

УДК616.24-008.331.1-079.4

Л. М. ЯКОВЛЕВА

/Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна/

Огляд сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією

Резюме

У статті з позиції рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2022) розглянуті питання визначення, патогенезу, класифікації та діагностики легеневої гіпертензії. Особливу увагу приділено показанням до проведення та інтерпретації результатів катетеризації правих порожнин серця з виділенням груп пацієнтів із прекапілярною, ізольованою післякапілярною та комбінованою легеневою гіпертензією. В статті оговорено діагностичний алгоритм для осіб з підозрюваною легеневою артеріальною гіпертензією, а також стратифікацію ризику пацієнтів із підтвердженим діагнозом. Розглянуті питання призначення специфічної медикаментозної терапії пацієнтам із легеневою артеріальною гіпертензією, ескалації терапії, в тому числі показання до трансплантації комплексу серце – легені.

Ключові слова: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія, катетеризація правих відділів серця, середній тиск у легеневій артерії, опір легневих судин, прекапілярна легенева гіпертензія, ізольована післякапілярна легенева гіпертензія

Легенева гіпертензія (ЛГ) – це патофізіологічний розлад, який може включати численні клінічні стани та може бути пов'язаний із різними серцево-судинними та респіраторними захворюваннями.

У 2022 р. робоча група з діагностики та лікування ЛГ Європейського товариства кардіологів (ESC) визначила ЛГ як гемодинамічний і патофізіологічний стан, який діагностують при стійкому підвищенні середнього артеріального тиску (АТсер) в легеневій артерії (ЛА) ≥ 20 мм рт. ст. у стані спокою, яке вимірюється при прямій катетеризації правих порожнин серця (КППС). Нормальний АТсер у ЛА становить (14 ± 3) мм рт. ст.

КППС є інвазивною методикою, яка полягає у введенні плаваючого катетера типу Сван-Ганца у праві відділи серця для оцінювання параметрів центральної гемодинаміки. У класичному варіанті це чотирипросвітний катетер із чотирма «хвостами»: венозним (проксимальним) портом, конектором термодатчика, портом для роздування балона та легеневим (дистальним) портом.

КППС дає змогу виконати пряме вимірювання тиску в правому передсерді (ПП), який у нормі становить 0–8 мм рт. ст. Потім катетер просувається далі, вимірюють систолічний (20–30 мм рт. ст.), діастолічний (0–8 мм рт. ст.) тиск і АТсер. у правому шлуночку (ПШ), систолічний (20–30 мм рт. ст.), діастолічний (8–15 мм рт. ст.) тиск і АТсер у ЛА. При подальшому просуванні катетера крива тиску різко знижує амплітуду. Це так зване «заклинювання» ЛА, коли роздутий балончик катетера повністю перекриває просвіт легеневої судини. Тиск, який реєструють при заклинюванні легеневої артерії (ТЗЛА), опосередковано відображає тиск у лівому передсерді, який у нормі становить 8–12 мм рт. ст.

АТсер у ЛА розраховують за формулою: $TЛА\ сер = \Delta TЛА + 1/3 \times (CTЛА - \Delta TЛА)$, де ΔT – діастолічний тиск, CT – систолічний тиск.

За рівнем АТсер у ЛА виділяють три ступені тяжкості ЛГ:

- 1 ступінь (помірна ЛГ) – 20–45 мм рт. ст.;
- 2 ступінь (середня ЛГ) – 45–65 мм рт. ст.;
- 3 ступінь (тяжка) ≥ 65 мм рт. ст.

Дуже важливим показником КППС є також опір легневих судин (ОЛС), який вимірюють у одиницях Вуда (1 од. Вуда = $80 \text{ дін} \cdot \text{с} \cdot \text{см}^{-5}$) і розраховують за формулою: $ОЛС = TЛА\ сер - TЗЛА/СВ$, де СВ – серцевий викид, виміряний методом термоділюції. Нормальне значення ОЛС знаходиться у межах 0,3–2 од. Вуда.

Відповідно до різних комбінацій АТсер у ЛА, ТЗЛА, та ОЛС, які оцінювалися в різних клінічних ситуаціях, можна поділити легеневу гіпертензію на прекапілярну, ізольовану післякапілярну, комбіновану пре- та післякапілярну (табл. 1).

Таблиця 1. Гемодинамічні визначення легеневої гіпертензії

Визначення	Характеристика	Клінічна група
Прекапілярна ЛГ	$TЛА\ сер > 20$ мм рт.ст. $TЗЛА \leq 15$ мм рт.ст. $ОЛС > 2$ од. Вуда	1. Легенева артеріальна гіпертензія 2. ЛГ унаслідок легневих захворювань 3. Хронічна тромбоемболічна ЛГ 5. ЛГ з неясними або багатofакторними механізмами
Ізольована післякапілярна ЛГ	$TЛА\ сер > 20$ мм рт.ст. $TЗЛА > 15$ мм рт.ст. $ОЛС \leq 2$ од. Вуда	2. ЛГ унаслідок захворювань лівих камер серця
Комбінована (пре- та післякапілярна) ЛГ	$TЛА\ сер > 20$ мм рт.ст. $TЗЛА \leq 15$ мм рт.ст. $ОЛС > 2$ од. Вуда	2. ЛГ унаслідок захворювань лівих камер серця 5. ЛГ з неясними або багатofакторними механізмами
ЛГ навантаження	Нахил $TЛА\ сер / СВ$ між станом спокою і фізичним навантаженням > 3 мм рт. ст./л/хв	

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – це група захворювань, яка гемодинамічно характеризується наявністю прекапілярної ЛГ, що визначається при ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст., ОЛС >2 од. Вуда за відсутності інших причин прекапілярної ЛГ, таких як захворювання легень, хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія та інші рідкісні захворювання. ЛАГ охоплює різні форми, які мають схожу клінічну картину та практично ідентичні патологічні зміни мікроциркуляції.

Окремо в рекомендаціях ESC, 2022 виділяють ЛГ навантаження, яку визначають при нахилі ТЛАСер/СВ між станом спокою і фізичним навантаженням >3 мм рт.ст./л/хв. А також наголошують, що деякі пацієнти з ЛГ мають підвищений ТЛАСер (>20 мм рт. ст.), але низький ОЛС (≤ 2 од. Вуда) і низький ТЗЛА (≤ 15 мм рт. ст.). Цей гемодинамічний стан може бути описаний терміном «некласифікована легенева гіпертензія».

Перша класифікація ЛГ була запропонована на нараді ВООЗ у 1973 р. Відповідно до цієї класифікації виділені первинна (ідіопатична) та набута (вторинна) ЛГ, які об'єднують цілу низку нозологічно неоднорідних захворювань. Чинна клінічна класифікація була оновлена у 2022 р. Відповідно до цієї класифікації, виділяють п'ять клінічних груп ЛГ із різними патофізіологічними, терапевтичними та прогностичними ознаками.

Клінічна класифікація легеневої гіпертензії (ESC, 2022):

1 ГРУПА. Легенева артеріальна гіпертензія

1.1 Ідіопатична

1.1.1 Із негативним вазореактивним тестом

1.1.2 Із позитивним вазореактивним тестом

1.2 Спадкова

1.3 Асоційована з ліками та токсинами (табл. 2)

1.4 Асоційована з:

1.4.1 Захворюваннями сполучної тканини

1.4.2 ВІА-інфекцією

1.4.3 Портальною гіпертензією

1.4.4 Вродженими вадами серця (табл. 3)

1.4.5 Шистосомозом

1.5 ЛАГ з ознаками ураження вен/капілярів (вено-оклюзивна хвороба легень, гемангіоматоз легневих капілярів)

1.6 Персистентна легенева гіпертензія немовлят

2 ГРУПА. ЛГ, пов'язана з ураженням лівих відділів серця

2.1 Серцева недостатність:

2.1.1 Зі збереженою фракцією викиду

2.1.2 Зі зниженою або помірно зниженою фракцією викиду

2.2 Клапанні вади серця

2.3 Вроджені/набуті серцево-судинні захворювання, що призводять до післякапілярної ЛГ

3 ГРУПА. ЛГ, пов'язана із захворюваннями легень та/або гіпоксією

3.1 Обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) або емфізема

3.2 Рестриктивне захворювання легень

3.3 Захворювання легень зі змішаною рестриктивною/обструктивною картиною

3.4 Гіповентильційні синдроми

3.5 Гіпоксія без захворювання легень (наприклад, на великій висоті)

3.6 Вади розвитку легень

4 ГРУПА ЛГ, пов'язана з обструкцією легеневої артерії

4.1 Хронічна тромбоемболічна ЛГ (ХТЕЛГ)

Таблиця 2. Ліки та токсини, пов'язані з розвитком легеневої артеріальної гіпертензії

Повна асоціація	Можлива асоціація
Амінорекс Бенфлюорекс Дазатиніб Дексфенфлурамін Фенфлурамін Метамфетаміни Токсична рапсова олія	Анкілюючі агенти (циклофосфамід, мітоміцин С) Амфетаміни Бозутиніб Коккаїн Діазоксид Противірусні засоби прямої дії проти вірусу гепатиту С (софосбувір) Індурубін (китайська трава Qing-Dai) Інтерферон альфа та бета Лефлуномід L-триптофан Фенілпропаноламін Понатиніб Селективні інгібітори протеасом (карфілзоміб) Розчинники (трихлоретилен) Звіробій

Таблиця 3. Клінічна класифікація вроджених системно-легневих шунтів, асоційованих із легеневою артеріальною гіпертензією

Синдром Ейзенменгера
Охоплює усі великі внутрішньо- та позасерцеві дефекти, які починаються як системно-легеневі шунти і з часом прогресують до серйозного підвищення ОЛС і утворення зворотного (легенево-системного) або двоспрямованого шунтування (ціаноз, еритроцитоз, кровохаркання, цереброваскулярні події, аритмії, правошлункочкова СН, раптова серцева смерть)
ЛАГ, пов'язана з системно-легневими шунтами, що переважають: яка корегується; яка не корегується
Охоплює помірні або незначні дефекти. ОЛС збільшено від незначного до помірного ступеня. Переважає системно-легеневе шунтування. У пацієнтів із помірними та вираженими дефектами (ціаноз у спокої)
ЛАГ за наявності незначних внутрішньосерцевих дефектів
Помітне підвищення ОЛС, а наявність малих дефектів (зазвичай шлункочкові септальні дефекти ≤ 1 см і передсердні септальні дефекти ≤ 2 см, виявлені при ЕхоКГ), які самі по собі не призводять до підвищення ОЛС (клінічна картина дуже схожа на ту, що й при ідіопатичній ЛГ. Закриття дефектів протипоказано)
ЛАГ після коригувальних кардіохірургічних втручань
Вроджена вада серця була усунута, але ЛАГ або не зникає після операції, або рецидивує після оперативного втручання або через кілька місяців або років після операції за відсутності значних післяопераційних гемодинамічних порушень

4.2 Інші обструкції легеневої артерії

5 ГРУПА ЛГ з неясними та/або багатофакторними механізмами

5.1 Гематологічні розлади

5.2 Системні розлади

5.3 Метаболічні розлади

5.4 Хронічна ниркова недостатність з або без гемодіалізу

5.5 Тромботична мікроангіопатія пухлини легень

5.6 Фіброзуєчий медіастиніт

Згідно з МКХ-10, первинна ЛГ кодується I.27.0, інші уточнені форми ЛГ – I.27.8, інші неуточнені форми ЛГ – I.27.9, а ЛГ після тромбоемболії ЛА – I.26.

Епідеміологія легеневої гіпертензії

Поширеність ЛГ становить ~ 1 % дорослого населення та є вищою серед осіб, старших за 65 років. У Великобританії поши-

реність ЛГ подвоїлася за останні 10 років і наразі становить 125 випадків на мільйон жителів.

Найпоширенішою є 2 група ЛГ, ЛГ при захворюваннях легень (3 група), особливо при ХОЗЛ, займає друге місце за поширеністю. Але, незалежно від етіології, розвиток ЛГ пов'язаний із погіршенням симптомів і суттєвим збільшенням смертності.

Захворюваність на ЛАГ (1 група) становить 6 на 1 млн населення, а поширеність – 48–55 на 1 млн населення. Спадкова ЛАГ частіше зустрічається у молодих жінок. Але, за даними реєстрів США та країн європейського Союзу, ЛАГ у віці понад 65 років зустрічається з однаковою частотою як у жінок, так і в чоловіків. У більшості реєстрів ідіопатична ЛГ становить 50–60 % від усіх випадків ЛАГ, а пов'язана із захворюваннями сполучної тканини займає 2 місце за поширеністю, асоційована з портальною гіпертензією – 3 місце.

У 2013 році поширеність у світі хронічної серцевої недостатності (ХСН) становила 61,7 млн осіб, що вдвічі більше проти 1990 року. Наразі в Європі та США понад 80 % пацієнтів із ХСН мають вік більше 65 років. Ізолвована післякапілярна ЛГ або з перекапілярним компонентом реєструється у 50 % пацієнтів з ХСН, у 60–70 % осіб з вадами мітрального клапана та у 50 % – з аортальним стенозом.

Приблизно 1–5 % пацієнтів із пізньою стадією ХОЗЛ (дихальна недостатність III–IV ст.) мають ТЛАСер >35–40 мм рт. ст. Серед пацієнтів з ідіопатичним фіброзом легень ЛГ зі збільшенням ТЛАСер ≥25 мм рт. ст. реєструють у 8–15 % пацієнтів на ранній стадії захворювання, у 30–50 % – на пізній та в >60 % – на термінальній стадії. Приблизно 120 млн людей живуть на висоті вище за 2500 м та мають ризики розвитку хронічної гірської хвороби і ЛГ.

У рекомендаціях зазначено, що наразі кількість пацієнтів із ХТЕЛГ зростає, а дані реєстрів свідчать, що захворюваність і поширеність ХТЕЛГ, відповідно, становлять 2–6 та 26–38 випадків/млн дорослого населення.

Патогенез легеневої гіпертензії

Унаслідок того, що до групи ЛАГ включені нозологічно неоднорідні захворювання, стверджувати про єдину концепцію патогенезу не є можливим. Водночас, при всіх цих захворюваннях розвиваються обструктивні зміни в системі легеневої мікроциркуляції, що передбачає рівнозначні патофізіологічні процеси формування ЛАГ.

Основні патогенетичні механізми формування ЛАГ наведено на рисунку 1. У процесі формування ЛГ різного ступеня на різних етапах хвороби беруть участь системи регуляції кровообігу, вазоактивні субстанції, фактори росту, медіатори запалення, тромбодитарний фактор, компоненти системи згортання крові.

В основі патогенезу ЛГ лежать три основні процеси:

- *тромбоз in situ*, що розвивається внаслідок ендотеліальної дисфункції. Він може виникнути через спадкові механізми та під впливом ФР, що змінюють природний баланс метаболізму вазодилаторів (оксид азоту та простагландин) і вазоконстрикторів (ендотелін-1 і тромбоксан) у бік останніх. Це призводить до порушень вазореактивності легеневих судин та їх вазоконстрикції;

- *проліферативна реакція інтими й адвенції судин* у відповідь на збільшення рівня ендотеліну-1 (Е-1) унаслідок його гіперпродукції або зменшення утилізації в легенях. Значне підвищення вмісту Е-1 відзначають при ідіопатичній формі ЛГ, уроджених вадах серця, захворюваннях сполучної тканини. Одним із ключових моментів патогенезу ЛГ є активація рецепторів до Е-1, за допомогою яких реалізуються ефекти Е-1. Наслідком цього процесу є проліферація фібробластів, надмірний синтез компонентів екстрацелюлярного матриксу, ремоделювання легеневих судин;
- *гіпертрофія гладком'язових клітин і вторинна хронічна вазоконстрикція*. Прогресування підвищення систолічного артеріального тиску в ЛА викликає гіпертрофію м'язового шару ЛА, а потім і периферичних легеневих судин. Легеневе судинне русло стає більш ригідним і менш реактивним до змін серцевого викиду.

Наразі теорії «естрадіолового парадоксу» надається особливе місце в патогенезі ЛАГ. 17-β-естрадіол – основний і найактивніший жіночий статевий гормон, який синтезується під впливом фолікулостимулювального гормону. 17-β-естрадіол має два основні шляхи метаболізму. Перший шлях відбувається з утворення мітогенних, ангіогенних, прозапальних метаболітів. Другий шлях здійснюється за участю системи цитохромів (CYP1A1/CYP1B1) і призводить до утворення метаболіту 2-methoxyestradiol (2ME), який не має естрогенної активності, але сприяє синтезу та вивільненню простагландину й оксиду азоту та пригнічує синтез Е-1 у клітинах ендотелію. Зменшенню перетворення естрадіолу в 2ME сприяють гіпоксія, запалення, приймання деяких лікарських засобів, чинники зовнішнього середовища, генетичний поліморфізм ферментів, відповідальних за його метаболізм. Ефект «естрадіолового парадоксу» при ЛГ полягає в тому, що 2ME починає працювати як біологічний антагоніст естрадіолу: пригнічує його мітогенні, чинить ангіогенні та анти-апоптотичні ефекти. Створюються осередки проліферації ендотелію, в центрі яких клітини мають схожі властивості з пухлинними клітинами: високопроліферативні, стійкі до апоптозу.

Здебільшого ЛГ, яка розвивається в умовах лівошлуночкової серцевої недостатності, АТсер у ЛА, не перевищує 30–35 мм рт. ст., якщо немає додаткових чинників, що сприяють підвищенню артеріального тиску. Патогенез ЛГ, зумовлений ураженням лівих камер серця, має багатофакторний характер. Венозна (післякапілярна, або пасивна) ЛГ, є безпосереднім результатом підвищен-



Рис. 1. Сучасні уявлення про патогенез ЛГ (адаптовано за S. Stewart, 2005)

Примітка. ФРП – фактори росту пухлин.

ня тиску в лівому передсерді як при систолічній, так і при діастолічній дисфункції лівого шлуночка. Слідом за підвищенням тиску в лівому передсерді підвищується тиск у легеневиx венах, потім у венулах, капілярах і артеріолах і, нарешті, в гілках ЛА. Крім венозної ЛГ, у хворих з ураженням лівих камер серця існують інші механізми, які зумовлюють розвиток ЛГ і правошлуночкову серцеву недостатність:

- чинники, що послідовно підвищують ОЛС:
 - застійні вазоконстрикції та васкулопатія;
 - гіпоксична легенева вазоконстрикція;
 - структурні зміни в легеневому судинному руслі;
 - дифузний пневмофіброз;
- чинники, пов'язані з міжшлуночковою взаємодією (збільшення кінцево-діастолічного тиску в порожнині лівого шлуночка, що, через міжшлуночкову перегородку, передається правому шлуночку, зменшується діастолічний об'єм правого шлуночка та порушується його функція);
- чинники, пов'язані з ішемією міокарда;
- тахіаритмія, легенева емболія, дисфункція тристулкового клапана.

Перебіг ЛГ у пацієнтів 4 групи відбувається з гіпоксемією та гіпокапнією, для неї також характерне деяке невелике підвищення АТсер. в ЛГ до 25–35 мм рт. ст. у спокої. Під час помірного фізичного навантаження розвивається ЛГ тяжкого ступеня (50–60 мм рт. ст.), що пов'язано зі збільшенням ОЛС у 2–3 рази. У патогенезі ЛГ унаслідок захворювань легень вирішальне значення мають:

- альвеолярна гіпоксія з розвитком гіпоксичної артеріальної вазоконстрикції;
- облітерація легеневого артеріального русла.

Клінічна картина

Клінічні прояви ЛГ залежать від характеру основного захворювання, які можуть переважати при помірному ступені вираженості ЛГ (табл. 4). Перші симптоми неспецифічні, що значно ускладнює ранню діагностику. Найчастішим симптомом є задишка при фізичному навантаженні (ФН), яка з часом наростає, що пояснюється обмеженням збільшення серцевого викиду під час фізичного навантаження через вираженість обструкції легеневого русла. Задишку часто пояснюють нетренованістю пацієнта, що призводить до пізньої діагностики ЛГ.

На відміну від ЛАГ, легенева післякапілярна гіпертензія зазвичай виявляється також задишкою в горизонтальному положенні або уві сні (ортопное або пароксизмальна нічна задишка).

Залежно від стадії захворювання та ступеня декомпенсації правого шлуночка можуть бути такі симптоми як непродуктивний кашель, біль у грудній клітці, серцебиття, підвищена стомлюваність або слабкість, непритомність або переднепритомний стан, периферичні набряки та тяжкість у правому підребер'ї, рідко кровохаркання. Усі симптоми вкрай неспецифічні та повинні обов'язково оцінюватися разом з даними анамнезу та додатковими методами обстеження.

Для оцінки функціональної спроможності хворих використовують класифікацію ЛГ за ВООЗ, яка була запропонована на Всесвітньому конгресі з первинної ЛГ (Евіан, Франція, 1998 р.)

(табл. 5). Простим, вельми важливим і чутливим тестом об'єктивізації функціональної спроможності та щоденної активності пацієнтів є шестихвилинний тест із ходьбою (табл. 6).

Діагностика

Електрокардіографія (ЕКГ) мало чим може допомогти в ранній діагностиці ЛГ. Гіпертрофія правого шлуночка повинна бути значною, щоб електрична вісь серця відхилилася вправо і з'явилися вольтажні критерії гіпертрофії. Трохи раніше ЕКГ-ознак гіпертрофії

Таблиця 4. Симптоми у пацієнтів з легеневою гіпертензією

<p>Симптоми</p> <ul style="list-style-type: none"> • Задишка при ФН • Втома і швидке виснаження • Задишка при нахилі вперед (бендопное) • Серцебиття • Кровохаркання • Здуття живота та нудота, спричинені ФН • Збільшення ваги (затримка рідини) • Синкопе (під час або незабаром після ФН) 	<p>Рідкісні симптоми внаслідок розширення ЛА</p> <ul style="list-style-type: none"> • Біль у грудях при ФН (через динамічне стискання ЛКА дилатованою ЛА) • Хрипота (дисфонія) через стискання лівого гортанного поворотного нерва (кардіовокальний або синдром Ортнера) • Задишка, хрипи, кашель, інфекція нижніх дихальних шляхів, ателектаз через стискання бронхів
<p>Ознаки дисфункції ПШ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Розширення та пульсація яремних вен • Здуття живота • Гепатомегалія • Асцит • Периферичний набряк 	<p>Ознаки низького наповнення ЛШ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Периферичний ціаноз (посиніння губ і кінчиків пальців) • Запаморочення • Блідість • Прохолоднання кінцівок • Тривале заповнення капілярів

Таблиця 5. Функціональна класифікація хворих на ЛГ за ВООЗ (1998)

Функціональний клас	Симптоматика
I	Хворі на ЛГ без обмеження фізичної активності. Звичайні фізичні навантаження не призводять до появи задишки, втоми, болю у грудях і синкопальних станів
II	Хворі на ЛГ з незначним обмеженням у виконанні фізичного навантаження. У стані спокою симптоми відсутні. Звичайні фізичні навантаження викликають задишку, втому, біль у грудях або синкопальні стани
III	Хворі на ЛГ зі значним обмеженням фізичної активності. У стані спокою вони відчувають себе комфортно. Фізичні навантаження, менші, ніж звичайні, викликають у них значну задишку або втому, біль у грудях або синкопальні стани
IV	Хворі на ЛГ, які не можуть виконувати будь-яке фізичне навантаження без виникнення симптомів. У хворих є симптоми правобічної СН. Задишку та слабкість відзначають у стані спокою. Дискомфорт посилюється при будь-якій фізичній активності

Таблиця 6. Об'єктивізація функціонального класу за даними тесту з шестихвилинною ходьбою (Тест з 6-хвилинною ходьбою)

Дистанція, яку пацієнт здатний пройти за 6 хв (м)	Функціональний клас	Максимальне споживання кисню (мл/м ² за хв)
426–550	I	18,1–22,0
300–425	II	14,1–18,0
150–300	III	10,1–14,0
< 150	IV	< 10

правого шлуночка можуть з'явитися ознаки перевантаження правого передсердя.

Типовими змінами на ЕКГ при ЛГ є:

- P-pulmonale (P > 0,25 mV у відведенні II);
- відхилення ЕОС праворуч або (вісь QRS > 90° або невизначена);
- гіпертрофія ПШ (R/S > 1, з R > 0,5 mB у V1; R у V1 + S у відведенні V5 > 1 mB);
- блокада правої ніжки пучка Гіса — повна або неповна (схеми qR або rSR у V1);
- патерн розтягнення ПШ (депресія ST/інверсія зубця T у правих прекардіальних V1–4 і нижніх II, III, aVF відведеннях);
- подовжений інтервал QTc (неспецифічний).

Порушення на ЕКГ можуть викликати підозру на ЛГ, надавати прогностичну інформацію та виявляти аритмії:

- незрозуміла задишка при ФН, нормальна ЕКГ та нормальне значення BNP/ NT-proBNP – низька імовірність ЛГ;
- незрозуміла задишка при ФН та відхилення ЕОС вправо – висока діагностична імовірність.

Рентгенологічне дослідження ОГК. У 90 % випадків при ЛАГ можуть бути виявлені певні зміни. Відзначають підвищення прозорості легневих полів на периферії внаслідок збіднення легеневого малюнка, вибухання стовбура та лівої гілки ЛА, які формують II дугу по лівому контуру серця, розширення коренів легень і збільшення правих відділів серця. При рентгенологічному дослідженні можуть бути виявлені зміни легень і серця, які могли ініціювати розвиток ЛГ інших груп. Однак, нормальний результат рентгену ОГК не виключає ЛГ (табл. 7).

Тестування функції легень та газів артеріальної крові:

- форсована спірометрія;
- плетизмографія тіла;
- дифузійна здатність легень для монооксиду вуглецю;
- аналіз газів артеріальної крові.

Ці дослідження виконують з метою діагностики ступеня вентиляційної та дихальної недостатності, а також для уточнення характеру порушень (обструктивні, рестриктивні). При ЛГ виявляють зниження раО₂, раСО₂. Зниження легневих обсягів і швидкісних показників вентиляційної функції, гіпоксемія визначаються при тяжкому перебігу ЛГ на ранніх стадіях захворювання.

Трансторакальна Ехо-кардіографія (Ехо-КГ). Незалежно від етіології, що лежить в основі, ЛГ призводить до перевантаження ПШ тиском і його дисфункції.

На думку експертів, дані ЕхоКГ не є цілком надійними при підозрі на ЛГ і рекомендації з використання методу сформульовані таким чином:

1. У хворих з клінічною підозрою на ЛАГ (неінвазивний метод скринінгу);
2. Цінний інструмент щодо виявлення причини підозрюваної або підтвердженої ЛГ;

3. У хворих з доведеною ЛАГ для оцінки динаміки СТАА і анатомічних змін (гіпертрофія і дилатація ПП і ПШ, гідроперикард);

4. У безсимптомних хворих із високим ризиком ЛАГ для визначення підвищеного СТАА.

ЕхоКГ визначення СТАА ґрунтується на результатах вимірювання максимальної швидкості трикуспідального потоку в систолу (V): СТАА = 4 x V² + тиск у правому ПП (ТПП). Визначення ТПП ґрунтується на респіраторних коливаннях діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ). При діаметрі НПВ < 2,1 та інспіраторному спаданні > 50 % ТПП становить 3 мм рт. ст. (діапазон від 0 до 3 мм рт. ст.), при діаметрі НПВ > 2,1 см та інспіраторному спаданні > 50 %, ТПП становить до 8 мм рт. ст. (діапазон 5–10 мм рт. ст.), при діаметрі НПВ > 2,1 см та інспіраторному спаданні < 50 % ТПП становить до 15 мм рт. ст. (діапазон 10–120 мм рт. ст.). На точність розрахунків впливають варіабельність тиску в ПП, відсутність якісної локації систолічного потоку через тристулковий клапан і ціла низка інших показників. Тому в залежності від вимірної V, необхідно використовувати інші додаткові Ехо-КГ ознаки щодо оцінки імовірності ЛГ (рис. 2).

Згідно з алгоритмом, пацієнти з високою імовірністю ЛАГ (V > 3,4 м/с), мають бути направлені на КПСС. Рішення щодо ведення пацієнтів з проміжною (V 2,9–3,4 м/с) та низькою імовірністю (V ≤ 2,8 м/с) приймаються залежно від наявності інших Ехо-КГ ознак, що вказують на ЛГ (табл. 8) Виходячи з імовірності ЛГ за даними Ехо-КГ, слід розглянути подальше обстеження в клінічному контексті (тобто оцінку симптомів та факторів ризику або супутніх станів для ЛАГ або ХТЕЛГ).

При відсутності необхідних додаткових критеріїв пропонується або Ехо-КГ контроль, або розглядається альтернативний діагноз. У симптомних пацієнтів із проміжною Ехо-КГ імовірністю ЛГ можна розглянути застосування однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ) для подальшого уточнення ймовірності ЛГ.

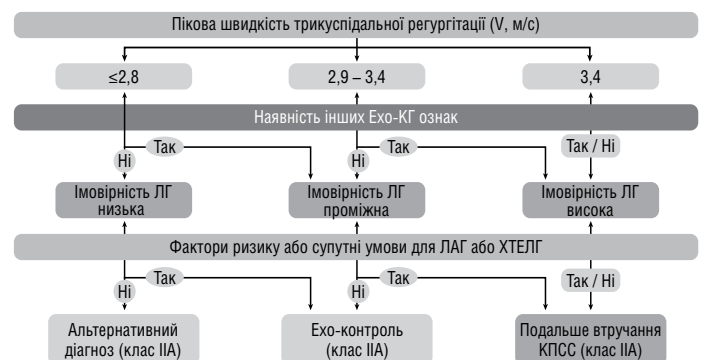


Рис. 2. Ехо-КГ імовірність легеневої гіпертензії і рекомендації щодо подальшої оцінки

Таблиця 7. Рентгенологічні ознаки легеневої гіпертензії та супутніх захворювань

Ознаки ЛГ і супутні відхилення	Ознаки ураження лівих відділів серця/ венозний застій	Ознаки захворювання легень
Збільшення правих відділів серця	Зниження прозорості	Сплющення діафрагми (ХОЗЛ/емфізема)
Збільшення ЛА (в т. ч. дилатація)	Потовщення міжчасточкової перегородки лінії «Керлі В»	Гіперпрозорість (ХОЗЛ/емфізема)
Обрізка периферичних судин	Плевральний випіт	Втрата об'єму легень (фіброзне захворювання легень)

Таблиця 8. Додаткові Ехо-КГ ознаки, що вказують на легеневу гіпертензію

А: шлуночки	В: легенева артерія	С: НПВ і ПП
Співвідношення базальних діаметрів ПШ і лівого шлуночка (ЛШ) >1,0	Час прискорення потоку в тракті, що вносить ПШ з використанням доплерографії <105 мс та/або наявність середньосистолічної виїмки	Діаметр НПВ > 21 мм у поєднанні з її зменшенням або інспіраторним спаданням (<50 % при глибокому вдиху або >20 % при спокійному вдиху)
Ущільнення міжшлуночкової перегородки (індекс ексцентричності ЛШ >1,1 у систолу і/або діастолу)	Швидкість легеневої регургітації у ранню діастолу >2,2 м/с	Площа ПП >18 см ²
Співвідношення TAPSE/СТЛА < 0,55 мм/мм рт. ст.	Діаметр ЛА >25 мм	

Вентиляційно-перфузійна скintiграфія (ВПСГ) найінформативніша при підозрі на ХТЕЛГ. Тому ВПСГ рекомендовано всім пацієнтам із ЛГ нез'ясованої природи для виключення ХТЕЛГ.

При ВПСГ визначаються дефекти перфузії в часткових і сегментарних зонах без порушення легеневої вентиляції. Чутливість методу в діагностиці тромбоемболії ЛА становить 90–100 %, специфічність – 94–100 %. У разі ЛГ при паренхіматозних захворюваннях легень ВПСГ дає змогу виявити дефекти перфузії, відповідні вентиляційним порушенням.

Метод комп'ютерної томографії (КТ) високої роздільної здатності з контрастуванням судин легень можна використовувати для оцінки стану судин, серця і легневих полів. Метод має важливе значення в диференційній діагностиці ЛГ при ураженні легеневої паренхіми при емфіземі легень, інтерстиціальних легневих хворобах. При контрастуванні судинного русла виявляють ознаки порушення легеневого кровообігу, зумовленого тромбоемболією ЛА.

Ознаки КТ, що вказують на наявність ЛГ:

- збільшення діаметра ЛА ≥ 30 мм;
- товщина стінки ПШ ≥ 6 мм;
- відхилення перегородки $\geq 140^\circ$, або співвідношення ПШ:ЛШ ≥ 1 .

- Ознаки КТ щодо визначення причин, які призвели до ЛГ:
- ХТЕЛ (чутливість 76 %, специфічність 96 %): дефекти наповнення (включаючи прилипання тромбу до стінки судин), ретракція/дилатація ЛА, мозаїчна перфузія та збільшені бронхіальні артерії);
 - захворювання легень;
 - серцево-судинні аномалії (внутрішньосерцеві шунти, відкрита артеріальна протока).

Магнітно-резонансна томографія є неінвазивним методом, який дає змогу отримати інформацію щодо структури та функцій серця та легневих судин. Метод застосовується для верифікації діагнозу ідіопатичної ЛГ, а також ЛГ, асоційованої з вродженими вадами серця та тромбоемболією ЛА.

Ультразвукове обстеження (УЗО) черевної порожнини є частиною комплексного діагностичного обстеження пацієнтів з уперше виявленою ЛГ. Основною метою використання методу є пошук захворювання печінки та/або портальної гіпертензії, або портотоміального шунта (мальформації Абернеті).

Під час перебігу захворювання у пацієнтів з ЛГ може розвинути вторинна органна дисфункція печінки та нирок. У цих пацієнтів УЗО черевної порожнини необхідне для диференційної діагностики та оцінки ступеня ураження органів.

Лабораторне обстеження при підозрі на ЛГ включає:

- аналіз крові клінічний (в тому числі з оцінкою рівнів гемоглобіну, електролітів сироватки);

- оцінку функції нирок (креатинін, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації);
- вміст сечової кислоти у крові;
- показники функції печінки (АСТ, АЛТ, лужна фосфатаза, γ -ГТ, білірубін);
- статус заліза (сироваткове залізо, насичення трансферину та феритин);
- BNP або NT-proBNP;
- тестування на віруси гепатиту та ВІЛ;
- базове імунологічне лабораторне дослідження (скринінг-ві тести на антинуклеарні антитіла, антицентромерні антитіла та анти-Ro);
- скринінг біологічних маркерів антифосфоліпідного синдрому (для пацієнтів із ХТЛГ);
- тиреотропний гормон;
- генетичне тестування.

Катетеризація правих порожнин серця (КППС) була й залишається «золотим» стандартом у діагностиці ЛГ, насамперед ідіопатичної ЛАГ, а також ЛА, асоційованої з вродженими вадами серця, колагенозами, портальною гіпертензією, ВІЛ-інфекцією і застосуванням деяких лікарських засобів, а також показана при ХТЕЛГ. КППС повинна проводитися також у пацієнтів при підозрі на 5 групу ЛГ, а також кожного разу при незрозумілій причині тяжкої ЛГ (табл. 9).

Використання КППС вимагає експертних знань, ретельної методології відповідно до стандартизованих протоколів і повинно проводитися в спеціальних експертних центрах. При проведенні в центрах ЛГ частота серйозних побічних ефектів становить 1,1 %, смертність, пов'язана з процедурою – 0,055 %. Найнебезпечнішим ускладненням КППС є перфорація ЛА.

Протипоказаннями до проведення КППС є:

- відомий тромб або пухлина в ПШ, або ЛА;
- нещодавно імплантований електрокардіостимулятор (<1 місяця);
- механічний правий серцевий клапан;
- гостра інфекція або інфекційний ендокардит.

У рекомендаціях зазначено, що співвідношення ризик/користь слід оцінювати індивідуально перед кожним обстеженням і обговорювати з пацієнтом.

Метою проведення гострого тесту з вазодилаторами є виявлення вазореспондентів, яким підходить лікування високими дозами антагоністів кальцію. Пробу з вазодилатором проводять тільки пацієнтам з ідіопатичною, спадковою ЛГ або ЛГ, пов'язаною з прийомом токсичних агентів. В рекомендаціях оговорюється використання для проведення вазореактивного тесту трьох препаратів (табл. 11).

Проба з вазодилататором вважається позитивною, якщо середній АТ у ЛАГ знижується ≥ 10 мм рт. ст. і досягає рівня ≤ 40 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється. У пацієнтів, які є вазореспондентами і лікуються високими дозами антагоністів кальцію, кожні 3–6 міс необхідна обов'язкова неінвазивна оцінка ефективності терапії, що проводиться, оскільки може відбуватися втрата чутливості до цих препаратів.

Лікування пацієнтів з ЛАГ

Підхід до лікування пацієнтів із ЛАГ (1 клінічна група) суттєво відрізняється від лікування хворих з іншими групами ЛГ. Загальні рекомендації, спрямовані на зниження ризику погіршення перебігу захворювання у хворих 1 клінічної групи, включають:

- фізичні тренування під наглядом рекомендовані пацієнтам із ЛАГ під час медикаментозної терапії (клас I, рівень A);
- психосоціальна підтримка (клас I, рівень C);
- імунізація пацієнтів проти SARS-CoV-2, грипу та *Streptococcus pneumoniae* (клас I, рівень C);
- при наявності ознак недостатності ПШ та затримки рідини рекомендується лікування діуретиками (клас I, рівень C);
- довгострокова киснева терапія рекомендована пацієнтам із ЛАГ, у яких тиск кисню в артеріальній крові < 8 kPa (60 mmHg) (клас I, рівень C);
- за наявності залізодефіцитної анемії рекомендована корекція статусу заліза (клас I, рівень C);
- за відсутності анемії у пацієнтів із ЛАГ з дефіцитом заліза можна розглянути можливість відновлення заліза (клас IIb, рівень C);
- антикоагулянти зазвичай не рекомендовані пацієнтам з ЛАГ, але можуть розглядатися в індивідуальному порядку (фібриляція передсердь, венозний тромбоемболізм) (клас IIb, рівень C);
- застосування інгібіторів АПФ, сартанів, сакубітрілу/валсартану, БАБ або івабрадину не рекомендовано пацієнтам із ЛАГ, якщо цього не вимагають супутні захворювання (наприклад, АГ, ІХС, ХСН або аритмії) (клас III, рівень C);
- введення кисню під час польоту рекомендується пацієнтам, які використовують кисень, або пацієнтам, у яких тиск кисню в артеріальній крові < 8 kPa (60 мм рт. ст.) на рівні моря (клас I, рівень C);
- для втручань, що вимагають анестезії, слід розглянути міждисциплінарну консультацію в центрі ЛГ для оцінки ризику та користі (клас IIa, рівень C).

Оскільки вагітність і пологи несприятливо відображаються на перебігу захворювання та суттєво погіршують прогноз, експертна думка щодо жінок дітородного віку з ЛАГ полягає у

призначенні консультації щодо ризиків і невизначеностей, пов'язаних із вагітністю. Це має включати поради щодо запобігання вагітності та направлення на психологічну підтримку (клас I, рівень C). Рекомендується також надати чіткі поради щодо контрацепції, враховуючи, що наслідки неефективності контрацепції є значними (клас I, рівень C). Рекомендовано також жінкам, які планують завагітніти або завагітніли, отримувати негайну консультацію в досвідченому центрі ЛГ, щоб полегшити генетичне консультування та спільне прийняття рішень, а також надати психологічну підтримку пацієнтам та їхнім сім'ям, якщо це необхідно (клас I, рівень C).

Таблиця 9. Рекомендації з катетеризації правих порожнин серця та з проведення вазореактивного тестування

Показання	Клас	Рівень
Рекомендується проводити КППС для підтвердження діагнозу ЛГ (особливо ЛАГ або ХТЕЛГ) і підтримки рішень щодо лікування	I	B
Пацієнтам із підозрюваною або відомою ЛГ рекомендовано проводити КППС у експертному центрі	I	C
Рекомендовано, щоб КППС містила повний набір гемодинамічних параметрів та проводилася відповідно до стандартизованих протоколів (табл. 10)	IIa	C

Таблиця 10. Гемодинамічні показники, що повинні бути отримані при КППС

Параметри, що вимірюються	Нормальне значення
Тиск у правому передсерді, середній (RAP)	2–6 mmHg
Тиск у легеневій артерії, систолічний (sPAP)	15–30 mmHg
Тиск у легеневій артерії, діастолічний (dPAP)	4–12 mmHg
Тиск у легеневій артерії, середній (mPAP)	8–20 mmHg
Тиск заклинювання легеневої артерії, середній (PAWP)	≤ 15 mmHg
Серцевий викид (CO)	4–8 л/хв
Змішана венозна сатурація киснем (SvO ₂)	65–80 %
Насичення артеріальної крові киснем (SaO ₂)	95–100 %
Системний артеріальний тиск	120/80 мм рт
Розраховані параметри	Нормальне значення
Легеневий судинний опір (PVR)	0,3–2,0 WU
Індекс опору легеневих судин (PVRI)	3–3,5 Вт·м ²
Загальний легеневий опір (TPR)	< 3 WU
Серцевий індекс (CI)	2,5–4,0 л/хв·м ²
Ударний об'єм (УВ)	60–100 мл
Індекс ударного об'єму (IYO)	33–47 мл/м ²
Податливість легеневої артерії (PAC)	$> 2,3$ мл/мм рт. ст.

Таблиця 11. Препарати для гострого вазодилатуючого тесту та методика їх проведення

Препарат	Шляхи введення	Період напіввиведення	Доза	Тривалість введення
Епопростенол	Внутрішньовенна інфузія	3 хв	2–12 нг/кг/хв	10 хв
Оксид азоту	Інгаляційно	5–30 с	10–80 ppm	5–10 хв
Ілопрост	Інгаляційно	30 хв	5–10 мг	5–10 хв

Жінкам із ЛАГ, які мають перервати вагітність, рекомендується проводити це в центрах ЛАГ із психологічною підтримкою пацієнток та їхніх сімей (клас I, рівень C). На думку експертів, для жінок з ЛАГ, які бажають мати дітей і якщо це можливо, може бути розглянуте усиновлення та сурогатне материнство з генетичним консультуванням до зачаття (клас IIb, рівень C).

Оскільки на доклінічних моделях повідомлялося про тератогенний потенціал антагоністів рецепторів ендотеліну та ріоцигуату, ці препарати не рекомендуються під час вагітності у пацієнток з ЛАГ (клас III, рівень C).

Перед призначенням специфічної терапії для пацієнтів з ЛАГ та прийняттям рішення щодо подальшого продовження лікування або ескалації терапії необхідно проводити регулярну оцінку ризику. Згідно з тристратовою моделлю, необхідно оцінити у пацієнтів наявність клінічних ознак ПШ серцевої недостатності, прогресування симптомів, наявність синкопе, ФК за ВООЗ (табл. 5), результат тесту з 6-хвилинною ходою, дані серцево-легеневого тесту, рівні BNP або NT-proBNP, результати Ехо-КГ, МРТ серця та параметри гемодинаміки. Залежно від отриманих результатів пацієнтів з ЛАГ поділяють на три групи: низького ризику (ризик смертності протягом року <5%), проміжного ризику (ризик смертності 5–20%), високого ризику (>20%). Мета ведення пацієнтів – знизити ризик до низького та утримувати його на медикаментозній терапії, ескалація терапії при неможливості досягти цієї мети, спрямування пацієнтів до хірургічних методів лікування або трансплантації комплексу серце – легені.

Але простішою та зручнішою є спрощена модель оцінки ризику REVEAL (Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management) (табл. 12).

Для лікування пацієнтів з ЛАГ, які є вазореспондентами, рекомендують використовувати амлодипін у стартовій дозі 5 мг, максимальна доза становить 15–30 мг, дилтіазем (стартова доза 60 мг двічі на добу, максимальна 120–360 мг двічі на добу), фелодипін (стартова доза 5 мг, максимальна доза 15–30 мг на добу) а також ніфедипін (стартова доза 10 мг двічі на добу, максимальна 20–60 мг двічі на добу). Верапаміл для лікування ЛАГ не використовується через виражений негативний інотропний ефект і, як наслідок, прогресування правошлуночкової серцевої недостатності.

Для лікування пацієнтів з ЛАГ, які не є вазореспондентами, можна використовувати аналоги простацикліну (простаноїди), які гальмують процеси ремоделювання легеневої судин і змен-

Таблиця 12. Критерії, які використовують для спрощеної оцінки ризику в хворих на ЛАГ (REVEAL)

Детермінанти прогнозу	Низький ризик	Середньо-низький ризик	Середньо-високий ризик	Високий ризик
Присвоєні бали	1	2	3	4
ФК за ВООЗ	I або II	-	III	IV
Тест з 6-хвилинною ходою, м	>440	320–440	165–319	<165
BNP або NT-proBNP, ng/L	<50 <300	50–199 300–649	200–800 650–1100	

шують прояви ендотеліальної дисфункції та мають вазодилатаційну, антипроліферативну й антиагрегаційну дію. Результати спостережень за ефективністю показали, що й у випадках негативної гострої проби на вазодилатацію аналоги простацикліну помітно покращують перебіг ЛАГ у пацієнтів I і 4 клінічних груп.

Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) мають легеневий вазодилатаційний ефект, який швидко розвивається, що чинить вазодилатаційну й антипроліферативну дію на клітини гладких м'язів судин. Можуть використовуватися для лікування I і 4 клінічних груп ЛАГ. Застосування антагоністів рецепторів ендотеліну (амбрісентан, мацїтентан) ґрунтується на обмеженні ефектів ендотеліну-1, який експресується в легенях, і, як наслідок, ослаблення його вазоконстрикторного та мітогенного ефектів. Тривале застосування представників цієї групи препаратів приводить до покращення толерантності до фізичного навантаження та поліпшення гемодинамічних показників. Однак у клінічній практиці застосування антагоністів рецепторів ендотеліну обмежується можливістю появи таких значущих побічних ефектів, як анемія, затримка рідини, підвищення рівня трансаміназ і можлива тестикулярна атрофія.

Медикаментозні препарати, які показані для специфічного лікування пацієнтів з ЛАГ, наведені в таблиці 13.

Алгоритм лікування пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ без кардіопульмональної коморбідності з визначеним низьким або проміжним ризиками стартово розпочинається з двокомпонентної специфічної терапії, яка включає блокатор рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу (табл. 13). Необхідно регулярно, щонайменше 1 раз на 2–6 міс проводити оцінку терапії, що проводиться. Пацієнтам, які на тлі терапії досягли статусу низького ризику (табл. 11) після початкової терапії, рекомендується продовжити лікування в тому ж обсязі. У пацієнтів із проміжним низьким ризиком, незважаючи на терапію блокатором рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу, слід розглянути можливість додавання селексіпагу для зменшення ризику клінічного погіршення (клас IIa). У цих пацієнтів також можна розглянути можливість переходу з інгібітора фосфодіестерази 5 типу на ріоцигуат (клас IIb).

Стартова терапія пацієнтів високого ризику розпочинається з блокатора рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу з додаванням в/в або п/ш епопростенолу або трепростинілу та подальшим направленням на оцінку ефективності терапії (клас IIa). Якщо додавання в/в або п/ш аналогів простацикліну є неможливими, можна розглянути додавання селексіпагу або переходу з інгібітора фосфодіестерази 5 типу на ріоцигуат (клас IIa).

При наявності у пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ кардіолегеневої коморбідності, стартову терапію слід розпочинати з одного препарату, блокатора рецептора ендотеліну-1 або інгібітора фосфодіестерази 5 типу (клас IIa).

При призначенні специфічної терапії пацієнтам з ЛАГ необхідно враховувати можливість розвитку лікарських взаємодій. Клінічно значущі фармакокінетичні взаємодії спостерігаються при призначенні:

- босентану і силденафілу (зниження концентрації силденафілу в плазмі);
- бозентану і гормональних контрацептивів (зниження ефективності гормональної контрацепції);
- бозентану і антагоністів вітаміну К (необхідність коригування дози).

Таблиця 13. Дозування препаратів для лікування легеневої артеріальної гіпертензії у дорослих

Препарат	Стартова доза	Максимально рекомендована доза
Блокатори рецепторів ендотеліну-1 (р/о)		
Амбрисентан	5 мг 1 раз	10 мг 1 раз
Босентан	62,5 мг 2 рази	125 мг 2 рази
Мацитентан	10 мг 1 раз	10 мг 1 раз
Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (р/о)		
Силденафіл	20 мг 3 рази	20 мг 3 рази
Тадалафіл	20 або 40 мг 1 раз	40 мг 1 раз
Аналоги простацикліну (р/о)		
Берапрост натрію	20 мг 3 рази	До макс. переносимої дози 40 мг 3 рази
Берапрост пролонгованої дії	60 мг 2 рази	До макс. переносимої дози 120 мг 2 рази
Трепростиніл	0,25 2 рази або 0,125 мг 3 рази	До макс. переносимої дози
Селективні агоністи рецепторів простацикліну (р/о)		
Селісипаг	200 мг 2 рази	До макс. переносимої дози 1600 мг 2 рази
Стимулятори гуанілатциклази		
Ріоцигуат	1 мг 3 рази	2,5 мг 3 рази
Аналоги простацикліну (інгаляційні)		
Ілопрост	2,5 мг 6–9 разів	5,0 мг 6–9 разів
Трептостеніл	18 мг 4 рази	54–72 мг 4 рази
Аналоги простацикліну (в/в або п/ш)		
Епопростенол в/в	2 нг/кг/хв	Визначення толерантності і ефективності; Типова доза протягом року 16 нг/кг/хв
Трептостеніл в/в	1,25 нг/кг/хв	Визначення толерантності і ефективності; Типова доза протягом року 25–60 нг/кг/хв

Таблиця 14. Рекомендації щодо початкової р/о комбінованої терапії препаратами для пацієнтів з ідіопатичною, спадковою або пов'язаною з прийомом лікарських засобів ЛАГ без супутніх серцево-легеневих захворювань

Рекомендація	Клас	Рівень
Рекомендована початкова комбінована терапія амбрисентаном і тадалафілом	I	B
Рекомендується початкова комбінована терапія мацитентаном і тадалафілом	I	B
Слід розглянути початкову комбіновану терапію з іншими блокаторами рецептора ендотеліну-1 та інгібітора фосфодіестерази 5 типу	IIa	B
Початкова комбінована терапія мацитентаном, тадалафілом і селісипагом не рекомендована	III	B

При неефективності медикаментозного лікування слід розглянути інтервенційне або хірургічне лікування. З цією метою може проводитися декомпресія правих відділів серця зі збереженням системного кровотоку: балонна передсердна септостомія або шунт Поттса (з'єднання лівої ЛА та низхідної артерії). Може також розглядатися проведення радіочастотної денервації ЛА, що забезпечує нівелювання ефектів симпатoadреналової системи щодо звуження і ремоделювання легневих судин через барорефлекс, опосередкований рецепторами розтягування.

Критеріями направлення пацієнтів з ЛАГ на трансплантацію комплексу легені–серце є:

- потенційно відповідні пацієнти, для яких трансплантація комплексу серце–легені може бути варіантом у разі неефективності медикаментозного лікування;
- пацієнти з проміжним або високим ризиками, оцінка ризику REVEAL >7 балів на оптимальній медикаментозній терапії;
- прогресування захворювання або нещодавня госпіталізація з приводу погіршення перебігу ЛАГ;
- необхідність в/в або п/ш терапії аналогами простацикліну;
- відомі або підозрювані варіанти високого ризику, такі як венооклюзивна хвороба легень або легневий капілярний гемангіоматоз, системний склероз або великі та прогресуючі аневризми легеневої артерії;
- ознаки вторинної дисфункції печінки або нирок унаслідок ЛАГ або інших потенційно небезпечних для життя ускладнень, таких як повторне кровохаркання.

Отже, до листа очікування вносять пацієнтів, які повністю обстежені та підготовлені до трансплантації, з високим ризиком або оцінкою ризику REVEAL >10 при медикаментозному лікуванні ЛАГ, яке зазвичай включає в/в або п/ш введення аналогів простацикліну. Це пацієнти з прогресуючою гіпоксемією, прогресуючою, але не кінцевою стадією дисфункції печінки або нирок унаслідок ЛАГ або кровохарканням, що загрожує життю.

Наведений алгоритм лікування є специфічним для 1 клінічної групи ЛГ і не повинен екстраполюватися на пацієнтів інших клінічних груп. З огляду на особливості патогенезу вторинних ЛГ, лікувальні заходи мають бути спрямовані на лікування основного захворювання.

Додаткова інформація. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

1. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension Developed by the 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 the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN-LUNG) // *European Heart Journal*. – 2022. – Vol. 43. – P. 3618–3731 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.
2. European Respiratory Society clinical practice guidelines: methodological guidance / B.Nagavci, T.Tonia, N.Roche [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2022. – Vol. 8. – P. 0655–2021.
3. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study / B.A.Maron, E.L.Brittain, E.Hess [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 873–884.

4. Diagnostic, prognostic and differential-diagnostic relevance of pulmonary hemodynamics during exercise – a systematic review / K. Zeder, C. Banfi, G. Steinrisser-Allex [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2022. – Vol. 2. – P. 103181.
5. Exercise pulmonary hypertension predicts clinical outcomes in patients with dyspnea on effort / J. E.Ho, E. K. Zern, E. S. Lau [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2020. – Vol. 75. – P. 17–26.
6. Echocardiographic probability of pulmonary hypertension: a validation study / M. D'Alto, M. Di Maio, E. Romeo [et al.] // *Eur. Respir. J.* – 2022. – 2102548. doi:10.1183/13993003.02548-2021. Epub ahead of print.
7. Курс лекцій з клінічної кардіології / О. О. Бутко, К. М. Єщенко, А. В. Жадан [та ін.] / За редакцією проф. В. Й. Целуйко. – Київ, 2020. – 592 с.

Summary

Review of current recommendations for diagnosis and treatment of patients with pulmonary hypertension

L. M. Yakovleva

Kharkiv National University named after V. N. Karazin, Kharkiv, Ukraine

The article based on the recommendations of the European Society of Cardiology (2022) discusses the definition, pathogenesis, classification and diagnosis of pulmonary hypertension. Particular attention is paid to the indications for conducting and interpreting the results of catheterization of the right heart cavities with the selection of groups of patients with precapillary, isolated postcapillary and combined pulmonary hypertension. The article provides a diagnostic algorithm for people with suspected pulmonary arterial hypertension, as well as risk stratification of patients with a confirmed diagnosis. Issues of prescription of specific drug therapy for patients with pulmonary arterial hypertension, escalation of therapy, including indications for transplantation of the heart-lung complex are considered.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, right heart catheterization, mean pressure in the pulmonary artery, pulmonary vascular resistance, precapillary pulmonary hypertension, isolated postcapillary pulmonary hypertension

Проект «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

Випуск 4/2022

Фах: кардіологія

Модератор: кафедра кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна

Термін відправлення відповідей: протягом одного місяця з дати отримання журналу

Надсилати лише оригінали тестів

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ В. Н. КАРАЗИНА

Анкета учасника проекту «Післядипломне навчання на сторінках журналу «Ліки України»

1. ПІБ _____
Прізвище, ім'я, по батькові

2. Лікарська атестаційна категорія (на даний момент) _____

3. Професійні дані

Спеціальність _____ Звання _____ Посада _____

Останнє удосконалення (вид) _____ Останнє удосконалення (років) _____

4. Місце роботи

Повна назва закладу _____

Повна адреса закладу _____

Відомча належність (підкреслити): МОЗ, МШС, МО, СБУ, МВС, АМН, ЛОО або ін. _____

5. Домашня адреса

Індекс _____ Область _____ Район _____ Місто _____

Вулиця _____ Будинок _____ Корпус _____ Квартира _____

6. Контактні телефони

Домашній _____ Робочий _____ Мобільний _____

7. E-mail _____

Особистий підпис _____

Я, _____ (П.І.Б.), даю свій дозвіл на обробку моїх, вказаних вище, персональних даних відповідно до сформульованої в анкеті (учасника проекту) мети

_____ Ваш підпис

Правила відповідей на тести:

Позначайте правильну відповідь на запитання.

Ви можете вказати один або декілька правильних варіантів відповідей.

Журнал «Ліки України» Ви і Ваші колеги можуть придбати:

1. Шляхом передплати через Укрпошту (передплатний індекс 40543).

2. На медичних заходах, де представлено журнал «Ліки України».

3. За сприяння представників фармацевтичних компаній, з якими Ви співпрацюєте.

Тестові питання для самоконтролю

1. Найінформативніший метод верифікації ідіопатичної легеневої гіпертензії:

- а) катетеризація правих порожнин серця;
- б) доплер-Ехо-кардіографія;
- в) рентгенографія органів грудної клітки.

2. Ідіопатична ЛГ частіше трапляється:

- а) у жінок;
- б) у чоловіків;
- в) в осіб похилого віку.

3. Діагностичний критерій ЛГ за даними катетеризації правих порожнин серця:

- а) підвищення середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) ≥ 20 мм рт. ст. при навантаженні;
- б) підвищення середнього тиску в ЛА ≥ 20 мм рт. ст. у спокої;
- в) підвищення середнього тиску в ЛА ≥ 25 мм рт. ст. при навантаженні.

4. У патогенезі ЛАГ важливу роль відіграють:

- а) ендотеліальна дисфункція з розвитком тромбозу *in situ*;
- б) проліферація інтими та гіпертрофія гладком'язових клітин;
- в) усе перераховане.

5. При ЛАГ тиск заклинювання в легеневих капілярах:

- а) менше 15 мм рт. ст.;
- б) більше 15 мм рт. ст.;
- в) більше 25 мм рт. ст.

6. Найбільш ранній клінічний прояв ЛГ:

- а) кашель;
- б) запаморочення;
- в) задишка при фізичному навантаженні.

7. Метою проведення гострого тесту з вазодилататорами є оцінка:

- а) структурного ураження міокарда;
- б) наявності рубцевих змін;
- в) виявлення групи пацієнтів, яким підходить лікування високими дозами антагоністів кальцію.

8. Синдром Ейзенменгера є результатом:

- а) скидання крові зліва направо;
- б) скидання крові справа наліво або двоспрямованого скидання;
- в) не залежить від системно-легеневих шунтів.

9. Морфологічні зміни судин легень при ЛАГ характеризуються:

- а) дилатацією просвіту легеневої артерії;

- б) поступовим звуженням просвіту дрібних і середніх судин системи легеневої артерії внаслідок потовщення внутрішньої судинної оболонки;

- в) поступовою дилатацією просвіту дрібних і середніх судин системи легеневої артерії.

10. Проба з вазодилататорами короткої дії вважається позитивною, якщо:

- а) середній артеріальний тиск (АТ) в ЛА знижується ≥ 10 мм рт. ст. і досягає рівня ≤ 40 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється;

- б) середній АТ в ЛА підвищується ≥ 10 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид збільшується або не змінюється;

- в) середній АТ в ЛА знижується ≥ 10 мм рт. ст. за умови, що серцевий викид зменшується.

11. На ЕКГ при ІЛГ можуть спостерігатися такі зміни:

- а) блокада правої ніжки пучка Гіса;

- б) S I Q III;

- в) відхилення осі серця вправо, ознаки гіпертрофії правого шлуночка.

12. Блокатори β -адренорецепторів можуть бути призначені:

- а) пацієнтам усіх клінічних груп ЛГ;

- б) пацієнтам 1 клінічної групи ЛГ;

- в) пацієнтам 2 клінічної групи ЛГ.

13. Показання до операції:

- а) неефективність консервативних способів лікування;

- б) рання стадія ІЛГ;

- в) наявність тиску в легеневій артерії понад 65 мм рт. ст.

14. Найефективнішою групою для лікування артеріальної ЛАГ є:

- а) вазодилататори й аналоги простагліцину;

- б) інгібітори АПФ і сартани;

- в) бета-блокатори.

15. Аналоги простагліцину (простаноїди) можна застосовувати:

- а) лише у пацієнтів 1 та 4 клінічних груп;

- б) лише у пацієнтів 4 клінічної групи;

- в) лише у пацієнтів 1 та 2 клінічних груп.

16. Інгібітори фосфодіестерази 5 типу (силденафіл, тадалафіл, варденафіл) можна застосовувати:

- а) при будь-якій клінічній групі ЛГ;

- б) лише у пацієнтів 1 та 4 клінічних груп;

- в) лише у пацієнтів 1 та 2 клінічних груп.