кардиограмме и показатели гемодинамики. Таблица стратификации является диагностическим инструментом, рекомендованным Европейским кардиологическим обществом к использованию в 2015 году (Приложение 7).

Легочная артериальная гипертензия склонна к прогрессирующему клиническому течению. Это определяет целесообразность кратного мониторинга состояния здоровья пациента. Целесообразно тестировать показатели, определяющие симптоматику синдрома в начале диагностики, каждые 3-6, 6-12 месяцев, а также в случае клинического улучшения и через 3-6 месяцев после изменения характера лечения (Приложение 8).

При проведении теста 6-минутной ходьбы следует воспользоваться таблицей протокола проведения теста (Приложение 9). Цель выполнения теста состоит в объективизации выявления функциональной физической активности до и после вмешательства, для проведения объективного измерения изменений, характеризующихся повышении /уменьшении проходимой дистанции за установленный временной период.

Абсолютные противопоказания к проведению теста следующие: 1. Нестабильная прогрессирующая стенокардия в течение периода предшествовавшего месяца; 2. Инфаркт миокарда в течение предшествовавшего месяца. Имеются относительные противопоказания: 1. Частота сердечных сокращений в покое более 120 в минуту; 2. Систолическое артериальное давление более, чем 180 мм Hg; 3. Диастолическое артериальное давление более чем 100 мм Hg. Пациенты с проявлениями стабильной стенокардии должны обследоваться после использования антиангинальных препаратов и нитраты для неотложной помощи должны быть всегда доступными.

Место проведения теста должно отвечать следующим условиям: 1. Тест должен проводиться в помещении вдоль по длинному, плоскому, ровному коридору с твердым покрытием; 2. Место для ходьбы должно быть длиной 30 метров; 3. Длина коридора должна быть пронумерована через каждые 3 метра; 4. Маркировка с поворотом вокруг точек для сознания круга в 60 метров.

Набор оборудования для проведения теста 6-минутной ходьбы включает таймер или секундомер, механический счетчик кругов дистанции; конусы для маркировки конечных точек разворота на дистанции; стул; источник

кислорода; сфигмоманометр; телефон; автоматический электронный дефибриллятор.

Подготовка пациента состоит в следующем: пациенты должны быть одеты в комфортную одежду и удобную обувь; использовать комфортный тип ходьбы при тестировании; обычный режим медикаментозной терапии должен быть продолжен; легкий прием пищи возможен при раннем утреннем или раннем послеполуденном времени тестирования; используйте обычные средства помощи при ходьбе при проведении теста; пациент не должен выполнять тяжелую физическую нагрузку в течение 2 часов до начала теста.

Протокол исследования должен проводиться с соблюдением ряда условий. При проведении теста активность не должна быть «разогревающей». Пациент должен посидеть для отдыха как минимум 10 минут до проведения теста. Должна выполняться стартовая и базовая часть теста 6-минутной ходьбы. Дополнительным тестом может быть проведение пульс-оксиметрии, но при ее использовании аппарат должен иметь низкий вес, батарейное питание и надежно крепиться через ремень или петлю – не держаться пациентом руками. Следует отражать одышку и усталость по шкале Borg до проведения теста.

Инструкции для пациента состоят в следующем: «Для объективизации показателей теста следует идти как можно дальше за 6 минут проводимого теста. Вы будете идти вперед и возвращаться по этому размеченному для ходьбы коридору. Шесть минут - это длительный период для ходьбы. Вам следует проявить себя. У вас может сбиться дыхание или Вы обессилите. У Вас есть возможность замедлить темп ходьбы, остановиться или отдохнуть при необходимости. Вы можете опереться на стену при отдыхе, но продолжить ходьбу при физической возможности. Вы будете ходить вперед и возвращаться вокруг установленных сигнальных конусов. Вам следует, повернув вокруг конуса, продолжить движение обратно по размеченному пути без промедления. Теперь я собираюсь Вам это показать. Пожалуйста посмотрите проходимый путь без сомнений. [Инструктору следует продемонстрировать выполнение одного круга самостоятельно. Следует пройти и быстро повернуться вокруг конуса.] «Вы готовы повторить это? Я собираюсь использовать этот счетчик для учета кругов, которые Вы пройдете от этой стартовой линии. Помните, что следует пройти как можно дальше за эти 6 минут, но не следует бежать или передвигаться в припрыжку. Начнем сейчас, или когда Вы будете готовы».

Положение пациента - на стартовой линии. Запустить работу таймера как только пациент начал ходьбу. Нельзя идти вместе с пациентом. Наблюдайте пациента во время движения. Используйте ровный и четкий тон голоса, когда произносите стандартные фразы поддержки пациента. Нажимайте на счетчик кругов дистанции каждый раз, когда пациент переходит стартовую черту на новый круг.

Если пациент останавливается во время ходьбы и нуждается в отдыхе, говорите: «Если Вам необходимо, то опирайтесь на стену, а затем продолжайте движение, как только Вы сможете снова двигаться». Не останавливай-

те таймер на это время. Если пациент остановился до окончания 6-минут и отказывается продолжить (или Вы решили, что он не сможет больше продолжать движение в течение 6 минут), поставьте стул возле пациента, чтобы он мог сесть, прекратить нагрузку 6-минутной ходьбой и отметить расстояние по прохождению теста, время остановки и причину досрочного прекращения теста.

Далее приводим список стандартных фраз, по мере проведения теста их следует использовать своевременно. После окончания первой минут можно его инструктировать: «Вы идете хорошо. У Вас есть еще 5 минут для ходьбы». На следующей минуте теста говорите: «Совершаете хорошую работу. У Вас еще 4 минуты для ходьбы». По окончании третьей минуты говорите: «Вы все делаете хорошо. Половина пути уже пройдена». Когда таймер показывает оставшиеся две минуты следует сказать: «Совершаете хорошую работу. У Вас осталось только 2 минуты». При показателях таймера 1 минута Вы говорите пациенту: «Вы все делаете хорошо. У Вас осталась одна минута». При 15 секундах, оставшихся на табло таймера, следует сказать: «Спустя момент я собираюсь сказать Вам остановиться. Когда я это сделаю, остановитесь на том месте, где Вы оказались. Я подойду к Вам». Когда таймер подаст сигнал, следует сказать «Стоп!».

Подойдите к пациенту. Рекомендуется взять стул, если он выглядит уставшим. Следует отметить точку в которой он остановился и измерить расстояние лентой. Следует оценить одышку после ходьбы по шкале Borg и степень утомления, спросить: «Что, если что-нибудь имело место, мешало Вам идти быстрее?». В случае использования пульс-оксиметра, запишите показатели частоты пульса и сатурации SpO₂, а затем снимите сенсор. Запишите число кругов и оформите таблицу протокола теста 6-минутной ходьбы. Поздравьте пациента с хорошим результатом и предложите выпить воды [Приложение 10].

Рекомендаций Европейского общества кардиологов представили комплексную стратегию функционального диагностического тестирования [2]. У стабильных пациентов рекомендуется выполнять регулярные последующие оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы каждые 3-6 месяцев (I C). Рекомендуется, в качестве адекватного ответа на лечение пациентов с легочной артериальной гипертензией, рассматривать достижение /поддержание профиля низкого риска (I C). Достижение / поддержание профиля промежуточного риска следует рассматривать как недостаточный ответ на лечение для большинства пациентов с легочной артериальной гипертензией (IIaC).

В материалах Европейского общества кардиологов представлены общие рекомендации по ведению пациентов. Рекомендуется психологическая поддержка пациентов с легочной артериальной гипертензией (I C). Показана иммунизация против гриппа и пневмококковой инфекции пациентов с легочной артериальной гипертензией (I C). Рекомендуется, чтобы пациентки избегали беременности (I C). Физические тренировки с тренером следует рекомендовать у физически ослабленных пациентов при медикаментозной тера-

пии (IIa B). Применение кислородотерапии в полете на самолете следует рекомендовать для пациентов в ВОЗ-ФК III и IV, и имеющие постоянно в артериальной крови давление кислорода 8 кПа (60 мм рт.ст.) (IIa C). При плановой хирургии, когда только возможно, следует отдать предпочтение эпидуральной анестезии перед общим наркозом (IIaC). Для пациентов с легочной артериальной гипертензией не рекомендуется чрезмерная физическая активность, которая приводит к тревожным симптомам (III C) [2].

Фармакологическая терапия легочной артериальной гипертензии включает использование антикоагулянтов, сердечных гликозидов и диуретиков; специфическая терапия представлена использованием блокаторов кальциевых каналов, аналогов простациклина, ингибиторов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимулятор растворимой гуанилатциклазы (риоцигуат). При этом использование поддерживающей терапии представлено сведениями ограниченной доказательной базы. Пероральные антикоагулянты могут использоваться при идиопатической и хронической тромбоэмболической легочной артериальной гипертензии, а также при длительном назначении аналогов простациклина при внутривенном использовании. Следует оценивать отношение риск/польза при назначении оральных антикоагулянтов. Рекомендуемые значения МНО при использовании варфарина составляют в Европе 2.0-3.0. Использование диуретиков проводится под контролем мониторинга функции почек, показателей водно-электролитного обмена. Препаратами выбора являются фуросемид (суточная доза 20–120 мг), этакриновая кислота (50–100 мг/24 часа), торасемид (5–10 мг/24 часа), при их возможной комбинации с антагонистом альдостероновых рецепторов. При правожелудочковой недостаточности в сочетании с фибрилляцией/трепетанием предсердий возможно использовать дигоксин для регуляции частоты сердечного ритма сердца.

Перед началом выбора препарата для лечения на основе принципов патофизиологической терапии, специфической терапии легочной артериальной гипертензии, следует выполнить вазореактивный тест. Вследствие риска развития правожелудочковой недостаточности, синкопального состояния или гипотензии, а также эффективности не во всех группах пациентов с легочной артериальной гипертензии назначение блокаторов кальциевых каналов проводится только после проведения этого теста. Начинать лечение следует с низких доз, увеличивая их постепенно до максимально переносимой. Для нифедипина она составляет 120–240 мг/ 24 часа, а дилтиазема 240–720 мг/24 часа и амлодипина до 20 мг/24 часа соответственно. Препаратами выбора при развитии тахикардии является дилтиазем, при сопутствующей брадикардии – нифедипин, амлодипин. Появление побочных эффектов (гипотония, отеки ног) ограничивает возможность приращение дозы этих лекарственных средств.

Группа аналогов простациклина представлена эпопростенолом, трепростенилом и илопростом. Внедрение эпопростенола позволило повысить пятилетнюю выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией с 34 до 67%. Лекарственная непереносимость и нарушение функциониро-

вания средства доставки – катетера и помпы, ограничивают его использование, средняя максимальная переносимая доза которого составляет 20–40 нг/кг/мин. Побочные эффекты могут проявляться следующей симптоматикой: головная боль, боль в челюсти, диарея, тошнота, миалгии, артралгии, тромбоцитопения. Улучшение результатов клинического применения этой фармакологической группы связано со снижением побочных эффектов при использовании трепростенила в сравнении с эпопростенолом. Четырехлетняя выживаемость при терапии трепростенилом составила 72%. Илопрост вводится через специализированный небулайзер до 9 процедур в сутки по 10-15 минут каждая. Двухлетняя выживаемость при лечении препаратом составила 87%. Препараты этой фармакологической группы рассматриваются как средство выбора при идиопатической легочной артериальной гипертензии.

Препараты группы антагонистов рецепторов эндотелина – бозентан и амбрисентан – улучшают функциональный класс, замедляют прогрессирование по функциональному классу, улучшают прогноз по летальности от идиопатической легочной артериальной гипертензии. При использовании бозентана требуется тестирование функции печени (до начала лечения, в дальнейшем ежемесячно) и показателя гемоглобина (до начала лечения, спустя месяц и каждые 3 месяца в дальнейшем), хорионический гонадотропин (до начала лечения и ежемесячно в дальнейшем). Клиническое использование и сравнение эффекта бозентана и эпопростенола позволило выявить показатели двухлетней выживаемости 91% и 84% соответственно. Бозентан показал свою эффективность в группах пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, врожденными пороками сердца, ВИЧ, а также при хронической тромбоэмболии легочной артерии. Амбрисентан проявляет гепатотоксичность менее, чем в 1% случаев. Это связано с малым количеством лекарственных взаимодействий этого препарата.

Препараты группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа оказывают многофакторное сосудистое действие через обмен оксида азота, антиоксидантные и антипролиферативные эффекты. При сравнении однолетней выживаемости при лечении силденафилом, эпопростенолом, бозентаном и трепростенилом показатели были сравнимы по значениям: 75,2 %, 78,4 %, 77,8 % и 76,1 % соответственно. Ограничение дозы в 60 мг/24 часа связано с появлением побочных реакций - головная боль, нарушения зрения, покраснение кожи. Максимальный клинический эффект отмечен при приеме 80 мг/24 часа. При этом следует учитывать влияние препарата на показатели артериального давления вследствие комбинации клинических эффектов с нитратами и альфа-адреноблокаторами [8].

Отсутствие клинического ответа на препараты группы ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (низкий уровень оксида азота, нарушение чувствительности растворимой гуанилатциклазы к оксиду азота, приводящее к меньшей продукции циклического гуанозанмонофосфата). Современное решение этой клинической проблемы состоит в назначении стимулятора растворимой гуанилатциклазы (риоцигуата) [9].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов рекомендована к широкому использованию комплексная терапевтическая программа [2]. У пациентов с легочной артериальной гипертензией и с признаками недостаточности функции правого желудочка и задержки жидкости рекомендуются мочегонные препараты (I C). Непрерывная долгосрочная кислородотерапия рекомендуется в пациентов с легочной артериальной гипертензией, когда давление кислорода в артериальной крови приближается 8 кПа (60 мм рт.ст.) (I C). Оральные антикоагулянты можно рассматривать для лечения у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией в связи с использованием анорексигенных препаратов и легочной артериальной гипертензией в связи с врожденными пороками сердца (IIb C), повышенном риске тромбоэмболии (фибрилляция предсердий, тяжелая недостаточность левых отделов сердца). Может быть рассмотрена коррекция анемии и / или статуса железа у пациентов страдающих легочной артериальной гипертензией (IIb C). Высокие дозы блокаторов кальциевых каналов рекомендуются у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией в связи с использованием анорексигенных препаратов и легочной артериальной гипертензией в связи с врожденными пороками сердца, отреагировавшими на острое тестирование вазореактивности (I C).

Последующее проспективное повторное исследование с полной переоценкой после 3-4 месяцев терапии рекомендуется у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией в связи с использованием анорексигенных препаратов и легочной артериальной гипертензией в связи с врожденными пороками сердца, использующие лечение высокими дозами блокаторов кальциевых каналов (I C).

Продолжение использования высоких доз блокаторов кальциевых каналов рекомендуется у больных с идиопатической легочной артериальной гипертензией, легочной артериальной гипертензией в связи с использованием анорексигенных препаратов и легочной артериальной гипертензией в связи с врожденными пороками сердца в группе пациентов с ВОЗ-ФК I или II с выраженным улучшением (близко к нормализации) гемодинамики (I C). Иницирование терапии легочной артериальной гипертензии препаратами, имеющими патогенетически значимые эффекты рекомендуется пациентам в ВОЗ-ФК III или IV или тем, у кого не отмечено улучшение гемодинамики (близко к нормализации) после применения высоких доз блокаторов кальциевых каналов (I C) [2].

Использование ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина-2, бета-блокаторов и ивабрадина не рекомендуется у пациентов с легочной артериальной гипертензией, если только не требуется лечение сопутствующих заболеваний (артериальной гипертензии, ишемической болезни или левожелудочковой сердечной недостаточности) (III C). Высокие дозы блокаторов кальциевых каналов не показаны у пациентов без исследования вазореактивности или без ответа на лечение,

если стандартные дозы назначают по другим показаниям (например, Феномен Рейно) (III C) [2].

Зарубежный опыт лечения легочной артериальной гипертензии иллюстрирует использование групп препаратов для патогенетического лечения, разрешенных в ряде стран для клинического использования. Регуляция сосудистого тонуса осуществляется рядом биологически активных молекул. Вовлечение в этот механизм эндотелина и его рецепторов позволило применять группу антагонистов рецепторов эндотелина для уменьшения влияния на вазоконстрикцию и пролиферацию. Дериваты простаглицина, как и сам простаглицин, влияют на выработку циклического аденозинмонофосфата, вызывая вазодилатацию и антипролиферацию в сосудистой стенке. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа приводят к изменению обмена циклического гуанозинмонофосфата, при этом экзогенный оксид азота оказывает вазодилатирующий и антипролиферативный эффекты в сосудах. Современные клинические рекомендации допускают старт медикаментозной терапии с использованием нескольких лекарственных средств, минуя ступень монотерапии.

Пациенту с подтвержденной в специализированном центре легочной артериальной гипертензией проводятся общие измерения по оценке функционального класса и назначается поддерживающая терапия. Проводится острый вазореактивный тест только при идиопатической легочной артериальной гипертензии, семейной легочной артериальной гипертензии, легочной артериальной гипертензии индуцированной приемом лекарственных средств, на основании положительных результатов которого проводится терапия блокаторами кальциевых каналов. При отрицательном тесте у пациентов с низким или промежуточным риском (ВОЗ-ФК II и III) проводится монотерапия или комбинированная терапия, при неадекватном ответе рассматриваются показания для трансплантации легких. У пациентов высокого риска (ВОЗ-ФК IV) инициальная комбинированная терапия включает внутривенное использование аналогов простаглицина, с последующим рассмотрением трансплантации легких. Неадекватный клинический ответ предусматривает использование двойной или тройной комбинированной терапии, при неадекватном клиническом ответе на которую рассматривается возможность трансплантации легких.

Монотерапия блокаторами кальциевых каналов [2] показана при ВОЗ-ФК II и III (I C). Антагонисты рецепторов эндотелина используются при функциональной недостаточности ВОЗ-ФК II амбризентан (I A), бозентан (I A); ВОЗ-ФК III амбризентан (I A), бозентан (I A); ВОЗ-ФК IV амбризентан (IIb C), бозентан (IIb C). Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа используются при ВОЗ-ФК II силденафил (I A), тадалафил (I B), варденафил (IIb B); ВОЗ-ФК III силденафил (I A), тадалафил (I B), варденафил (IIb B); ВОЗ-ФК IV силденафил (IIb C), тадалафил (IIb C), варденафил (IIb C). Стимуляторы гуанилатциклазы представлены в терапии риоцигуатом [при ВОЗ-ФК II (I B), при ВОЗ-ФК III (I B), при ВОЗ-ФК IV (IIb C)]. Аналоги простаглицина представлены следующей группой препаратов. Эпопростенол при внутривенном использовании показан для лечения ВОЗ-ФК III (I A), при ВОЗ-ФК IV (I A).

Иллопрост ингаляционно применяется при ВОЗ-ФК III (I B), при (IIb C) и внутривенно при ВОЗ-ФК III (IIa C), при ВОЗ-ФК IV (IIb C). Трепростинил при ВОЗ-ФК III: подкожно (I B), ингаляционно (I B), внутривенно (IIa C), орально (IIb B); и при ВОЗ-ФК IV подкожно (IIb C), ингаляционно (IIb C), внутривенно (IIb C). Берапрост при ВОЗ-ФК III (IIb B). Агонист рецепторов простациклина селексипаг орально (I B) при ВОЗ-ФК II и ВОЗ-ФК III. Материалы по эффективности и безопасности трепростинила и силденафила представлены в приложении 11 и приложении 12.

Комбинированное использование препаратов разных групп, суммировано в Европейских рекомендациях по ведению пациентов с легочной артериальной гипертензией. Амбризентан с тадалафилом показан при легочной артериальной гипертензии ВОЗ-ФК I (I B), ВОЗ-ФК III (I B), ВОЗ-ФК IV (IIb C). При ВОЗ-ФК III и ВОЗ-ФК IV возможны комбинации бозентан+силденафил+эпопростенол внутривенно и бозентан+эпопростенол внутривенно (IIa C), а также другие антагонисты рецепторов эндотелина или ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа + трепростинил подкожно или другие рецепторы эндотелина или ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа + другие аналоги простациклина внутривенно (II b C) [2].

Комбинированная терапия пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (I группа) представлена следующими препаратами. Мацитентан добавляется к силденафилу, риоцигуат добавляется к бозентану, селексипаг добавляется к антагонисту рецепторов эндотелина и/или ингибитору фосфодиэстеразы 5 типа при ВОЗ-ФК II (I B), ВОЗ-ФК III (I B), ВОЗ-ФК IV (IIa C). Силденафил присоединяется к лечению эпопростенолом при ВОЗ-ФК III (I B), ВОЗ-ФК IV (IIa B). Существуют и другие комбинации. Подробно этот вопрос изложен в самих Европейских рекомендациях по лечению легочной артериальной гипертензии [2]. При их выборе следует опираться на показатели ВОЗ-ФК и возможность комбинации с другими лекарственными средствами.

При использовании нескольких лекарственных средств для лечения легочной артериальной гипертензии следует учитывать лекарственные взаимодействия. Силденафил при использовании с нитратами, никорандилом, молсидомином вызывает гипотензию, комбинация препаратов противопоказана. Тадалафил вместе с нитратами и никорандилом, риоцигуат вместе с нитратами и никорандилом из-за аналогичного эффекта противопоказаны. Риоцигуат вместе с силденафиллом противопоказан из-за тяжелого побочного эффекта – гипотензии. При использовании ряда лекарственных средств в сочетаниях следует обращаться к таблице их взаимодействия Европейского руководства по лечению пациентов с легочной артериальной гипертензией [2].

В материалах руководства Европейского общества кардиологов [2] рассмотрены хирургические методы лечения пациентов. При ВОЗ-ФК IV (I C) показана госпитализация в центр, оказывающий помощь пациентам с легочной артериальной гипертензией при частоте сердечных сокращений 110 и более в минуту, низком систолическом артериальном давлении (менее 90 мм Hg), низком диурезе и росте показателя лактата крови не по причине ко-

морбидных состояний. Инотропная поддержка рекомендована при развитии гипотензии у больных с ВОЗ-ФК III (I C), ВОЗ-ФК IV (I C). Трансплантация легких рекомендуется вскоре после выявления неадекватного клинического ответа на максимально возможную медикаментозную терапию при ВОЗ-ФК III (I C), ВОЗ-ФК IV (I C). При доступности предсердной септостомии рекомендуется ее выполнение после выявления неадекватного клинического ответа на максимально возможную медикаментозную терапию при ВОЗ-ФК III (IIb C), ВОЗ-ФК IV (IIb C).

Септостомия показана при неадекватном ответе на лекарственную терапию: отсутствие эффекта на медикаментозную терапию; клинические осложнения при отсутствии эскалации терапии; отсутствие терапевтической альтернативы или невозможность использования подходящую медикаментозную терапию; в качестве переходного «моста» к трансплантации. Противопоказания к терапии следующие: давление в левом предсердии более 20 мм Hg и/или давление в левом предсердии более 18 мм Hg; сатурация SaO₂ менее 90% при комнатной температуре; тяжелая декомпенсированная правожелудочковая недостаточность; постоянная инотропная или респираторная поддержка; конечная стадия заболевания. Операция проводится в условиях специализированного центра по хирургической коррекции легочной артериальной гипертензии. Подготовка пациента включает улучшение сердечной функции и регуляцию артериального давления. Производится коррекция метаболических и гематологических нарушений (анемия, тромбоцитопения). В течение самой процедуры предсердной септостомии проводится мониторинг (сатурация SaO₂ более 85% при процедуре не менее 10% от исходного значения при проведении процедуры) и поддержка оксигенации кислородом; используются легкие седативные препараты, постоянный мониторинг артериального давления. По завершении процедуры показатели сатурации кислорода более 90%, рекомендована трансфузионная поддержка [10].

Трансплантация сердца и легких проводится пациентам с легочной артериальной гипертензией при недостаточности кровообращения (NYHA) ФК III или IV, показателях среднего давления в правом предсердии более 10 мм Hg; среднего давления в легочной артерии более 50 мм Hg; показателя сердечного индекса более 2.5 л/мин * м²; неэффективности консервативной терапии и при быстром прогрессировании заболевания. Оценка хирургического риска проводится по клиническим рекомендациям 2014 года [11].

Ассоциированные с легочной артериальной гипертензией заболевания

Пороки сердца с гемодинамически значимыми шунтами крови следует выявлять на основании клинического алгоритма проведения дифференциального диагноза при поиске легочной артериальной гипертензии. Патогенетическим компонентом формирования синдрома являются врожденные кардиальные шунты. Выделено четыре группы патологических состояний, определяющих формирование гипертензии: А. Синдром Эйзенменгера; В. Легочная артериальная гипертензия связанная с системным легочным шунтированием; С. Легочная артериальная гипертензия в случаях с маленькими дефектами; D. Легочная артериальная гипертензия после корректирующей кардиохирургических вмешательств.

Синдром Эйзенменгера – это поражение сосудов легких вследствие лево-правого сброса, затем переменного и наконец право-левого сброса из-за легочной гипертензии при дефекте межпредсердной перегородки, дефекте межжелудочковой перегородки, открытом боталловом протоке [12]. К факторам, ускоряющим развитие синдрома Эйзенменгера отнесены предсердный и желудочковый септальный дефект, проходимый артериальный проток, атрио-вентрикулярный септальный дефект, артериальная ствол, атриопульмональное окно, одножелудочковое сердце, правая транспозиция крупных сосудов сердца, хирургически выполненная аорто-пульмональная связь. Клинические симптомы разделены на несколько групп: общий и локальный цианоз создает шунт крови справа налево; сформировавшийся малый сердечный выброс определяет признаки застойной сердечной недостаточности – экспираторная одышка, усталость, синкопе, ортопноэ, периферические отеки; повышенная вязкость проявляется неврологическими симптомами; к другим признакам относят артралгию, подагру, ренальную дисфункцию [13]. При объективном обследовании обращают на себя внимание цианоз, одышка, слабость; аускультация выявляет уменьшение и расщепление II тона, обнаружение систолического шума над трикуспидальным клапаном и легочной артерией. При анализе ЭКГ обнаруживаются признаки перегрузки правых отделов сердца, а позднее - их гипертрофия. Визуализация камер сердца проводится ЭХО-КГ, а также с помощью КТ и МРТ, ангиографии – вентрикулографии.

Ведение пациентов с врожденным пороком сердца, осложненным легочной артериальной гипертензией, разработана как комплексная программа в материалах руководства Европейского общества кардиологов [2]. В группе педиатрических больных рекомендуется для диагностики и определение специфической этиологии использовать диагностический алгоритм легочной гипертензии (I C). У педиатрических больных с легочной гипертензией рекомендуется использовать терапевтический алгоритм по легочной артериальной гипертензии (I C). Комбинированная терапия должна использоваться у педиатрических больных с легочной гипертензией (IIa C). Следует учитывать специфические педиатрические определения риска (IIa C). У пациентов с синдромом Эйзенменгера Бозентан рекомендуется при ВОЗ-ФК III (I B).

Другие антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и простаноиды следует использовать в больных с синдромом Эйзенменгера (IIaC). В отсутствие значительного кровохарканья, лечение оральным антикоагулянтом может рассматриваться у пациентов с тромбозом или легочной гипертензией и признаками сердечной недостаточности (IIb C). Использование дополнительной кислородотерапии следует рассматривать в тех случаях, в которых оно производит последовательно увеличение артериального насыщения по кислороду и снижает симптомы (IIa C). Если присутствуют симптомы гипервязкости, кровопускание с изоволюмическим восполнением следует рассматривать, как правило, когда гематокрит достигает 65% (IIa C). Использование дополнительного лечения железом может рассматриваться у пациентов с низким уровнем ферритина в плазме (IIb C). Комбинации лекарственной терапии могут быть рассмотрены в пациентов с синдромом Эйзенменгера (IIb C). Использование блокаторов кальциевых каналов не рекомендуется у пациентов с синдромом Эйзенменгера (III C).

Системный склероз – заболевание, основе которого лежит прогрессирующий и необратимый процесс избыточного образования внеклеточного матрикса (коллагена), приводящий к диффузному уплотнению кожи и внутренних органов. При внешнем осмотре пациента обращают на себя внимание проявления синдрома Рейно, отек кистей, сосиско-подобные пальцы и кистеобразный рот. Для установления диагноза используется классификационные критерии ACR/EULAR, которые были предложены в 2013 году [14]. Заболевание диагностируется при установлении по сумме 9 баллов. Утолщение кожи пальцев обеих рук, распространяющееся выше пястнофаланговых суставов (достаточный критерий) – имеет вес 9 баллов. Утолщение кожи пальцев (только наибольший балл) при возможных вариантах признака (отек пальцев – 2 балла; склеродактилия (дистальнее пястнофаланговых суставов, но проксимальнее проксимальных межфаланговых суставов) – 4 балла. Дигитальная ишемия (только наибольший балл): язвочки – 2 балла, рубчики – 3 балла. Телеангиэктазия имеет условный вес - 2 балла, капилляроскопические изменения - 2 балла, легочная артериальная гипертензия или интерстициальное поражение легких – 2 балла, феномен Рейно – 3 балла, специфические аутоантитела (анти-Scl-70, антицентромерные антитела, РНКполимераза III) – 3 балла соответственно.

Лечение системного склероза реализуется по нескольким направлениям: «болезнь-модифицирующая» терапия и коррекция органных поражений. Первая группа представлена иммунодепрессантами, сосудистыми (вазодилататоры и простаноиды) и антифиброзными средствами. В зависимости от преобладающей патологии внутренних органов выбор препаратов достаточно широк. При лечении гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни используется омепразол, избыточный рост микрофлоры кишечника требует комплексной терапии с использованием антибиотиков; при поражении почек применяется нефропротекция ингибиторами АПФ; при симптомах миозита используется метотрексат, преднизолон; фиброзирующий альвеолит требует назначения преднизолона и циклофосфана; при легочной гипертензии – рассмот-

реть возможные варианты терапии из таблиц Европейского руководства (монотерапия, комбинированная терапия). При лечении синдрома легочной артериальной гипертензии у больных системным склерозом следует учитывать следующие ключевые положения руководства Европейского общества кардиологов [2]. У пациентов с легочной артериальной гипертензией, связанной с заболеваниями соединительной ткани, рекомендуется тот же самый алгоритм лечения, как пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (I C). ЭХО-кардиография в покое рекомендуется в качестве скринингового теста у бессимптомных пациентов с системными заболеваниями соединительной ткани, а затем проводится ежегодный скрининг по ЭХО-кардиографии, тестам оценки диффузионной способности легких и показателям биомаркеров (I C). Катетеризация правых отделов сердца рекомендуется во всех случаях при подозрении на легочную артериальную гипертензию, связанную с системными заболеваниями соединительной ткани (I C). Оральные антикоагулянты можно рекомендовать к использованию на индивидуальной основе, в присутствии тромбофилической предрасположенности (IIb C).

Портальная артериальная гипертензия – синдром повышения давления в системе портальных сосудов печени, который наблюдается при циррозе печени. К ранним клиническим признакам относится структурное изменение строения печеночной долики по данным прижизненной биопсии, в дальнейшем формируется варикозное расширение вен пищевода, позднее специфическая сосудистая сеть - «голова медузы». Нарушение белковой продукции приводит к асциту и лабораторным признакам гипопротеинемии. Позднее, после желудочно-кишечного кровотечения, появляется печеночная энцефалопатия, определяющая прогноз по дожитию пациентов. При установлении класса тяжести цирроза печени следует использовать таблицу из приложения (Приложение 14).

Выделено несколько уровней формирования портальной гипертензии, связанной с прогрессированием соответствующей патологии. Прегепатический уровень представлен тромбозом селезеночной вены, тромбозом портальной вены, а также перипортальными венозными коллатеральными при хронической окклюзии портальных вен. На гепатическом уровне патология представлена фокальной нодулярной гиперплазией, врожденным фиброзом печени, поликистозом печени, идиопатическим гипервитаминозом А, интоксикацией мономерами винилхлорида, мышьяка, сульфата меди, саркоидозом, туберкулезом, первичным билиарным циррозом печени, шистосомозом, амилоидозом, мастоцитозом, болезнью Рандю-Ослера, поражением печени при болезнях системы крови, жировым гепатозом при беременности, тяжелым течением вирусного гепатита, активной фазой хронического гепатита, гепатоцеллюлярной карциномой, неалкогольным циррозом печени, острым алкогольным гепатитом и алкогольным циррозом печени, вено-окклюзирующим заболеванием. Постгепатический уровень формирования гипертензии представлен синдромом Бадда-Киари, констриктивным перикардитом, болезнями трикуспидального клапана. Проведения дифференциального диагноза основ-

ной патологии требует опыта консультативной работы в большой клинической больнице, где представлены соответствующие профильные отделения, либо участия врачей-консультантов соответствующего профиля.

Исследование давления в нижней полой вене проводится в современных условиях с помощью косвенной сонографической методики. Повышение давления в нижней полой вене более 12 мм Hg имеет диагностическое значение. По мере роста давления в сосудистой системе происходит расширение вен пищевода и желудка, сосудов околопупочной вены, дилатация абдоминальной вены, коллатералей геморроидальных вен. За счет портальной гипертензии происходит формирование легочной артериальной гипертензии, отражающейся в показателях ЭХО-кардиограммы и значениях мониторинга при катетеризации сосудов (средняя легочная артериальная гипертензия более 25 мм Hg, давление заклинивания легочных капилляров менее 15 мм Hg).

Рекомендации по ведению пациентов с легочной артериальной гипертензией, ассоциированной с портальной гипертензией, представлены в Европейских рекомендациях [2]. Оценка признаков легочной гипертензии по ЭХО-кардиограмме рекомендуется у симптоматических пациентов с заболеваниями печени или портальной гипертензией и всех кандидатов для трансплантации печени (I B). Рекомендуется, чтобы пациенты, имеющие легочную артериальную гипертензию, связанную с портальной гипертензией, были прикреплены к центрам с опытом в управлении обоими условиями (I B). Рекомендуемый алгоритм лечения больных с другими формами легочной артериальной гипертензии следует применять у пациентов с легочной артериальной гипертензией, связанной с портальной гипертензией, с учетом серьезности болезни печени (I B). Антикоагулянты не рекомендуются у пациентов с легочной гипертензией, связанной с портальной гипертензией (III C). Трансплантация печени может рассматриваться у отдельных пациентов, хорошо отвечающих на терапию легочной артериальной гипертензии (IIb C).

ВИЧ – особо опасное вирусное заболевание с длительным периодом инкубации, подавлением клеточного иммунитета, развитием вторичных инфекций и опухолевых поражений, приводящее к гибели пациента. Поражение вирусом иммунной системы приводит к формированию типичных вторичных системных поражений легких, желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Поражение легких характеризуется клинически пневмонией тяжелого клинического течения. Комплексное обследование при пневмонии включает в себя клиническое врачебное обследование пациента с оценкой объективной симптоматики пневмонического синдрома и признаков дыхательной недостаточности, рентгенографическое исследование органов грудной клетки или другие виды визуализации воспалительного процесса в паренхиме легких, тестирование кислотно-основного состояния, исследование мокроты на возбудителя, получение материалов с помощью фиброbronхоскопии для верификации возбудителя, как метод диагностики в ряде центров используется открытая биопсия легкого. Типичным для пневмоцистной пневмонии является диффузное повреждение легких с признаками

дыхательной недостаточности. Выбор терапии осуществляется консилиумом с участием инфекциониста, пульмонолога, клинического фармаколога и кардиолога, участие последнего - при выявленной легочной артериальной гипертензии.

Ведение пациентов с ВИЧ и легочной артериальной гипертензией рекомендуется в материалах клинического руководства по диагностике и лечению [2]. У пациентов с легочной артериальной гипертензией, связанной с ВИЧ-инфекцией, тот же самый алгоритм используется для лечения пациентов, что и при легочной артериальной гипертензии, принимая во внимание сопутствующие заболевания и лекарственные взаимодействия (IIa C). Не рекомендуется ЭХО-кардиографический скрининг у бессимптомных пациентов с ВИЧ, чтобы обнаружить легочную гипертензию (III C). Антикоагулянты не рекомендуются из-за отсутствия данных относительно сведений по эффективности: отношение рисков (III C).

Вено-окклюзирующее заболевание легких. Этиология заболевания неизвестна. При проведении аутопсии вено-окклюзирующее заболевание легких выявляется у 6% больных с первичной легочной артериальной гипертензией. Мужчины и женщины поражаются одинаково часто. Патология встречается наиболее часто в 30-летнем возрасте (описаны случаи от 8 недель до 70 лет). Для пациентов с вено-окклюзирующим заболеванием легких характерен двухлетний прогноз по выживаемости. Предполагаемая этиология обсуждается с оценкой следующих факторов: иммунный (при системном склерозе); инфекционный (цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, вирус кори, ВИЧ); генетический (ассоциирован с BMPR2 мутацией); влияние токсинов (Bleomycine, Mitomycine, Camrustine); радиационный (после облучения лимфомы Ходжкина); расстройства коагуляции (ассоциировано с применением оральных контрацептивов). Однако, ни одна из теорий патогенеза до сих не является общепризнанной. При микроскопическом исследовании обнаруживается в венозном сосуде гипертрофия мышечного слоя меди и утолщение интимы [15].

Диагностический алгоритм заболевания представляет комплекс мероприятий. Выполнение визуализации легких при рентгенографическом исследовании, компьютерной томографии, селективной легочной ангиографии, вентиляционно-перфузионном сканировании, а также функциональные исследования катетеризации камер сердца, бронхоскопии и открытой легочной биопсии, сопровождающейся высоким риском при высоких значениях легочной артериальной гипертензии. Сочетанное использование клинических данных, физического обследования, бронхоскопии и рентгенологических данных рекомендуется для диагностики легочной вено-окклюзирующей болезни и легочного капиллярного гемангиоматоза (I C). Идентифицировать биаллельные мутации EIF2AK4 рекомендуется, чтобы подтвердить диагноз наследственной вено-окклюзирующей болезни легких без гистологического подтверждения (I B). Как только установлен диагноз вено-окклюзирующей болезни легких осуществляется направление пациентов в центр трансплантации для оценки (I C). Пациенты с вено-окклюзирующей болезни легких должны

наблюдаться только в центрах с большим опытом работы по легочной артериальной гипертензии в связи с риском развития отека легких после начала терапии легочной артериальной гипертензии (IIa C) [2].

Заболевания левых отделов сердца ассоциированы с системной легочной артериальной гипертензией. Поражение патологическим процессом митрального и артериального клапана приводит к формированию синдрома гипертензии. К клиническим признакам, подтверждающим легочную артериальную гипертензию при дисфункции левого желудочка по данным ЭХО-кардиографии отнесены следующие клинические (возраст более 65 лет, повышенное систолическое и повышенное пульсовое артериальное давление, ожирение, метаболический синдром, артериальная гипертензия, ИБС, сахарный диабет, фибрилляция предсердий) и сонографические (увеличение левого предсердия, концентрическое ремоделирование левого желудочка при относительной толщине стенки 0.45, гипертрофия левого желудочка, признаки повышенного давления наполнения левого желудочка) признаки. Дальнейшее обследование пациента включает в себя обнаружение симптоматического ответа на диуретик, чрезмерное увеличение артериального давления после физической нагрузки, последующая переоценка результатов легочной радиологии при хронической сердечной недостаточности [16].

В материалах Европейского руководства по легочной артериальной гипертензии подход к ведению пациентов состоит в следующем [2]. Оптимизация лечения основного заболевания рекомендуется прежде, чем рассматривать оценку легочной гипертензии вследствие заболевания левых отделов сердца (то есть лечения структурной болезни сердца) (I C). Рекомендуется определить другие причины легочной гипертензии (хроническую обструктивную болезнь легких, апноэ сна синдром, тромбоэмболию легочной артерии, хроническую тромбоэмболию легочной артерии), и лечить их при необходимости, прежде, чем рассматривать оценку легочной гипертензии ассоциированной с заболеванием левых отделов сердца (I C). Рекомендуется выполнять инвазивное исследование легочной гипертензии у больных при оптимизированной оценке их объемного статуса (I C). Пациентов с легочной гипертензией, вследствие заболевания левых отделов сердца и тяжелой прекапиллярной составляющей, с высоким диастолическим градиентом давления и / или высокой легочной сосудистой резистентностью, следует направить в экспертный центр по легочной гипертензии для полной диагностической оценки и индивидуального решения по лечению (IIa C). Важность и роль тестирования вазореактивности не установлена при легочной гипертензии вследствие заболевания левых отделов сердца, за исключением пациентов которые являются кандидатами для трансплантации сердца и / или имплантации устройства помощи функционирования левого желудочка (III C). Использование утвержденных методов лечения легочной артериальной гипертензии не рекомендуется при легочной гипертензии вследствие заболевания левых отделов сердца (III C).

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся существенными

внелегочными проявлениями, способными дополнительно отягощать течение болезни у отдельных пациентов. Ее легочная составляющая характеризуется ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо неполностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц / газов.

К факторам риска ХОБЛ отнесены генетическая предрасположенность, ингаляционные воздействия различных веществ, особенности роста и развития легких, окислительный стресс, пол, возраст, питание, респираторные инфекции, сопутствующие заболевания, неблагоприятный социально-экономический статус. К патогенетическим факторам развития легочной патологии отнесены дым сигарет, загрязнение воздуха внутри помещений и контакт с профессиональными пылями и химикатами на производстве. Объективно у пациентов обнаруживаются признаки дыхательной недостаточности, синдрома воспалительных изменений в легких, в дальнейшем приводящие к пневмосклерозу и эмфиземе легочной ткани, регистрируемой при медицинской визуализации. При проведении спирометрии обнаруживается снижение показателей ОФВ₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) и ОФВ₁/ФЖЕЛ (расчетное соотношение ОФВ₁ к форсированной жизненной емкости легких) < 70%, а также результатов тестов диффузионной способности легких при эмфиземе. Снижение показателей в этих тестах ассоциируется с снижением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны при: 1. заболеваниях сосудов легких; 2. интерстициальных фиброзах; 3. эмфиземе; 4. отеке легких.

При оценке показателей центральной гемодинамики следует учитывать, что пациенты с эмфиземой без легочной гипертензии характеризуются средним давлением в легочной артерии менее 25 мм Hg, пациенты с наличием легочной гипертензии при эмфиземе имеют показатели 25 и более мм Hg, при тяжелой легочной гипертензии при эмфиземе легких среднее давление в легочной артерии более 35 мм Hg, или 25 и более мм Hg при малом сердечном выбросе (сердечный индекс менее 2.5 л/мин, не по другим причинам). Классификация ХОБЛ отражает тяжесть вентиляционных расстройств. При легкой стадии клинического течения ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и ОФВ₁ ≥ 80% от ожидаемой для этой возрастной группы. В дальнейшем отмечается прогрессивное ухудшение показателей: умеренная стадия ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и 50% ≤ ОФВ₁ < 80%; тяжелая ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и 30% ≤ ОФВ₁ < 50%; очень тяжелая ОФВ₁/ФЖЕЛ < 70% и ОФВ₁ < 30% или ОФВ₁ < 50% в сочетании с признаками хронической дыхательной недостаточности.

Всем пациентам показана вакцинация от гриппа, бронходилататоры короткого действия «по требованию». При умеренной степени тяжести используются бронходилататоры длительного действия и проводятся реабилитационные мероприятия, тяжелая степень – основание для ингаляционных стероидов, очень тяжелая – глюкокортикостероиды назначаются системно, а также в этой группе показана кислородотерапия и хирургическое лечение [17]. Целесообразно рассмотреть лечение пульмонологом этих пациентов с

консультативной помощью кардиолога по оценке синдрома легочной артериальной гипертензии.

Кардиологические принципы консультирования отражены в материалах Европейского руководства по легочной артериальной гипертензии [2]. Проведение ЭХО-кардиографии рекомендуется для неинвазивной диагностической оценки подозрения на наличие легочной артериальной гипертензии у пациентов с болезнью легких (I C). Направление в экспертный центр рекомендуется пациентам с ЭХО-кардиографическими признаками тяжелой легочной гипертензии и / или тяжелой дисфункции правого желудочка (I C). Оптимальное лечение основного заболевания легких, в том числе долгосрочной кислородотерапией у больных с хронической гипоксемией, рекомендуется у пациентов с легочной гипертензией вследствие легочных заболеваний (I C). Направление в экспертный центр лечения легочной гипертензии следует рассматривать для пациентов с признаками тяжелой легочной гипертензией / тяжелой недостаточности правого желудочка для лечения на индивидуальной основе (IIa C). Катетеризация правых отделов сердца не рекомендуется при подозрении на легочную гипертензию у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, если не следует ожидать терапевтические последствия (например, трансплантацию легких, альтернативные диагнозы, такие как легочная артериальная гипертензия или хроническая тромбоэмболия легочной артерии, потенциального участия в клинических испытаниях) (III C). Использование лекарственных средств, одобренных для лечения легочной артериальной гипертензии, не рекомендуется у пациентов с легочной гипертензией вследствие легочных заболеваний (III C).

Тромбоэмболия легочной артерии – это одна из причин формирования легочной артериальной гипертензии. Накопление тромбомассы в камерах правых отделов сердца, системе вен нижней и верхней полой вены, наследственная или приобретенная коагулопатия способствуют формированию тромбоемболов, фиксация которых в сосудах легких приводит к формированию клинической картины тромбоэмболии легочной артерии. Госпитальная тромбоэмболия выявляется у пациентов имеющих более одного фактора риска из следующего списка: хроническую сердечную недостаточность по NYHA класса III/IV, ХОБЛ, сепсис, старческий возраст, тромбоэмболии по анамнезу, рак, острое нарушение мозгового кровообращения с парезом конечностей, строгий постельный режим.

Симптоматология тромбоэмболии легочной артерии представлена различными по частоте встречаемости признаками: тахипноэ (более 20 в 1 мин) 92%, боль в груди 88%, повышение альвеолярно-артериальной разницы PO₂ - 80%, чувство страха - 59%, акцент второго тона над легочной артерией 53%, кашель (в отсутствие ХОБЛ — непродуктивный) 50%, хрипы в легких 48%, тахикардия (пульс более 100 уд/мин) 44%, лихорадка более 37,8°С (как правило, постоянная) 43%, тромбофлебит 32%, мокрота с примесью крови (кровохарканье) 30%, шум трения плевры 20%, обморок 13%. Клиническая картина формируется из синдромов дыхательной недостаточности, острой недостаточности кровообращения, синдрома острого легочного сердца, цере-

брального синдрома и инфаркт-пневмонии. [18]. При рецидивировании проявлений тромбоэмболии легочной артерии возможна организация тромбов в легочной артерии и формирование хронической формы.

Хроническая тромбоэмболия легочной артерии характеризуется средним значением давления в легочной артерии 25 и более мм Hg, патологическими результатами вентиляционно-перфузионного сканирования (перфузионный дефект в одном и более сегментов), патологические изменения в сканах компьютерной томографии и/или КТ-ангиографии с типичными нарушениями при хронической тромбоэмболии легочной артерии, при этом антикоагуляционная терапия проводилась как минимум три месяца.

Диагностический алгоритм представляет собой пошаговую программу. Подозрение на хроническую тромбоэмболию легочной артерии высказывается на основании симптомов, признаков заболевания и анамнеза. Следующим этапом является подтверждение артериальной гипертензии по данным ЭХО-кардиографии. При выявлении предполагаемого перфузионного дефекта по вентиляционно-перфузионному сканированию проводится КТ-ангиография, катетеризация правых отделов сердца и ангиография сосудов легких. При отсутствии дефекта перфузии проводится диагностика других причин для формирования легочной артериальной гипертензии.

Алгоритм лечения [2] предусматривает назначения программы проведения антикоагулянтной терапии пожизненно. Проводится оценка возможности оперативного лечения. В случае технической невозможности операции используется целевая терапия и проведения баллонной дилатации легочной артерии в специализированном центре. При сохранении симптоматики тяжелой легочной гипертензии рекомендуется трансплантация легких. При формировании решения консилиума о возможности операции оценивается отношение риск/польза. При приемлемых результатах проводится пульмональная эндартеректомия. При сохранении высоких показателей легочной артериальной гипертензии, неудовлетворительном значении отношения риск/польза от операции следует назначить целевую медикаментозная терапия, рассматривается проведение проведения баллонной дилатации легочной артерии в специализированном центре, а также трансплантации легких при сохранении симптоматики тяжелой легочной гипертензии.

Рекомендации по ведению пациентов с легочной артериальной гипертензией отражены в материалах европейских рекомендаций [2]. У выживших после острой тромбоэмболии пациентов, с легочной гипертензией и с одышкой при физической нагрузке, должно быть проведено исследование по выявлению хронической тромбоэмболией легочной артерии (Па С). Пожизненное лечение антикоагулянтами рекомендуется у всех пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии (I С). Рекомендуемая для всех пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии оценка работоспособности и решения, касающиеся других стратегий лечения, должны быть сделаны многопрофильной группой экспертов (I С). Хирургическое лечение пациентов с хронической тромбоэмболией легочной артерии рекомендуется проводить при глубокой гипотермии и остановке кровообращения (I С). Ве-

ление хронической тромбоэмболии легочной артерии рассматривается после хирургического лечения или по решению команды, в том числе по крайней мере, одного опытного врача-хирурга лечащего хроническую тромбоэмболию легочной артерии (I B). Не по прямому употреблению препаратов, утвержденных для легочной артериальной гипертензии могут рассматриваться средства у симптоматических пациентов, которые были классифицированы как имеющие неоперабельную хроническую тромбоэмболию легочной артерии по заключению команды проводящей лечение хронической тромбоэмболии легочной артерии, включающей по крайней мере одного опытного хирурга выполняющего пульмональную эндоваскулярную тромбэктомия (IIbB). Интервенционная баллонная легочная ангиопластика может рассматриваться у пациентов, которые технически неоперабельны или имеют неблагоприятное отношение Риск:Польза для пульмональной эндоваскулярной тромбэктомии (IIb C). Скрининг хронической тромбоэмболии легочной артерии у бессимптомных пациентов, выживших после острой тромбоэмболии, в настоящее время не рекомендуется (III C).

Заключение

Синдромальная диагностика и проведение дифференциального диагноза могут оказаться достаточно сложным процессом. Материалы пособия по легочной артериальной гипертензии иллюстрируют последовательное решение клинической проблемы – диагностики и лечения, а как следствие и удлинение сроков дожития пациентов, страдающих этим прогностически неблагоприятным синдромом.

В 2015 году в Минске была организована местная общественная организация «Помощь пациентам с легочной артериальной гипертензией». О работе этой организации есть информация в материалах Интернет. Она ставит своей целью популяризацию медицинских знаний о легочной артериальной гипертензии.

Авторы благодарят господина Ray Pediani за предоставленные материалы исследовательской группы по опыту использования лекарственного средства *treprostinil*, аналога простациклина, у пациентов с легочной артериальной гипертензией [19] среди пациентов, страдающих легочной артериальной гипертензией.

Приложения

Приложение 1

Таблица 1 Гемодинамические показатели групп легочной гипертензии

Определение	Характеристика	Группы
Легочная гипертензия (ЛГ)	$РАР_{ср} \geq 25$ мм Hg	Все
Прекапиллярная ЛГ	$РАР_{ср} \geq 25$ мм Hg $РАWP \leq 15$ мм Hg	1. Легочная артериальная гипертензия 3. Легочная гипертензия при заболеваниях легких 4. Легочная гипертензия при хронической тромбоэмболии легочной артерии 5. Легочная гипертензия неуточненная или полифакторная
Посткапиллярная ЛГ	$РАР_{ср} \geq 25$ мм Hg $РАWP > 15$ мм Hg	2. Заболевания левого желудочка сердца 5. Легочная гипертензия неуточненная или полифакторная
Изолированная посткапиллярная ЛГ	$DPG < 7$ мм Hg и/или $PVR \leq 3$ WU	
Комбинированная пре-/посткапиллярная ЛГ	$DPG \geq 7$ мм Hg и/или $PVR > 3$ WU	

Примечание. DPG – диастолический градиент давления (диастолическое $РАР$ – среднее $РАWP$); $срРАР$ – среднее легочное артериальное давление; $РАWP$ – давление заклинивания легочных капилляров; ЛГ – легочная гипертензия; PVR – легочное сосудистое сопротивление; WU - единицы по Wood [2].

Приложение 2

Таблица 2 Оценка вероятности наличия легочной артериальной гипертензии по ЭХО-кардиографии [2].

Пиковая скорость регургитации на трикуспидальном клапане, м/с	Наличие других «симптомов легочной артериальной гипертензии»	Вероятность синдрома
≤ 2.8 , либо не определяется	нет	низкая
≤ 2.8 , либо не определяется	да	средняя
2.9-3.4	нет	
2.9-3.4	да	высокая
> 3.4	не требуется	

Приложение 3

Таблица 3 Симптоматика проявления легочной артериальной гипертензии по ЭХО-кардиографии [2].

А: Желудочки	Б: Легочная артерия	В: Ниж.полая вена и правое предсердие
Правый желудочек/ Левый желудочек отношение базальных диаметров >1.0	Время ускорения скорости потока доплерографически правого желудочка <105 м/сек	Диаметр нижней полой вены более 21мм со сниженным респираторным коллапсом
Трепетание межжелудочковой перегородки (индекс эксцентричности левого желудочка >1.1)	Скорость ранней диастолической легочной регургитации >2.2 м/с	Площадь правого предсердия (конец систолы) >18 см ²
-	Диаметр легочной артерии > 25 мм	-

Приложение 4

Показания для катетеризации легочной артерии при легочной артериальной гипертензии [2].

Катетеризация правых отделов сердца рекомендуется для подтверждения легочной артериальной гипертензии (группа 1) и поддержания решения о лечении (I C). Рекомендуется выполнять катетеризацию правых отделов сердца в экспертных центрах, как это технически сложно и может быть связано с серьезными осложнениями у пациентов с легочной артериальной гипертензией (I B). Для оценки лечебного эффекта препаратов должна рассматриваться катетеризация правых отделов сердца (группа 1) (IIaC). У пациентов с врожденными сердечными шунтами катетеризация правых отделов сердца рекомендуется для поддержки решения по хирургической коррекции (I C). При показаниях к трансплантации органов, катетеризация правых отделов сердца рекомендуется у пациентов с легочной артериальной гипертензией из-за заболеваний левых отделов сердца (группа 2) или заболеваний легких (группа 3) (I C). Когда измерение давления заклинивания легочных капилляров является ненадежным, катетеризацию левых отделов сердца следует рассматривать для измерения конечного диастолического давления левого желудочка (IIaC). У пациентов с подозрением на легочную гипертензию и болезни левого желудочка сердца или заболевание легких следует рассматривать катетеризацию правых отделов сердца, чтобы помочь в дифференциальной диагностике и решении вопросов о лечении (IIbC). Чтобы подтвердить диагноз и сформировать решение о лечении, поддержка катетеризация правых отделов сердца показана пациентам с хронической тромбоэмболией легочной артерии (группа 4) (I C).

Классы рекомендаций

Класс I

Польза и эффективность диагностического или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнанны.

Класс II

Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.

Класс II a

Имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия.

Класс II b

Польза/эффективность менее убедительны.

Класс III*

Имеющиеся данные или общее мнение экспертов свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Примечание:

* – применение рекомендаций класса III Европейским обществом кардиологов не рекомендуется

Уровни доказательств

Уровень доказательства А

Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа.

Уровень доказательства В

Результаты одного рандомизированного клинического исследования* или крупных нерандомизированных исследований.

Уровень доказательства С

Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Примечание:

* – или большие исследования

Приложение 5

Таблица 4

Алгоритм проведения вазореактивного теста [4].

Препарат	Способ введения	$T_{1/2}$	Доза: начальная/ максимальная	Рост дозы	Продолжительность
Epoprostenol	внутривенно	3 мин	2–12 нг/кг/мин	2 нг/кг/мин	10 мин
Adenosine	внутривенно	5–10 с	50-350 мг/кг/мин	50 мг/кг/мин	2 мин
Оксид азота NO	ингаляционно	15– 30 с	10–20 в мин	нет	5 мин

Приложение 6

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ [2].

1. Легочная артериальная гипертензия 1.1 Идиопатическая 1.2 Семейная 1.2.1 *BMPR2* мутации 1.2.2 Другие мутации 1.3 Индуцированная лекарственными препаратами или токсинами 1.4 Ассоциированная с: 1.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1.4.2 ВИЧ инфекцией 1.4.3 Портальной гипертензией 1.4.4 Врожденными пороками сердца 1.4.5 Шистозоматозом

1' Легочная вено-окклюзионная болезнь с/без легочного капиллярного гемангиоматоза 1'.1 Идиопатическая 1'.2 Врожденная 1'.2.1 *EIF2AK4* мутации 1'.2.2 Другие мутации 1'.3 Индуцированная лекарственными препаратами, токсинами или радиацией 1'.4 Ассоциированная с: 1'.4.1 Заболеваниями соединительной ткани 1'.4.2 ВИЧ инфекцией
1'' Персистирующая легочная гипертензия новорожденных

2. ЛГ, обусловленная болезнями левых отделов сердца
2.1 Систолическая дисфункция левого желудочка 2.2 Диастолическая дисфункция левого желудочка 2.3 Клапанная болезнь 2.4 Врожденная/приобретенная обструкция путей притока/оттока левого желудочка и врожденные кардиомиопатии 2.5 Врожденный/приобретенный стеноз легочных вен

3 Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией 3.1 Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) 3.2 Интерстициальные заболевания легких 3.3 Другие легочные заболевания со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями 3.4 Нарушения дыхания во сне 3.5 Заболевания с альвеолярной гиповентиляцией 3.6 Длительное пребывание в высокогорье 3.7 Связанные с развитием болезни легких

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия или другая легочная артериальная обструкция 4.1 Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия 4.2 Другая легочная артериальная обструкция 4.2.1 Ангиосаркома 4.2.2 Другие внутрисосудистые опухоли 4.2.3 Артерииты 4.2.4 Врожденный легочный артериальный стеноз 4.2.5 Паразитоз (однокамерный эхинококкоз)

5 Легочная гипертензия с неизвестным генезом или многофакторными механизмами 5.1 Болезни крови: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2 Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, 5.3 Метаболиче-

ские заболевания: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы 5.4 Другие: легочная опухолевая обструктивная микроангиопатия, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с/без гемодиализа), сегментарная легочная гипертензия.

Примечание: BMPR2 = bone morphogenetic protein receptor, type 2, рецепторы к костному морфогенетическому белку; EIF2AK4 = eukaryotic translation initiation factor 2 alpha kinase 4 - семейство киназ, которые фосфорилируют альфа-субъединицу эукариотической инициации трансляции фактор-2

Приложение 7

Таблица 5

Прогнозирование риска смерти в течение одного года при легочной артериальной гипертензии [2].

Прогноз (1-летней смертности)	Низкий риск (<5%)	Умеренный риск (5–10%)	Высокий риск (>10%)
Клинические симптомы недостаточности правого желудочка	Отсутствует	Отсутствует	Присутствует
Прогрессия симптомов	Нет	Медленно	Быстро
Синкопы	Нет	Синкоп случайно	Повторные синкопы
Функциональные классы ВОЗ	I, II	III	IV
6-Минутный тест*	>440 м	165–440 м	<165 м
Кардиореспираторный нагрузочный тест**	Пик VO_2 >15 мл/мин/кг (>65% пред.) Вентиляционный эквивалент CO_2 <36	Пик VO_2 11–15 мл/мин/кг (35–65% пред.) Вентиляционный эквивалент CO_2 36–44.9	Пик VO_2 <11 мл/мин/кг (<35% пред.) Вентиляционный эквивалент CO_2 \geq 45
Маркеры: BNP, NT-proBNP плазмы	BNP <50 нг/л NT-proBNP <300 нг/мл	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/мл	BNP >300 нг/мл NT-proBNP >1400 нг/мл
Визуализация (ЭХО-кардиограмма, МРТ сердца)	Площадь правого предсердия <18 см ² ; Нет перикардильного выпота	Площадь правого предсердия 18–26 см ² ; Нет или минимальный перикардильный выпот	Площадь правого предсердия >26 см ² ; Перикардильный выпот
Гемодинамика	Давление в правом предсердии <8 мм Нг Сердечный индекс \geq 2.5 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови O_2 >65%	Давление в правом предсердии 8–14 ммНг Сердечный индекс 2.0–2.4 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови O_2 60–65%	Давление в правом предсердии >14 мм Нг Сердечный индекс <2.0 л/мин/м ² Сатурация смешанной венозной крови O_2 <60%

Примечание. * - Приложения 9 и 10.** - Приложение 11.

Приложение 8
 Таблица 6
 Мониторирования прогрессирования легочной артериальной гипертензии [2].

ТЕСТ	В начале	Каждые 3–6 месяцев	Каждые 6–12 месяцев	Через 3–6 месяцев после изменения терапии	В случае клинического улучшения
ВОЗ-ФК	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
6-Минутный Тест/тест одышки Borg*	+	+	+	+	+
Кардиореспираторный нагрузочный тест	+	-	+	-	+
ЭХО-кардиография	+	-	+	+	+
Общие лабораторные тесты	+	+	+	+	+
Расширенные лабораторные тесты	+	-	+	-	+
Кислотно-основное состояние крови	+	-	+	+	+
Катетеризация правых отделов сердца	+	-	+	+	+

Примечание. * проведение тестов отражено в приложении 9 и 10.

Приложение 9

Протокол теста 6-минутной ходьбы [20].

Счетчик дистанции _____
 Номер, ФИО пациента _____
 Пройдено _____ Тестировал _____ Дата _____
 Пол м ж Возраст _____ Раса _____ Рост _____ см
 Вес _____ кг Артериальное давление _____
 Медикаменты приняты до теста (доза/время) _____

Дополнительная оксигенотерапия до теста
 (доза/время) Нет Да _____ л/мин; Тип _____

Таблица 7

Информация по выполняемому протоколу теста 6-минутной ходьбы

	На старте	По окончании теста
Время	:	:
Частота сердечных сокращений		
Одышка (шкала по Borg)		
Усталость (шкала по Borg)		
SpO ₂	%	%

Прекращение или пауза в течение 6 минут? Нет__ Да, причина _____

Другие симптомы по окончании теста: боль в сердце; головокружение; боль в бедрах, ногах, икрах ног

Число кругов дистанции _____ (*60 метров) + финальная часть круга _____ метров=

Общая пройденная за 6-минутный тест дистанция _____ метров

Прогнозируемая дистанция _____ метров Процент прогнозированной _____ %

Комментарии/интерпретация _____ .

Приложение 10. Шкала одышки по Borg [21-24].

Таблица 8

Сокращенный вариант шкалы исследования одышки по Borg

ШКАЛА	ВЫРАЖЕННОСТЬ
0	СОВСЕМ НЕТ ОДЫШКИ
0.5	ОЧЕНЬ ОЧЕНЬ СЛАБАЯ ОДЫШКА (ЕДВА ЗАМЕТНАЯ)
1	ОЧЕНЬ ЛЕГКАЯ ОДЫШКА
2	ЛЕГКАЯ ОДЫШКА
3	УМЕРЕННАЯ ОДЫШКА
4	НЕСКОЛЬКО ТЯЖЕЛАЯ ОДЫШКА
5	ТЯЖЕЛАЯ ОДЫШКА
6	-
7	ОЧЕНЬ ТЯЖЕЛАЯ ОДЫШКА
8	-
9	ОЧЕНЬ ОЧЕНЬ ТЯЖЕЛАЯ ОДЫШКА (ПОЧТИ МАКСИМАЛЬНАЯ)
10	МАКСИМАЛЬНАЯ ОДЫШКА

*Примечание. Слово «одышка» относится к пояснению. Когда используется частота проявления, применяется понятие «проявление» к «одышке». Когда используется степень утомляемости, применяется «утомляемость» («усталость») к «одышке».

Модифицированная шкала Borg служит для оценки тяжести выраженности одышки. Цель проведения теста со шкалой Borg состоит в использовании стандартизованного подхода к идентификации субъективных проявлений одышки (рейтинга проявлений одышки). Шкала может быть использована для идентификации ощущения физической нагрузки или субъективной оценки утомляемости (рейтинга ощущения усталости).

Использование шкалы осуществляется следующим образом. Пациенту задается вопрос о его ощущениях уровня выраженности его одышки. При расспросе пациента следует спросить о частоте дыхания, отметив следующее: 1. Изменен ли голос от проявлений одышки или нет влияния на дыхание? 2. При разговоре предложения короткие или беспокойные? Имеются ли слышимые сопение со свистом или кашель? Для практического применения шкалы по Borg следует использовать один из ее вариантов, приведенный в материалах приложения. По мнению составителя этого диагностического инструмента полная и упрощенная шкала имеют одинаковую диагностическую значимость.

Приложение 11 Кардио-респираторный нагрузочный тест

Сердечно-легочные измерения, выполненные в покое, не отражают реальную функциональную способность пациента. Адаптационные возможности складываются из мышечной силы, циркуляции крови и легочной вентиляции. Основными механизмами, лимитирующими физическую активность пациента, являются легочные, сердечно-сосудистые, периферические функциональные ограничения, индивидуальная понятливость при выполнении тестов и мотивационность. Легочные ограничения обусловлены вентиляционными, дисфункциями дыхательной мускулатуры, нарушенным обменом газов. Подгруппа сердечно-сосудистых ограничений ассоциирована со сниженным объемом систолического выброса, патологическим изменением частоты сердечных сокращений, патологией циркуляции и изменениями показателей состава крови. Периферические причины связаны с малой физической активностью, атрофией, нейро-мышечной дисфункцией, сниженным потреблением кислорода скелетной мускулатурой, дефицитом питания.

Сердечно-легочные функциональные тесты представляют собой комплексную программу физического нагрузочного теста, лимитируемого симптоматикой, при этом проводится измерение потока воздуха, сатурация артериальной крови (SpO_2), оценка выдыхаемого кислорода и углекислого газа, расчет пика потребления кислорода и анаэробного порога.

Противопоказания к проведению тестов подразделяются на группы абсолютных и относительных противопоказаний. Группа абсолютных противопоказаний представлена острым инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, пароксизмом нарушения ритма, острым эндокардитом, острым миокардитом, острым перикардитом, синкопальным состоянием, неконтролируемой хронической сердечной недостаточностью, острой тромбоэмболией, тромбозом глубоких вен, респираторной недостаточностью, неконтролируемой бронхиальной астмой (приступный период), сатурация менее 88%, ($SpO_2 < 88\%$) острые симптомные несердечно-легочные расстройства, которые могут иметь побочный эффект после нагрузочных тестов, ограничения во взаимоотношениях с пациентом вследствие значительных психических и когнитивных нарушений.

Относительные противопоказания сформулированы для пациентов с атеросклеротическим поражением левой основной или трехсосудистой патологией коронарных сосудов, тяжелая артериальная гипертензия ($>200/120$ мм Hg), тяжелая легочная артериальная гипертензия, тахикардия, брадиаритмия, атрио-вентрикулярная блокада высокой градации, гипертрофическая кардиомиопатия, электролитные расстройства, тяжелая стенозирующая клапанная болезнь сердца, беременность осложненная или при факторах риска, ортопедические повреждения.

Показания для раннего прекращения теста производятся по просьбе пациента, ишемических критериях по ЭКГ: депрессии ST-интервала на 2 мм и более, боли в сердце, предполагающей ишемию, заметная эктопия или сердечная блокада 2-3, при выраженной артериальной гипертензии (АД систоличе-

ское более 240-250 мм Hg, АД диастолическое более 110-120 мм Hg), падение в показателях систолического артериального давления при тесте более 20 мм Hg, сатурация (SpO_2) менее 81-85%), головокружение, слабость, появление замешательства, побледнения [25].

При нагрузочном тесте проводятся следующие измерения: выполняемой работы, VO_2 , VCO_2 , аэробного порога, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы, артериального давления, сатурации (SpO_2), кислотно-основного состояния, показатели лактата, одышки (с оценкой по шкале Borg), утомляемость ног. Для проведения нагрузки следует использовать тредмил или велоэргометр. Использование велоэргометра может быть целесообразным из-за его меньшей стоимости, безопасности, меньшей травмоопасности, возможности остановки в любое время, прямой калькуляции мощности, независимости исследования от веса, нет влияния поддерживающих поручней на результаты тестирования, требуется минимальная тренировка, легче контролировать артериальное давление, требуется меньше места, менее шумен при использовании. Тредмил при тестировании более функционален естественному движению, его использование позволяет достигать больших VO_2 .

При рассмотрении результатов функциональных тестов оцениваются первичные и расчетные показатели. Отношение респираторного обмена рассчитывается как отношение синтезированного углекислого газа к потребленному кислороду (или отношение объемов VCO_2 / VO_2). Эквиваленты вентиляции рассчитываются по углекислому газу и кислороду соответственно (Вентиляционный эквивалент для углекислого газа равен минуты вентиляции поделить на объем углекислого газа [эффективность вентиляции, необходимое количество литров вентиляции для элиминации 1 литра углекислого газа] и Вентиляционный эквивалент для кислорода равен минуты вентиляции поделить на объем кислорода [литры вентиляции для захвата 1 литра кислорода]. При проведении теста достигают анаэробного порога. При анализе теста до анаэробного порога оценивается потребление кислорода для получения углекислого газа. При показателях свыше анаэробного порога начинает генерироваться лактат, при этом производство углекислого газа будет свыше потребления кислорода. Вследствие регулирующего влияния углекислого газа на процесс вентиляции, для элиминации углекислого газа вентиляция будет возрастать диспропорционально при превышении анаэробного порога продукции лактата. Повышение вентиляционного эквивалента по кислороду изменяет показатели анаэробного порога. Расчет кислородного пульса осуществляется по отношению (по Fick), кислородный пульс = $VO_2 /$ частота сердечных сокращений. Он пропорционален ударному объему.

Таблица 9

Показатели, измеряемые при проведении сердечно-легочных функциональных тестов [26].

Измерения	Неинвазивные	Инвазивные
Внешняя работа	WR	
Метаболический газовый обмен	$\dot{V}O_2$, $\dot{V}CO_2$, RER, AT	Лактат
Сердечно-сосудистые	ЧСС, ЭКГ, АД, O ₂ -пульс	
Вентиляционные	$\dot{V}E$, VT, fR	
Легочный газообмен	SpO ₂ , $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, $\dot{V}E/\dot{V}O_2$, PETO ₂ , PETCO ₂	PaO ₂ , SaO ₂ , P(A-a)O ₂
Кислотно-основное состояние		pH, PaCO ₂ , стандартное HCO ₃
Симптоматика	Одышка, утомляемость, боль в груди	

Пик поглощения кислорода (Пик $\dot{V}O_2$): Максимальное $\dot{V}O_2$ достигаемое в ходе проведения теста, обычно обнаруживается на пике физического упражнения, или около него. Регистрируется как параметр с поправкой на вес в мл/кг в минуту. Максимальное поглощения кислорода ($\dot{V}O_{2max}$): Уровень достигается, когда $\dot{V}O_2$ достигает стабильности во время прогрессивного увеличения интенсивности физической нагрузки. Это синоним с пиком аэробной емкости. Он определяется уравнением по Fick как продукт сердечной производительности и артериовенозной разницы по кислороду [$C(a-v)O_2$] на пике физической нагрузки: $\dot{V}O_{2max} = (\text{частота сердечных сокращений} \times \text{ударный объем}) \times [\text{Сатурация по } O_2]$. Измерение $\dot{V}O_{2max}$ имеет смысл как показатель того, что достигнут индивидуальный физиологический лимит достигнуто (также называется максимальная аэробная емкость). Резерв дыхания (BR): резервная емкость системы дыхания, рассчитанная как 1 минус отношение пика вентиляции на минуте физической нагрузки ($\dot{V}E$) к максимальному произвольному дыханию. Нормальные значения будут более 30%. Анаэробный порог (AT) или порог вентиляции: самое высокое потребление кислорода выявляемое без соответствующего повышения в крови концентрации лактата и отношения лактат/пирувата. Регистрируется как параметр с поправкой по весу в мл/кг в минуту. Респираторное отношение (RER): Связано, но не является эквивалентом его клеточного аналога, респираторной оценки и определяется как отношение $\dot{V}CO_2$ к $\dot{V}O_2$. Сатурация кислорода (SpO₂): процент гемоглобина, связанный с кислородом. Обычно измеряется пульс-оксиметрией. Кислородный пульс (O₂ пульс): Величина кислорода, потребляемая тканями из объема крови, доставляемой с каждым сокращением сердца, рассчитывается как O₂ пульс = $\dot{V}O_2/\text{Частота сердечных сокращений}$. Продукционное отношение вентиляции/углекислый газ ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$): известное также как вентиляционный эквивалент по углекислому газу, оно

представляет респираторную контрольную функцию, отражающую чувствительность хеморецепторов, кислотно-основное отношение, эффективность вентиляции. Пик наклона $\dot{V}O_2$: Пик потребления кислорода, с поправкой на мышечную массу тела. Регистрируется как параметр, с поправкой на мышечную массу тела, в мл/кг в минуту. MET определяется как эквивалент метаболической потребности в кислороде. Один метаболический эквивалент равен 3.5 мл/кг в минуту.

Физиологическое обоснование измерений при кардиопульмональной нагрузочном тестировании.

Отношение $\dot{V}O_2$ – внешняя работа: нормально, $\dot{V}O_2$ повышается линейно при увеличении внешней работы. Величина внешней работы точно измеряется показателями велоэргометрии, но может быть только рассчитана по работе тредмила. Петля рассчитывается из частоты изменения в $\dot{V}O_2$ разделенное на частоту изменения внешней работы во время прибавки в нагрузочном тестировании на велоэргометре ($\dot{V}O_2 / \text{WR}$) нормально при 8.5–11 мл/мин на ватт (3, 195) и зависимо от пола, возраста, роста.

$\dot{V}O_{2\text{max}}$ – $\dot{V}O_2$ пиковая $\dot{V}O_{2\text{max}}$ является лучшим индексом аэробной емкости и золотым стандартом кардио-респираторного фитнеса. Он представляется как максимально достигаемый уровень окислительного метаболизма, вовлекающего большие группы мышц. $\dot{V}O_2$ пиковое обычно используется как достижение $\dot{V}O_{2\text{max}}$. Для практических целей, $\dot{V}O_{2\text{max}}$ и $\dot{V}O_{2\text{пик}}$ используются взаимозаменяемо. $\dot{V}O_2$ может повышаться от значений в покое от 3.5 мл/мин на кг (около 250 мл/мин у средних субъектов) до $\dot{V}O_{2\text{max}}$ значений в 15 раз превышающих значения в покое (30–50 мл/мин на кг).

CO_2 продукция. CO_2 продукция ($\dot{V}\text{CO}_2$) во время физической активности определяется факторам схожими с теми, что управляют O_2 поглощение: сердечный выброс, емкость крови по CO_2 -переносу, тканевой обмен определяемый множеством факторов. Однако, вследствие большой растворимости углекислого газа в тканях и крови, продукция CO_2 измеряемая около рта в большей степени зависит от вентиляции, чем $\dot{V}O_2$. Во время кратковременной физической активности глюкоза используется непосредственно мышцами для производства энергии и зависима от потребления O_2 и продукции CO_2 в большинстве эквивалентно. Во время нагрузки, выполняемой прогрессивно, $\dot{V}\text{CO}_2$ повышается чуть больше, чем $\dot{V}O_2$ при более низком уровне, со средним отношением $\dot{V}\text{CO}_2/\dot{V}O_2$ чуть меньше, чем 1.0. При анаэробном метаболизме, $\dot{V}\text{CO}_2$ повышается как результат химической реакции между ионом водорода (из лактата) и растворенным CO_2 . Во время физической активности была продемонстрирована четкая пропорциональная связь между $\dot{V}E$ и $\dot{V}\text{CO}_2$, удобно анализировать $\dot{V}E$ в связи с $\dot{V}\text{CO}_2$.

Респираторное отношение обмена. Отношение $\dot{V}\text{CO}_2/\dot{V}O_2$ называется отношением газового обмена или респираторное отношение обмена (RER). При постоянных условиях, RER эквивалентен респираторному коэффициенту (RQ), значение последнего определяется субстратом окисления для мета-

болического процесса. Значения RQ более 1.0 показывают преимущественно метаболизм углеводов, в то время как RQ менее 1.0 демонстрирует смесь углеводов с жирами (RQ, поблизости от 0.7) или протеином (RQ, поблизости от 0.8).

Интерпретация результатов сердечно-легочных функциональных тестов осуществляется по оценке показателей пикового потребления кислорода, пиковой частоты сердечных сокращений, пиковому показателю совершенной работы, пиковым показателям вентиляции, показателю анаэробного порога, достижению расчетных показателей резерва частоты сердечных сокращений, резерва дыхания. Резерв частоты сердечных сокращений (норма менее 15%) оценивается как отношение достигнутого пика частоты сердечных сокращений к расчетному [= (1 – Актуально в исследовании/Расчетный) x 100%]. Расчет предсказанной максимальной частоты сердечных сокращений производится по одной из формул с учетом значения возраста пациента [ЧСС=220-возраст больного или ЧСС= 210 – (возраст x 0.65)]. Дыхательный резерв оценивается по сравнению пика фактической вентиляции и предсказанного пика вентиляции [Расчетный пик вентиляции = MVV, или FEV1 x 35 = (1 – Актуальный в исследовании/Расчетный) x 100%] (норма более 30%).

Таблица 10

Расширенное сердечно-легочное функциональное тестирование [27, 28].

<p>Расширенное сердечно-легочное функциональное тестирование</p> <p>Дата _____</p> <p>ФИО пациента _____</p> <p>Дата рождения _____</p> <p>Отделение _____ Палата _____</p> <p>Аэробная емкость</p> <p>Пик $\dot{V} \text{O}_2$ (мл O_2 / кг / 1 мин / 1) _____</p> <p>(% расчетное _____)</p> <p>измеренный пик METs _____</p> <p>$\dot{V} \text{O}_2$ @ порог вентиляции _____ (_____ % пика $\dot{V} \text{O}_2$)</p> <p>Пик RER _____</p>	
<p>Эффективность вентиляции</p> <p>$\dot{V} \text{E} / \dot{V} \text{CO}_2$ петля _____</p> <p>$\dot{V} \text{E} / \dot{V} \text{CO}_2$ надир _____</p> <p>(% расчетного _____)</p> <p>$\dot{V} \text{E} / \dot{V} \text{CO}_2$ @ VT _____</p> <p>Вентиляция осцилляцией: Да _____ Нет _____</p> <p>OUES (л/мин) _____</p> <p>(% расчетного _____)</p>	<p>Функция легких</p> <p>FVC: До _____ После _____</p> <p>FEV1: До _____ После _____</p> <p>FEV1/FVC: До _____ После _____</p> <p>FEF25–75: До _____ После _____</p> <p>PEF: До _____ После _____</p> <p>$\dot{V} \text{E} / \text{MVV}$ _____</p> <p>(NB: Документируйте максимальные значения после нагрузки)</p>
<p>PET CO_2</p> <p>При отдыхе PET CO_2 (мм Hg) _____</p> <p>Максимально PET CO_2 при нагрузке (мм Hg) _____ (значение на отдыхе _____)</p> <p>PETCO_2 на пике нагрузки (мм Hg) _____</p> <p>Кислородный пульс</p> <p>При отдыхе O_2 пульс (мл/сокращение) _____</p> <p>O_2 пульс на пике нагрузки (мл/сокращение) _____</p>	

Таблица 11
Показатели кардио-пульмонального функционального исследования
здорового человека

Показатели	Критерии нормы теста
$\dot{V}O_2$ max или $\dot{V}O_2$ пиковая	> 84% расчетной
Анаэробный порог	нормальные значения (40–80%)
Частота сердечных сокращений	максимально 90% от расчетной по возрасту
Резерв частоты сердечных сокращений (HRR)	HRR <15 сокращений/мин
Артериальное давление	Менее 220/90 мм Hg
O_2 -пульс ($\dot{V}O_2/ЧСС$)	> 80%
Вентиляционный резерв (VR)	MVV –Ve max: 11(л)
Частота дыхания (fR)	< 60 вдохов/минуту
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ (при АТ)	< 34
$\dot{V}D/\dot{V}T$	< 0.28; < 0.30 при возрасте > 40 лет
$P_a O_2$	> 80 мм Hg
$P(A-a)O_2$	< 35 мм Hg

Интегративный подход к интерпретации результатов тестирования состоит в следующем [27]:

1. Определите причины для проведения теста;
2. Оцените клиническую и лабораторную информацию о пациенте (клинический статус);
3. Оцените общее качество теста, оцените усилия субъекта и причины прекращения нагрузки;
4. Оцените ключевые показатели: начальные $\dot{V}O_2$, и в дальнейшем ЧСС, $\dot{V}E$, SaO_2 , и другие измерения впоследствии;
5. Используйте графические и табличные представления данных;
6. Уделите внимание показателям трендов: субмаксимальному и максимальному ответу;
7. Сравните результаты ответа на нагрузку с референтными значениями;
8. Выявите ограничения сердечно-легочного функционального тестирования: физиологические против нефизиологических;
9. Установите образцы ответа на физическую нагрузку;
10. Решите какие условия/клинические причины могут быть ассоциированы с таким ответом на нагрузку;
11. Выявите корреляции результатов сердечно-легочного функционального тестирования с клиническим статусом;
12. Создайте отчет по тестированию.

Таблица 12
Интерпретация результатов кардио-пульмональных тестов [28, 29]

Группа	Пиковое VO ₂	ЧСС	Частота дыхания	АТ/VO ₂ max	Анализ
Здоровый	>80%	<15%	>30%	>40%	норма
Заболевание сердца	<80%	<15%	>30%	<40%	норма
Заболевание сосудов сердца	<80%	<15%	>30%	<40%	повышен
Механическая патология легких	<80%	>15%	<30%	>40%	повышен
Декондиционирование	<80%	>15%	>30%	>40%	норма

Прогностическая и диагностическая стратификация пациентов с предполагаемой или подтвержденной легочной артериальной гипертензией или вторичной легочной гипертензией [30]

Таблица 13

Первичные данные кардио-пульмонального нагрузочного тестирования

VE/VCO ₂ петля	Пик VO ₂ , мл O ₂ *кг ⁻¹ *мин ⁻¹	PETCO ₂ максимально при нагрузке, мм Hg
Вентиляционный класс I VE/VCO ₂ петля менее 30.0 [З]	Weber класс A Пик VO ₂ >20.0 [З]	>37 [З]
Вентиляционный класс II VE/VCO ₂ петля 30.0–35.9 [Ж]	Weber класс B Пик VO ₂ 16.0–20.0 [Ж]	36–30 [Ж]
Вентиляционный класс III VE/VCO ₂ петля 36.0–44.9 [Op]	Weber класс C Пик VO ₂ 10.0–15.9 [Op]	29–20 [Op]
Вентиляционный класс IV VE/VCO ₂ петля ≥ 45.0 [К]	Weber класс D Пик VO ₂ <10.0 [К]	<20 [К]

Примечание. VE - минутная вентиляция. VCO₂ – продукция диоксида углерода. VO₂ – потребление кислорода. PETCO₂ – парциальное давление диоксида углерода. [З] – хороший прогноз, продолжить медикаментозное лечение и повторное тестирование через 4 года; [Ж], [К], [Op] – ухудшение прогноза, особенно в поле [К] (неблагоприятные события в течение 1-4 лет), ухудшения легочной васкулопатии, рекомендуется более агрессивная медикаментозная терапия.

Таблица 14
 Данные проведенного кардио-пульмонального нагрузочного тестирования

Гемодинамика	Электрокардиограмма	Пульс-оксиметрия
Рост систолического артериального давления при нагрузке [З]	Не отмечено аритмии, фокусных эктопий, и/или изменений сегмента ST во время и/или после нагрузки [З]	Нет изменений SpO2 от базовой линии [З]
Равнозначные цифры систолического артериального давления при нагрузке [Ж]	Нарушен ритм, фокусные эктопии, и/или изменений сегмента ST во время и/или после нагрузки: не приводят к прекращению нагрузки [Ж]	Снижение более 5 % от базовой линии [К]
Падение систолического артериального давления при нагрузке [К]	Нарушен ритм, фокусные эктопии, и/или изменений сегмента ST во время и/или после нагрузки: приводят к прекращению нагрузки [К]	

Примечание. SpO2 – сатурация артериальной крови по кислороду. [З] – хороший прогноз, продолжить медикаментозное лечение и повторное тестирование через 4 года; [Ж], [К] – ухудшение прогноза, особенно в поле [К] (неблагоприятные события в течение 1-4 лет), ухудшения легочной васкулопатии, рекомендуется более агрессивная медикаментозная терапия.

Приложение 12 Пример использования трепростинила (Treprostinil) в клинической практике

Непрерывное подкожное введение лекарственного средства Treprostinil, аналога простациклина, у пациентов с легочной артериальной гипертензией [19]. Дизайн исследования был следующим: 12-недельное, двойное слепое, плацебо-контролируемое многоцентровое исследование у пациентов с легочной артериальной гипертензией: идиопатической или ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани или врожденными системными сердечно-легочными шунтами, получающими подкожно Treprostinil или плацебо. Критерии включения в исследование были следующими: идиопатическая легочная артериальная гипертензия или легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с (с заболеваниями соединительной ткани или врожденными системными сердечно-легочными шунтами), возраст: 8–75 лет, функциональный класс NYHA ФК II, III или IV, а также значительная легочная гипертензия: средняя легочная артериальная гипертензия ≥ 25 мм Hg при отдыхе; среднее давления заклинивания легочных капилляров: ≤ 15 мм Hg; жесткость легочных сосудов: >3 мм Hg/л/мин, вентиляционное перфузионное легочное сканирование или ангиография легких не выявила тромбоэмболию легких. Включено в исследование 469 пациентов, первичная точка - проведение 6-минутного теста, вторичная точка оценка одышки по Borg, гемодинамика. Средняя доза Treprostinil, на протяжении недель 12, составляла 9.3 нг/кг/мин. Возраст пациентов по подгруппам наблюдения составил соответственно: подкожно Treprostinil: 44.6 ± 1.0 лет; плацебо: 44.4 ± 0.9 лет.

Использование лекарственного средства Treprostinil у пациентов с легочной артериальной гипертензией приводило к следующему среднему изменению в результатах 6-минутного теста. В группе с дозой менее 5 нг/кг/мин (обследовано $n=45$) результат изменения теста от начала лечения составил 3.3 метра, при дозе 5- менее 8.2 нг/кг/мин (обследовано $n=55$) результат составил 1.4 метра, при дозе 8.2-менее 13.8 нг/кг/мин (обследовано $n=49$) результат составил 20 метров, доза более 13.8 нг/кг/мин (обследовано $n=53$) приращение в тесте составило 36,1 метра.

Таблица 15
Профиль безопасности и переносимости Treprostinil

Событие (≥10% в группе подкожно Treprostinil)	Treprostinil подкожно (n=233; n [%])	Плацебо (n=236; n [%])	p
Боль в месте введения	200 (85)	62 (27)	<0.0001
Реакция в месте введения	196 (83)	62 (27)	<0.0001
Местная кровоточи- вость/ экхимозы	79 (34)	102 (44)	ns
Головная боль	64 (27)	54 (23)	ns
Диарея	58 (25)	36 (16)	0.009
Тошнота	52 (22)	41 (18)	ns
Сыпь	32 (14)	26 (11)	ns
Боль в костях	31 (13)	11 (5)	0.001
Вазодилатация	25 (11)	11 (5)	0.01

Примечание. ns – статистически незначимо.

*** Примечание. Материалы данного приложения предоставлены нам авторским коллективом, выполнившим эту исследовательскую работу, для реализации обучающих программ.

Приложение 13 Пример использования силденафила в клинической практике [31].

В локальном российском клиническом испытании был назначен силденафил в дозе 20 мг 3 раза в сутки в течение 16 недель 20 пациентам с идиопатической легочной артериальной гипертензией II–IV функционального класса – ФК (в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения) в возрасте $40,9 \pm 11,5$ года, получавшим стандартную терапию (антикоагулянты, диуретики, гликозиды, антагонисты кальция).

Динамика гемодинамических показателей при лечении идиопатической легочной артериальной гипертензии силденафилом по данным катетеризации правых отделов сердца состояла в следующем. Систолическое давление в легочной артерии с $86,2 \pm 24,7$ мм Hg снизилось до $75 \pm 17,5^*$ мм Hg ($*p < 0,05$) [референтные значения 15–30 мм Hg], среднее давление в легочной артерии с $56,3 \pm 19,2$ мм Hg изменилось до $46,8 \pm 16^*$ мм Hg ($*p < 0,05$) [референтные значения 10–25 мм Hg], давление в правом предсердии с $9,11 \pm 5,7$ мм Hg опустилось до $6,2 \pm 3,1^*$ мм Hg ($*p < 0,05$) [референтные значения до 5 мм Hg], сердечный выброс оказался модифицированным с $3,4 \pm 0,8$ л/мин/м² до $3,8 \pm 1,4^*$ л/мин/м² ($*p < 0,05$) [референтные значения 4–8 л/мин/м²], легочное сосудистое сопротивление изменилось с 1218 ± 709 дин \times сек \times см⁻⁵ до $884,6 \pm 473^*$ дин \times сек \times см⁻⁵ ($*p < 0,05$) [референтные значения 80–240 дин \times сек \times см⁻⁵].

В течение 16 недель по назначении силденафила (60 мг в сутки) наблюдалась хорошая переносимость терапии, так как побочные эффекты проявлялись не у всех пациентов. Сердцебиение выявлялось у 3 (15%), системная гипотония – у 3 (15%), приливы – у 2 (10%), головная боль – у 1 (5%). Указанные побочные эффекты не вызывали необходимости в коррекции дозы.

Толерантность к физическим нагрузкам при лечении улучшалась. Индекс по Боргу увеличился исходно с $3,1 \pm 2,2$ баллов до $2,7 \pm 1,1$ баллов на 4 неделе и $2,3 \pm 0,7$ баллов на 16 неделе. Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы возросла с 344 ± 116 м до 406 ± 85 м и в дальнейшем до 459 ± 78 м на 4 и 16 неделях лечения соответственно. Функциональный класс (по ВОЗ) стал соответственно $3,6 \pm 0,5$; $3,0 \pm 0,4$; $2,4 \pm 0,3$ в этих же временных интервалах.

В приводимых в статье результатах использования комбинированной фармакотерапии обращает на себя внимание динамика снижения показателей легочной артериальной гипертензии и улучшение толерантности к физическим нагрузкам. Восстановления функциональных показателей до референтных показателей здоровых не происходит, так как сохраняется патогенетический фактор формирования идиопатической легочной артериальной гипертензии.

Приложение 14

Таблица 16

Шкала тяжести цирроза печени по Чайлд-Пью [32].

Признаки	1 балл	2 балла	3 балла
Асцит	нет	умеренный, поддающийся терапии	выраженный, трудно- мобилизую- щийся
Энцефалопатия	нет	I и II степени	III и IV степени
Сывороточный альбумин (г/л)	более 35	28-35	менее 28
Сывороточный билиру- бин (мкмоль/л)	менее 34	34-51	более 51
При первичном билиар- ном циррозе (мкмоль/л)	17-67	68-169	более 170
Протромбиновый индекс Или МНО	более 70 менее 1,7	40-70 1,7-2,2	менее 40 более 2,2
Оценка	класс А	5-6 баллов	
	класс В	7-9 баллов	
	класс С	10-15 баллов	

Литература

1. Легочная артериальная гипертензия [Электронный ресурс Wikipedia] // Режим доступа https://ru.wikipedia.org/wiki/лёгочная_гипертензия. Дата доступа: 25.08.2016.
2. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT)/ N. Galiè [et al.] // Eur. Heart J. –2016. – № 37. – P. 67-119. – Режим доступа: doi:10.1093/eurheartj/ehv317.
3. Трисветова, Е.Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 13-18.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galiè [et al.] // Eur. Heart J. – 2009. – №30. – P. 2493-2537.
5. Humbert, M., Sitbon, O., Chaouat, A., et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era// Circulation. – 2010. – Vol. 122. – P. 156-163.
6. Справочник по эхокардиографии/ У. Вилкенсхоф, И. Крук // М.: Мед. лит. – 2008. – 240 с.
7. Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines/ М. McGoon [et al.] // Chest. – 2004. – Vol. 126. – S. 14-34.
8. Ушкалова, Е.А., Рунихина, Н.К., Новикова, И.М. Лекарственные препараты для лечения легочной артериальной гипертензии // Фарматека. – 2012. – № 17. – С. 17-22.
9. Царева, Н.А., Авдеев, С.Н. Риоцигуат – новый препарат для лечения легочной артериальной гипертензии и хронической тромбоэмболической легочной гипертензии // Медицинский совет. – 2016. – №04. – С. 20-26.
10. Keogh, A.M., Mayer, E., Benza, R.L., et al. Interventional and surgical modalities of treatment in pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54, No. 1, Suppl. S. – S. 67-77.
11. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines/ R.A. Nishimura [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.- 2014. Jul;148(1):e1-e132. doi: 10.1016/j.jtcvs.2014.05.014. Дата доступа: 25.08.2016.
12. Brickner, M. E., Hillis, L. D., Lange, R. A. Congenital heart disease in adults // N. Engl. J. Med. 2000. – Vol. 342. – P. 334-342. – DOI: 10.1056/NEJM200002033420507/. Дата доступа: 25.08.2016.

13. Vongpatanasin, W., Brickner, M.E., Hillis, L.D., et al. The Eisenmenger syndrome in adults// *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol.128. – P. 745-755.
14. 2013 Classification Criteria for Systemic Sclerosis An American College of Rheumatology /European League Against Rheumatism Collaborative Initiative /F. van den Hoogen [et al.] // *Arthritis Rheum.* –2013. – Vol. 65, No. 11. – P. 2737-2747.
15. Frazier, A.A., Franks, T.J., Mohammed, T., et al. From the Archives of the AFIP: pulmonary veno-occlusive disease and pulmonary capillary hemangiomatosis//*RadioGraphics.* – 2007. – Vol. 27. – P. 867-882.
16. Hoeper, M.M., Barberà, J.A., Channick, R. N., et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension// *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2009. – Vol. 54, №1, S. 1. – S85-S96. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.008.
17. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - GOLD executive summary / K. F. Rabe [et al.] // *Am. J. Resp. Crit. Care. Med.* – 2007. – Vol. 176, N. 6. – P. 532-555.
18. Тромбоэмболия легочной артерии: уч.-метод. пособие / А.М. Пристром, Т.Д.Тябут, Е.А. Сукало [и др.] – Минск.: БелМАПО, 2011. – 56 с.
19. Simonneau, G., Barst, R.J., Galie, N., et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. – Vol. 165. – P. 800-804.
20. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test/ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2002. –Vol. 166. – P. 111-117.
21. Borg, G. Psychophysical bases of perceived exertion// *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 1982. – Vol.14, N 5. – P. 377–381.
22. Burdon, J.G.W., Juniper, E.F., Killian, K.J., et al. The Perception of Breathlessness in Asthma// *Am. Rev. Respir. Dis.* –1982. – Vol.126. – P. 825-828.
23. Simon, P.M., Schwartzstein, R.M., Weiss, J.W., et al. Distinguishable sensation of breathlessness induced in normal volunteers // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 140. – P. 1021-1027.
24. Best Practice Tools “Best Practices for Improvement in Dyspnea” - Teleconference Supplement-OASIS ANSWERS, Inc. – Copyright 2006. – www.oasisanswers.com.
<http://pechc.com/PDF/Dyspnea%20Best%20Practices.pdf> Дата доступа: 25.08.2016.
25. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing)/Gibbons, R.J. [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1997. –Vol. 30, № 1. – P. 260-311.
26. Weisman, I.M., Zeballos, R.J. Clinical exercise testing// *Clin. Chest. Med.* – 2001. –Vol. 22. – P. 679-701.

27. Weisman, I.M., Zeballos, R.J. An integrated approach to the interpretation of cardio-pulmonary exercise testing // Clin. Chest. Med. – 1994. – Vol.15. – P. 421-445.
28. Statement on exercise: benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans: a statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association/ G.F. Fletcher [et al.] // Circulation. – 1992. – Volume 86, Issue 1. – P.340-344. Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.86.1.340>.
29. Weisman, I.M., Zeballos, R.J. Integrative approach to the interpretation. In: Progress in respiratory research. Vol. 32. Clinical exercise testing/ Ed. I.M. Weisman, R.J Zeballos // Basel, Switzerland: Karger; 2002. – P. 300-322.
30. Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations/ M. Guazzi [et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – №33. – P. 2917-2927. Режим доступа: [doi:10.1093/eurheartj/ehs221](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs221).
31. Дадачева, З.Х., Белевская, А.А., Саидова, М.А., Н.М.Данилов, Т.В.Мартынюк, И.Е.Чазова Первый российский опыт применения силденафила у больных идиопатической легочной гипертензией// Системные гипертензии. – 2015. – Vol.12, № 3. – P. 50-55.
32. Постановление министерства здравоохранения Республики Беларусь №90 от 21 июля 2016 года «Об утверждении клинического протокола «Диагностики и лечение пациентов с заболеваниями органов пищеварения». Приложение 4. «Диагностика и лечение заболеваний печени». Минск. – 2016. – С. 100. Режим доступа: <http://www.med.by/normativ/ptmz/2016/ptmz90.pdf>.

Содержание

Легочная артериальная гипертензия.....	3
Ассоциированные с легочной артериальной гипертензией заболевания.....	19
Заключение.....	29
Приложения.....	30
Литература.....	56

Учебное издание

Казаков Сергей Алексеевич
Пристром Андрей Марьянович
Кундер Елена Владимировна,
Тябут Тамара Дмитриевна,
Борис Александр Михайлович,
Буглова Анна Евгеньевна,
Михно Мария Михайловна,
Пырочкин Александр Владимирович,
Рачок Светлана Михайловна,
Руцкая Татьяна Александровна,
Руденко Елена Викторовна,
Маслинская Лилия Николаевна

ЛЕГОЧНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Учебно-методическое пособие

Ответственный за выпуск С.А. Казаков

Подписано в печать 20.12. 2016. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 3,19. Уч.- изд. л. 2,81. Тираж 150 экз. Заказ 20.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.

