



85

Легочная гипертензия

Vallerie V. Mclaughlin, Marc Humbert

ОПРЕДЕЛЕНИЕ, 849

АНАТОМИЯ, 849

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ, 850

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, 851

ГЕНЕТИКА, 851

ГЕМОДИНАМИКА, 853

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, 853

Группа 1. Легочная артериальная гипертензия, 854

Группа 2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых камер сердца, 867

Группа 3. Легочная гипертензия вследствие хронических заболеваний легких и/или гипоксии, 868

Группа 4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, 871

Группа 5. Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами развития, 874

РЕЕСТРЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, 875

ПЕРСПЕКТИВЫ, 875

ЛИТЕРАТУРА, 876

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Легочная гипертензия (ЛГ) определяется как повышение среднего давления в легочной артерии (срДЛА) до 25 мм рт. ст. и выше в покое, подтвержденное при катетеризации правых камер сердца (КПКС). ЛГ ранее считалась орфанным заболеванием, что означает, что данное состояние поражает небольшое число индивидуумов и игнорируется медицинскими профессионалами, системой здравоохранения и фармацевтическими компаниями. И, хотя ЛГ на самом деле является достаточно редкой патологией, в настоящее время нельзя сказать, что ее не принимают во внимание. Действительно, ряд недавних важных открытий улучшил понимание данного заболевания, помог в организации ведения пациентов, и заложил основы для будущих исследований. С середины XX в. в данной области были сделаны крупные достижения, от развития техники КПКС к первому описанию так называемой первичной ЛГ; и этот прогресс стал возможен благодаря созданию реестра Primary Pulmonary Hypertension Registry National Institute of Health (NIH) и World Pulmonary Hypertension conferences, которые проводились в течение 40 лет пять раз: в 1973 г. (Женева, Швейцария), 1998 г. (Эвиан, Франция), 2003 г. (Венеция, Италия), 2008 г. (Дана-Пойнт, Калифорния, США) и 2013 г. (Ницца, Франция). Самые последние рекомендации обеспечивают четкую классификацию главных клинических субкатегорий ЛГ (табл. 85.1), среди которых легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) и хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) в последние десятилетия являются субъектами наиболее стремительных достижений в области медицинских знаний и возможностей терапии [1].

ЛГ представляет собой сложную мультидисциплинарную проблему. Термин *легочная гипертензия* обозначает высокое давление в легочных сосудах, которое может быть конечным результатом множества различных нарушений, лежащих в ее основе. По определению, ЛГ — это срДЛА 25 мм рт. ст. или выше [1]. Представление о том, что считать нормальным, а что — повышенным легочным давлением, основано на ряде фактов: (1) срДЛА в покое в популяции составляет примерно 14 мм рт. ст., и уровень в 20 мм рт. ст. составляет два стандартных от-

клонения от среднего значения; (2) уровень 25 мм рт. ст., таким образом, определено выше нормального распределения значений в популяции; (3) уровень в 25 мм рт. ст., согласно консенсусу, был использован для отбора кандидатов для участия в клинических исследованиях и регистрах. *Прекапиллярная ЛГ* присутствует, когда срДЛА равно 25 мм рт. ст., или выше; давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) 15 мм рт. ст. или меньше; легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) более 3 ед. Вуда. Прекапиллярная ЛГ по причинам может относиться к группе 1 (ЛАГ), группе 3 (ЛГ вследствие хронических заболеваний легких), группе 4 (ХТЭЛГ) или группе 5 (ЛГ с неясными и/или множественными механизмами развития). *Посткапиллярная ЛГ* присутствует, когда срДЛА 25 мм рт. ст., или выше, и ДЗЛА 15 мм рт. ст., или больше. Посткапиллярная ЛГ чаще всего встречается в группе 2, где ЛГ связана с патологией левых камер сердца; а также может развиваться у пациентов группы 5, ЛГ с неясными и/или множественными механизмами. В последних рекомендациях обновлены характеристики посткапиллярной ЛГ, и в настоящее время для отличия пассивного венозного застоя от заболевания легочных сосудов используется диастолический пульмональный градиент (ДПГ) давления (ДПГ давления = диастолическое давление в легочной артерии [ДЛА] – среднее ДЗЛА). ДПГ давления менее 7 мм рт. ст. и/или ЛСС меньше 3 ед. Вуда отражают изолированную посткапиллярную ЛГ, тогда как ДПГ давления 7 мм рт. ст. и выше и/или ЛСС 3 ед. Вуда — *комбинированную пре- и посткапиллярную ЛГ* [1].

Анатомия

Легкое имеет уникальное двойное артериальное кровоснабжение из легочной и бронхиальных артерий, и, соответственно, двойной венозный отток в легочные и непарную вены. Каждую легочную артерию сопровождает соответствующий бронх, и они делятся вместе до уровня респираторных бронхиол. Легочные артерии относятся к эластическому, или мышечному, типу. Эластические сосуды высоко растяжимы, имеют низкое давление внутри просвета. С уменьшением диаметра сосуда число эластических мембран уменьшается, а гладкомышечных клеток — растет. В конце концов, в сосудах диаметром от 100 до 500 мкм эластический слой из меди исчезает, и они превращаются в артерии мышечного типа. Интима легочных артерий представлена

ТАБЛИЦА 85.1 Комплексная клиническая классификация легочной гипертензии

1. Легочная артериальная гипертензия
 - 1.1. Идиопатическая
 - 1.2. Врожденная
 - 1.2.1. Мутация *BMPR2*
 - 1.2.2. Другие мутации
 - 1.3. Индуцированная лекарствами и токсинами
 - 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. Инфекцией ВИЧ
 - 1.4.3. Портальной гипертензией
 - 1.4.4. Врожденными пороками сердца
 - 1.4.5. Шистозомозом
- Г. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз
 - Г.1. Идиопатическая
 - Г.2. Врожденная
 - Г.2.1. *EIF2AK4* мутация
 - Г.2.2. Другие мутации
 - Г.3. Индуцированная приемом лекарств, токсинами и радиацией
 - Г.4. Ассоциированная с:
 - Г.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
 - Г.4.2. ВИЧ-инфекцией
- Г. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных
2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых камер сердца
 - 2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка
 - 2.2. Диастолическая дисфункция левого желудочка
 - 2.3. Клапанные пороки
 - 2.4. Врожденная или приобретенная обструкция входного/выходного тракта левого желудочка и врожденные кардиомиопатии
 - 2.5. Врожденные или приобретенные стенозы легочных вен
3. Легочная гипертензия вследствие заболеваний легких и/или гипоксии
 - 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
 - 3.2. Интерстициальная болезнь легких
 - 3.3. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентом
 - 3.4. Нарушения дыхания во время сна
 - 3.5. Альвеолярная гиповентиляция
 - 3.6. Хроническое пребывание в условиях высокогорья
 - 3.7. Пороки развития легких
4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия и другие виды обструкции легочной артерии
 - 4.1. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
 - 4.2. Другие виды обструкции легочной артерии
 - 4.2.1. Ангиосаркома
 - 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли
 - 4.2.3. Артериит
 - 4.2.4. Врожденные стеноз легочной артерии
 - 4.2.5. Паразитозы (кистозный эхинококкоз)
5. Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами
 - 5.1. Гематологические нарушения: хронические гемолитические анемии, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия
 - 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз
 - 5.3. Метаболические заболевания: болезнь накопления коллагена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы
 - 5.4. Другие: опухолевая тромботическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность (с диализом или без него), сегментарная легочная гипертензия

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

[Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67.]

одним слоем эндотелиоцитов и их базальной мембраной. Адвентиция состоит из плотной соединительной ткани, напрямую связанной с перибронхиальным соединительно-тканым футляром. Артерии мышечного типа имеют 500 мкм и меньше в диаметре, и характеризуются наличием мышечного срединного слоя, ограниченного внутренней и внешней эластическими мембранами. Артериолы и прекапилляры, имеющие внешний диаметр менее 100 мкм, состоят только из тонкой интимы и единственной эластической мембраны. Альвеолярные капилляры выстланы не-

прерывным слоем эндотелия, под которым находится непрерывная базальная мембрана, и который местами связан с рассеянными перицитами, расположенными под ней. Легочные артерии и артериолы расположены в центре дыхательных единиц, и дают начало прекапиллярным артериолам, от которых капилляры лучами расходятся внутри стенок альвеол. Альвеолярные капилляры затем собираются на периферии ацинуса и дренируются в венулы, расположенные в междольковых и междольковых септах.

Система бронхиальных артерий кровоснабжает дыхательные пути. Бронхиальные артерии разветвляются в капиллярную сеть, дренирующуюся в бронхиальные вены; часть из них в норме не имеет кровотока и дренируются в легочные вены, остальные — в системное венозное русло. Таким образом, система бронхиального кровоснабжения представляет собой физиологическое шунтирование крови справа налево. В норме, кровоток по данной системе составляет примерно 1% от сердечного выброса (СВ), и возникающая в результате сброса десатурация крови в левом предсердии обычно незначительна.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ

Различные патологические черты характеризуют разнообразие групп ЛГ. При ЛАГ патологический процесс затрагивает главным образом дистальные легочные артерии (< 500 мкм в диаметре), и для него характерны: гипертрофия медиального слоя, пролиферация и фиброз (концентрический, эксцентрический) интимы, утолщение адвентиции с умеренной периваскулярной воспалительной инфильтрацией, комплексные повреждения (плексиформные изменения, дилатации) и образование тромбов (рис. 85.1). У пациентов с ЛАГ может развиваться значимое ремоделирование бронхиальных артерий. Подобные изменения в системных артериях могут быть причиной эпизодов кровохарканья, и более часто наблюдаются у пациентов с ЛАГ — носителей мутации *BMPR2* [2].

Легочные вены обычно интактны при ЛАГ, тогда как при веноокклюзионной болезни легких (ВОБЛ) септальные вены и пре-септальные венулы вовлечены в патологический процесс с развитием окклюзий вследствие фиброзных изменений, мускуляризацией вен, неравномерной пролиферацией капилляров, отеком легких, скрытыми альвеолярными кровотечениями, дилатацией лимфатических сосудов и увеличением лимфатических узлов (вследствие сосудистой трансформации синуса), воспалительными инфильтратами. При ВОБЛ в дистальных легочных артериях развиваются гипертрофия меди, фиброз интимы, и, не типично, комплексные (плексиформные) повреждения. Для ВОБЛ типично расширение альвеолярных капилляров, их переполне-

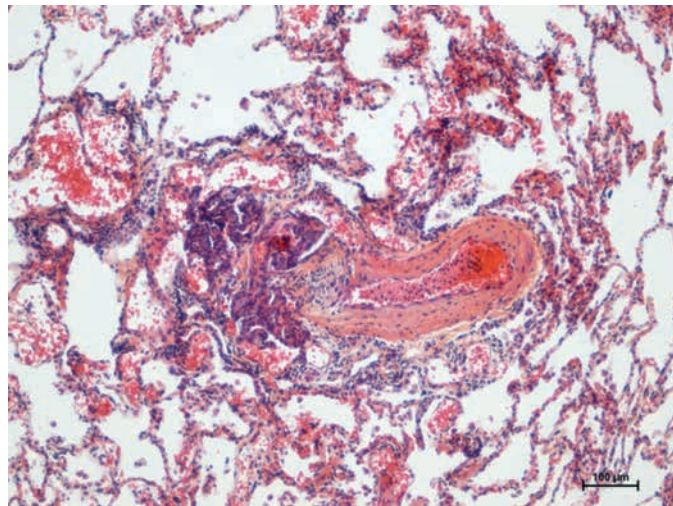


РИС. 85.1 Плексиформные повреждения у пациентов с легочной артериальной гипертензией.

ГЕНЕТИКА

ние из-за обструкции оттока крови, и может даже развиваться выраженная пролиферация сосудов, приводящая к развитию повреждений по типу легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГ). Текущие данные показывают, что ВОБЛ и ЛКГ, ранее считавшиеся разными состояниями, являются, по сути, проявлениями одного и того же процесса. И, действительно, в клинико-морфологических исследованиях был показан значимый перекрест гистологических изменений при ВОБЛ и ЛКГ, а их клинические и рентгенологические черты практически не отличались. Представлению об общей природе этих состояний дополнительно придает значение недавнее открытие, что мутация гена *EIF2AK4* является ответственной за наследственные формы как ВОБЛ, так и ЛКГ, добавляет значимости представлению об их общей природе [3].

Для ЛГ вследствие патологии левых камер сердца характерны расширение и утолщение стенок легочных вен, дилатация легочных капилляров, интерстициальный отек легких, альвеолярные кровоизлияния и увеличение лимфатических сосудов и узлов. В дистальных легочных артериях может развиваться гипертрофия меди и фиброз интимы. При ЛГ вследствие хронических заболеваний легких и/или гипоксии патологические изменения включают гипертрофию медального слоя и пролиферацию интимы с развитием обструкции дистальных легочных артерий. Могут также развиваться различной степени выраженности деструктивные изменения сосудистого русла в зонах эмфиземы и фиброза легочной ткани.

При ХТЭЛГ организованные тромбы тесно прилегают к медальному слою артериальной стенки легочных артерий эластического типа и замещают нормальную интиму. Эти тромбы могут полностью перекрыть просвет или вызвать стеноз различной степени, сформировать сужку или тяжи внутри просвета сосуда. В неокклюзированных областях может развиваться артериопатия, отличимая от ЛАГ (включая сложные повреждения). Могут возникать коллатерали легочных артерий с сосудами системной циркуляции (бронхиальных, межреберных, диафрагмальных и коронарных артерий), которые, по меньшей мере, частично кровоснабжают зоны, расположенные дистальнее полной окклюзии [4]. Группа 5 ЛГ (см. табл. 85.1) представлена гетерогенными состояниями с различными патологическими изменениями, неясными или множественными механизмами развития.

Патофизиология

В основе развития ЛГ лежат множественные патофизиологические механизмы, при этом дисбаланс между вазоконстрикцией и вазодилатацией, тромбоз, клеточная пролиферация и ремоделирование стенок легочных артерий приводят к повышению ЛСС [5]. Как мы обсуждали ранее, в процессы ремоделирования легочных сосудов вовлекаются интима, медиа и адвентиция мелких легочных артерий (диаметром < 500 мкм); все типы клеток (эндотелиоциты, гладкомышечные клетки и фибробласты), так же как и клетки воспаления и тромбоциты могут играть значимую роль в развитии данного процесса. Легочная вазоконстрикция рассматривается в качестве раннего компонента развития ЛГ. Чрезмерная вазоконстрикция связана с аномалией функции или количества ионных калиевых каналов и эндотелиальной дисфункцией. Для последней характерно нарушение продукции вазодилаторов — оксида азота (NO) и простагличлина, вместе с избыточной экспрессией вазоконстрикторов, таких как эндотелин-1 [6]. Многие из этих нарушений и повышают сосудистый тонус, и способствуют ремоделированию сосудов, поэтому, логично, являются мишенью для фармакологического действия. Последние генетические и патофизиологические исследования ЛГ акцентируют внимание на других медиаторах, таких как ангиопозитины, серотонин, белки морфогенеза костной ткани и факторы роста: фактор роста тромбоцитов (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и суперсемейство трансформирующего фактора роста- β (TGF- β). Аномальный протеолиз экстрацеллюлярного матрикса, аутоиммунные процессы и воспаление, вероятно, также вносят вклад в патофизиологию ЛГ, и в настоящее время растет объем литературы, посвященной роль цитокинов и хемокинов в процессе ремоделирования легочных сосудов [7].

Идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) называют заболевание, если оно развивается спорадически в отсутствие известных триггерных факторов. В 1954 г. D.T. Dresdale и соавт. описали первый случай семейной ЛАГ и продемонстрировали существование наследственных форм заболевания. С тех пор описано множество таких случаев, и установлено, что врожденная/семейная ЛАГ наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (болезнь, в свою очередь, развивается примерно у 20% носителей мутации). Возможный феномен генетического ожидания, характеризующийся существенным снижением возраста начала болезни в каждом последующем поколении, для врожденной/семейной формы ЛАГ не подтвердился [8]. В 2000 г. был идентифицирован предрасполагающий к развитию ЛАГ ген, *BMPR2* (BMP рецептор типа 2). Этот ген расположен на длинном плече 2 хромосомы (2q31-32) и кодирует рецептор типа II (BMPRII), принадлежащий к суперсемейству TGF- β . Рецептор BMPRII вовлечен в процессы регуляции роста, дифференцировки и апоптоза эндотелиальных и мышечных клеток легочных артерий. В случаях, когда ЛАГ носит семейный характер, мутации гена *BMPR2* определяются более чем в 75% случаев [9]. Они могут также быть выявлены примерно от 15 до 20% пациентов со спорадическими случаями ЛАГ. Наблюдение за пациентами ЛАГ с личным или семейным анамнезом наследственной геморрагической телеангиоэктазии позволили идентифицировать другие гены, вовлеченные в развитие ЛАГ, а именно, активин рецептороподобную типа II киназу 1 (*ACVRL1* или *ALK1*) и эндоглин (*ENG*). Более того, были выявлены мутации в других генах (например, *BMPR1B*, *CAV1* и *SMAD9*), которые встречаются значительно реже. К слову, *ALK1*, *ENG* и *Smads* белки вовлечены в сигнальные пути TGF- β . Патологические изменения ионных каналов, вызванные мутацией гена *KCNK3*, были идентифицированы при семейных и идиопатических случаях ЛАГ; таким образом, впервые было показано, что наследственная болезнь может включать факторы, по-видимому, независимые от сигнальных путей TGF- β [10, 11]. Подобно ИЛАГ, наследственная/семейная ЛАГ поражает женщин в два раза чаще, чем мужчин. Необходимо отметить, что носители мутации *BMPR2* к моменту постановки диагноза ЛАГ моложе по возрасту, и имеют более тяжелые нарушения гемодинамики (выше срДЛА, ниже СВ, ниже ЛСС, и ниже вероятность положительного ответа на острую вазодилатацию). Следовательно, носители мутации *BMPR2* вероятно умирают раньше, чем лица с ИЛАГ, и имеют большую вероятность подвергнуться трансплантации легких [12]. В настоящее время рекомендовано предлагать генетическое консультирование членам семей пациентов с наследственной/семейной ЛАГ [13]. Члены семей могут быть проверены на наличие причинных мутаций (если она будет выявлена); текущие исследования пытаются идентифицировать лучшие методы скрининга ЛАГ на носительство асимптомных мутаций [14]. Индивидуумы, у которых выявлены причинные для ЛАГ мутации, и родственники первой линии пациентов с наследственной ЛАГ должны ежегодно проходить эхокардиографию [1].

Другие наследственные формы ЛГ с рецессивным типом наследования были описаны у пациентов с ВОБЛ/ЛКГ. Используя методику секвенирования полного генома, обнаружено, что рецессивная мутация *EIF2AK4* (также называемого *GCN2*) связана с ВОБЛ/ЛКГ по данным

всех исследований в семьях во «Французском национальном регистре» (French National Registry). Би-аллельная мутация *EIF2AK4* также была выявлена в 5 из 20 гистологически подтвержденных спорадических случаев ВОБЛ/ЛКГ. Все мутации, гомозиготные или компаунд-гетерозиготные, нарушали функционирование гена [15]. *EIF2AK4* кодирует серин-треонин киназу, присутствующую у всех эукариотов, которая может индуцировать изменения экспрессии генов в ответ на лишение клетки аминокислот. Патологические связи между би-аллельной мутацией *EIF2AK4*, приводящей к потере функции кодируемого белка, с пролиферацией клеток и ремоделированием сосудов легких, остаются неясными [3].

ГЕМОДИНАМИКА

Для легочного кровотока характерен большой объем при низких давлении и сопротивлении. Нормальное срДЛА в покое составляет $14,0 \pm 3,3$ мм рт. ст., и данное значение не зависит от пола и расы. На показатель срДЛА в покое оказывает незначительное влияние возраст (в возрасте < 30 лет $12,8 \pm 3,1$ мм рт. ст.; между 30 и 50 годами $12,9 \pm 3,0$ мм рт. ст.; > 50 лет, $14,7 \pm 4,0$ мм рт. ст.). Итак, в норме срДЛА в покое практически не зависит от возраста и редко превышает 20 мм рт. ст. В соответствии с текущими рекомендациями, ЛГ определяется как срДЛА 25 мм рт. ст. и выше в покое, но для лучшего понимания естественного развития событий у пациентов с срДЛА от 21 до 24 мм рт. ст. требуется больше исследований. ЛГ считается прекапиллярной, если ДЗЛА составляет 15 мм рт. ст. или ниже; и посткапиллярной, если ДЗЛА выше 15 мм рт. ст.; или комбинированной пре- и посткапиллярной, как описывалось ранее.

Величина срДЛА во время физической нагрузки зависит от ее интенсивности и возраста пациента. При низкой физической нагрузке величина срДЛА составляет $19,4 \pm 4,8$ мм рт. ст. у лиц моложе 50 лет в сравнении с лицами 50 лет и старше — $29,4 \pm 8,4$ мм рт. ст. Величина срДЛА связана с возрастом и часто превышает 30 мм рт. ст., особенно у пожилых индивидуумов; это делает трудным определение нормы срДЛА во время физической нагрузки. С учетом этих обстоятельств, диагноз ЛГ, индуцированной физической нагрузкой, был отменен в 2008 г. в связи с недостаточностью доказательств. Полученные с этого времени данные показали, что верхний предел нормального соотношения срДЛА с потоком составляет 3 мм рт. ст./л/мин с учетом растяжимости резистивных сосудов, составляющей, при необходимости, от 1 до 2% в диаметре на мм рт. ст., и более высокое давление ассоциировано со снижением толерантности к физической нагрузке. Индуцированная физической нагрузкой ЛГ может, таким образом, вновь появиться в качестве возможной клинической единицы с определенным физиологическим субстратом, но остается предметом изучения, пока не будет известно больше о ее естественном течении.

Сопротивление кровотоку нормального легочного сосудистого русла составляет менее 10% от системного, и может быть вычислено как соотношение падения давления (в мм рт. ст.) к среднему кровотоку (в л/мин). ЛСС можно вычислить по формуле $(срДЛА - ДЗЛА)/СВ$, тогда как общее легочное сопротивление (ОЛС) соответствует отношению $срДЛА/СВ$. Соотношение можно умножить на 80 для выражения результата в дин-сек \times см $^{-5}$, или выразить в мм рт. ст./л/мин (ед. Вуда). В норме у взрослых измеренное ЛСС составляет 67 ± 23 дин-сек \times

см $^{-5}$ (или 1 ед. Вуда). Физиологические колебания ЛСС и ОЛС, влияние на них физической нагрузки, возраста и положения тела остаются предметом споров на протяжении многих лет. В положении лежа ЛСС у лиц моложе 24 лет, от 24 до 50 лет, от 51 до 69 лет и 70 или старше лет составляет 61 ± 23 , 69 ± 28 , 86 ± 15 , и 90 ± 39 дин-сек \times см $^{-5}$ соответственно. Соответствующие показатели ОЛС составляют 165 ± 50 , 164 ± 46 , 226 ± 64 , и 223 ± 45 дин-сек \times см $^{-5}$. Во время умеренной физической нагрузки у лиц 50 и моложе лет 85% повышение СВ сопровождается 25% снижением ОЛС и 12% — ЛСС. В возрасте от 51 до 69 значимых изменений величин ОЛС и ЛСС во время физической нагрузки выявлено не было. У индивидуумов 70 лет и старше ОЛС может даже повышаться на 17%, тогда как ЛСС значимо не изменяется. При более высоком уровне физической нагрузки ОЛС падает во всех возрастных группах.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Клиническая классификация ЛГ была совсем недавно пересмотрена в рекомендациях European Society of Cardiology (ESC) и European Respiratory Society (ERS) 2015 г. и представлена в табл. 85.1 [1].

Группа 1. Легочная артериальная гипертензия

Изменения в классификацию были внесены, чтобы отразить эволюцию взглядов на клинику и морфологию ЛАГ. ЛАГ следует рассматривать не как заболевание, а как один из измеряемых параметров (повышенное давление в легочной артерии), лежащий в основе легочной васкулопатии, для которой необходимо еще установить соответствующую клиническую форму. Клинический опыт и официальные реестры делают все более ясным тот факт, что болезни, входящие в группу 1 ЛАГ, такие как врожденные пороки сердца (ВПС) или системные заболевания соединительной ткани, существенно отличаются по демографии, клиническим проявлениям и исходам. Частота встречаемости ЛАГ группы 1 составляет от 15 до 50 случаев на миллион.

Причины

Идиопатическая легочная артериальная гипертензия

Ранее называвшаяся первичной легочной гипертензией (ПЛАГ), ИЛАГ — это редкое заболевание неизвестной этиологии, которое, по данным существующих в настоящее время регистров, является наиболее распространенным типом ЛАГ группы 1. ИЛАГ представляет собой спорадическое заболевание, при котором отсутствуют как семейный анамнез ЛАГ, так и известные факторы риска. К развитию ИЛАГ предрасположен женский пол (2 : 1 в реестре NIH, 4 : 1 в текущем реестре REVEAL). Несмотря на то, что средний возраст на момент установления диагноза составил в реестре NIH 37 лет, и в более недавних реестрах был равен примерно 50 годам, ИЛАГ может поражать детей и взрослых на восьмом десятке жизни.

Наследственная легочная артериальная гипертензия

Как сообщалось, наследственную природу ЛГ имеют примерно от 6 до 10% пациентов с ЛАГ. Генетические аспекты наследственной ЛАГ обсуждены ранее.

Легочная артериальная гипертензия, индуцированная токсинами и лекарствами

Ассоциация между аноректиками (лекарствами, подавляющими аппетит, которые повышают продукцию, высвобождение серотонина и блокируют его обратный захват) и ЛАГ была первоначально установлена в 1960-х гг., когда после применения аминорекса фумарата в Европе наблюдали эпидемию ИЛАГ (тогда носившей название ПАГ). Было показано, что использование структурно родственных этому препарату веществ, таких как фенфлюрамин, дексфенфлюрамин и бензфлюорекс, в 1980-х, 1990-х, и 2000-х гг. также ассоциировалось с развитием ЛАГ, и с этого времени они отождествлены с рынком [16]. Эпидемиологические исследования связывают развитие ЛАГ также с использованием рапсового масла, L-триптофана, интерферонов α и β и запрещенных препаратов, таких как метамфетамины. Недавно было показано, что с развитием ЛАГ также связан ингибитор тирозин-киназы дазатиниб [17]. С момента одобрения дазатиниба в ноябре 2006 г. по 30 сентября 2010 г. во «Французском национальном регистре» (French National Registry) было выявлено девять случаев развития ЛАГ среди пациентов, леченных дазатинибом, что соответствует оцененной частоте развития 0,45% среди пациентов, подвергшихся его действию во Франции. Улучшение обычно наступало после прекращения использования препарата. В недавних экспериментальных исследованиях было показано, что дазатиниб вызывает токсическое поражение сосудов легких и поэтому предрасполагает к развитию ЛГ [18].

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с системными заболеваниями соединительной ткани. Распространенность ЛАГ выше у пациентов с заболеваниями склеродермической группы, хотя она может встречаться при любом системном заболевании соединительной ткани. В двух проспективных исследованиях с использованием эхокардиографии в качестве скрининга, но с дальнейшим подтверждением наличия ЛГ по данным КПКС, частота ЛАГ в склеродермической популяции составила от 8 до 12%. Поскольку ЛАГ имеет большую распространенность у пациентов со склеродермией, они составляют группу высокого риска, в которой необходимо проводить скрининг ЛГ; и, если диагноз ЛАГ установлен, лечение может быть назначено в ранние сроки. Клиническим или эхокардиографическим изменениям предшествует снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода. В настоящее время самым частым методом скрининга является эхокардиография (см. главу 14), хотя исследования по улучшению скрининга в данной группе высокого риска продолжаются. Недавно разработан новый подход, представляющий собой двухэтапный алгоритм, состоящий из клинических признаков, легочных функциональных тестов и измерения ряда эхокардиографических параметров [19]. Шесть простых тестов для скрининга на 1 шаге данного алгоритма используются для определения целесообразности направления пациента на эхокардиографию. На 2 шаге прогностическая оценка (взятая из шага 1) в сочетании с двумя из полученных эхокардиографических параметров используются для определения показаний к КПКС. Чувствительность алгоритма составляет 96% со специфичностью 48%, прогностической ценностью положительных и отрицательных результатов 35 и 98% соответственно.

К сожалению, прогноз у пациентов ЛАГ, ассоциированной со склеродермией, даже в настоящее время остается неблагоприятным. По данным PAN Quality Enhancement Research Initiative, 3-летняя выживаемость пациентов с ассоциированной со склеродермией ЛАГ составила 60% (в сравнении с 77% пациентов с ИЛАГ); а во «Французском национальном регистре» (French National Registry) она составила всего 56% [20, 21]. Пациенты с заболеваниями склеродермической группы могут также иметь более высокий риск развития других типов ЛГ, включая связанные с диастолической дисфункцией левого желудочка или с заболеваниями легких, сопровождающимися гипоксемией.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с инфекцией вируса иммунодефицита человека. ЛАГ является редким, но всем известным осложнением инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). Популяционные исследования инфицированных ВИЧ людей позволяют предположить, что частота ЛАГ составляет приблизительно 0,5% и не зависит от числа $CD4^+$ лимфоцитов или предшествующих оппортунистических инфекций. Распространенность ВИЧ-ассоциированной ЛАГ не изменилась с началом повсеместного использования высокоактивной антиретровирусной терапии. Механизмы развития ЛАГ при ВИЧ-инфекции неизвестны, но гемодинамические изменения и клиническое течение заболевания одинаковы с ИЛАГ. Прогноз у лиц с ВИЧ-ассоциированной ЛАГ в последние годы улучшается. В недавно проведенном одноцентровом наблюдательном исследовании выживаемость пациентов составила 88% за 1 год и 72% за 3 года при величине сердечного индекса более 2,8 л/мин/м² и количестве $CD4^+$ лимфоцитов выше 200 клеток/мкл, и оба этих показателя являлись независимыми предикторами выживаемости [22]. Рутинный скрининг ЛАГ у ВИЧ-инфицированных пациентов не рекомендуется в связи с относительно низкой частотой ее встречаемости, хотя вероятность ЛАГ следует принимать во внимание у ВИЧ-инфицированных пациентов с жалобами на одышку, когда не найдена другая ее причина.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с портальной гипертензией. ЛАГ у пациентов с повышенным давлением в системе воротной вены известна как порто-пульмональная гипертензия. Фактором риска является портальная гипертензия, а не основное заболевание печени. Ни тяжесть болезни печени, ни степень портальной гипертензии не позволяют предсказать наличие или тяжесть портопульмональной гипертензии. Эпидемиологические исследования оценивают частоту развития ЛАГ у пациентов с портальной гипертензией от 2 до 6%, но она может быть выше у лиц, направленных на трансплантацию печени. Несмотря на то, что эхокардиография служит хорошим скринингом для этой популяции, необходимо также подтвердить полученные данные с помощью исследования гемодинамики. Высокообъемный системный кровоток при основном заболевании или сердечная недостаточность с высоким выбросом и повышением давления наполнения левых камер сердца должна дифференцироваться с истинной порто-пульмональной гипертензией.

Наличие ЛАГ повышает риски, ассоциированные с трансплантацией печени. В последних рекомендациях International Liver Transplant Society были сформулированы рекомендации по скринингу, диагностике, лечению и показаниям к трансплантации печени при наличии порто-пульмональной гипертензии [23]. Согласно данным наблюдательных когортных исследований, срДЛА 35 мм рт. ст. и выше и повышение ЛСС ассоциированы с ростом заболеваемости и смертности; а срДЛА от 45 до 50 мм рт. ст. или выше следует считать абсолютным противопоказанием к трансплантации печени.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца. ЛАГ является хорошо известным осложнением повышения кровотока в легочной артерии вследствие врожденного системно-легочного шунта (см. главу 75). ЛАГ, ассоциированная с ВПС, представлена очень разнообразной группой в популяции пациентов с ВПС. В табл. 85.2 представлена клиническая классификация ЛАГ, ассоциированной с ВПС. Синдром Эйзенменгера [Eisenmenger syndrome] определяется как ВПС с изначально большим системно-легочным шунтированием крови, которое индуцирует прогрессирующую пульмональную васкулопатию с развитием ЛАГ, последующей сменной направления сброса крови и развитием центральной цианоза. Синдром Эйзенменгера развивается чаще при экстремально высоком сбросе крови и когда в результате шунтирования легочные сосуды подвергаются действию высокого системного давления, как это происходит при дефекте межжелудочковой перегородки, открытом артериальном (боталловом) протоке или наличии общего артериального ствола. На этой стадии хирургическая коррекция дефекта противопоказана. ЛАГ может также присутствовать при преобладающем шунтировании крови из системного кровотока в легочный. В таких случаях важно определить, возможна ли его хирургическая коррекция. Иногда

ТАБЛИЦА 85.2 Клиническая классификация легочной артериальной гипертензии, ассоциированной с врожденными пороками сердца

1. Синдром Эйзенменгера
Включает все крупные внутри- и внесердечные шунты, с исходным системно-легочным шунтированием крови, прогрессирующим с течением времени в тяжелое повышение ЛСС и реверсией (в легочно-системный) или двунаправленным шунтированием крови; обычно присутствуют цианоз, вторичный эритроцитоз и полиорганные нарушения
2. ЛАГ, ассоциированная с преимущественными системно-легочными шунтами
Корректируемыми*
Некорректируемыми
Включает средние и крупные дефекты; ЛСС слегка или умеренно повышено; превалирует системно-легочное направление шунта, хотя цианоз в покое не характерен
3. ЛАГ при мелких или случайно выявленных дефектах†
Выраженное повышение ЛСС в присутствии мелких пороков сердца (обычно эффективный диаметр по данным эхокардиографии дефекта межжелудочковой перегородки < 1 см и межпредсердной перегородки < 2 см), которые сами по себе не считаются причиной повышенного ЛСС; клиническая картина очень схожа с идиопатической ЛАГ; закрытие дефектов противопоказано
4. ЛАГ после коррекции пороков
Врожденный порок сердца скорректирован, но ЛАГ персистирует сразу же после коррекции или рецидивирует (вновь развивается) спустя месяцы или годы после коррекции в отсутствие значимых послеоперационных гемодинамических нарушений

* Хирургически или при чрескожном сосудистом вмешательстве.

† Размер применим к взрослым больным. У взрослых простое измерение диаметра может быть недостаточным для определения гемодинамической значимости дефекта, а также градиента давления; следует принимать во внимание размер и направление шунта, и соотношение легочного к системному кровотоку.

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление.

[Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67.]

существенное повышение ЛСС может быть при мелких или случайно выявленных дефектах, и тогда диагностируется «ЛАГ, ассоциированная с мелкими или случайно выявленными дефектами». Маловероятно, что эти небольшие дефекты объясняют высокое ЛСС. Клиническая картина соответствует ИЛАГ, и закрытие дефекта противопоказано. В конце концов, ЛАГ может сохраняться и после коррекции внутрисердечного шунта, особенно если операция сделана поздно.

Важной чертой ЛАГ у пациентов с ВПС является адаптация правого желудочка к повышенному давлению в легочной артерии. Если дебют ЛАГ происходит рано, развивается выраженная гипертрофия правого желудочка и сохраняется фетально-подобный фенотип кровообращения. В результате, эти пациенты могут выдерживать повышенную постнагрузку, имея лучшую функцию правого желудочка на протяжении многих лет или десятилетий по сравнению с теми, у кого ЛАГ развивается позже. Выживаемость у пациентов с синдромом Эйзенменгера лучше, чем у больных с ИЛАГ. Рекомендованная в настоящее время ЛАГ-специфическая терапия показала преимущества у пациентов с синдромом Эйзенменгера.

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с шистосомозом. Диагностируется чаще всего в эндемичных регионах Южной Америки или странах Африки южнее Сахары. В последних публикациях было высказано предположение, что ЛАГ, ассоциированная с шистосомозом, имеет клинические и морфологические черты, аналогичные ИЛАГ. ЛАГ развивается примерно у 5% пациентов с гепатолиенальным шистосомозом, что делает его одной из самых распространенных причин ЛАГ во всем мире [24].

Группа 1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз

ВОБЛ и/или ЛКГ — это редкая легочная микроваскулопатия, поражающая первично септальные вены и пресептальные вены, для которой характерны окклюзия сосудов за счет фиброза, мускуляризация вен, неравномерная пролиферация капилляров. При ВОБЛ/ЛКГ также обнаруживаются черты венозной легочной гипертензии, включающие гемосидероз легких, интерстициальный отек и дилатацию лимфатических сосудов с увеличением лимфатических узлов (вследствие сосудистой трансформации синусов). Теоретически, определенный диагноз ВОБЛ/ЛКГ должен быть доказан с помощью гистологии, но хирургическая биопсия легкого у этих пациентов является процедурой высокого риска и, следовательно, противопоказана. Хотя факторы риска и клиническая картина могут быть идентичны ЛАГ, в семье пациентов с ВОБЛ/ЛКГ могут присутствовать кровнородственные браки, а в анамнезе — использование алкилирующих цитостатиков (митомидин, циклофосфамид), профессиональный контакт с органическими растворителями или системное заболевание соединительной ткани, такое как системная склеродермия [25, 26]. Обычно существенно снижена диффузионная способность легких по монооксиду углерода и сатурация кислорода в покое [27]. При компьютерной томографии (КТ) грудной клетки высокого разрешения у пациентов с ВОБЛ/ЛКГ характерными изменениями являются более высокая частота центролобулярных изменений по типу «матового стекла», утолщение септ и увеличение внутригрудных лимфатических узлов, по сравнению с больными ЛАГ. Быстрое развитие отека легких после назначения ЛАГ-специфической терапии иногда служит ключом для соответствующего диагноза, но может угрожать жизни пациента. Описаны семейные случаи ВОБЛ/ЛКГ, часто при наличии кровно-родственных браков. Рецессивная мутация в *EIF2AK4* (также называемая *GCN2*), связанная с ВОБЛ/ЛКГ, найдена в 100% семейных и 25% спорадических случаев гистологически подтвержденной ВОБЛ/ЛКГ. Эти данные указывают на *EIF2AK4* как на главный ген, связанный с развитием ВОБЛ/ЛКГ, который можно считать инструментом диагностики этого редкого состояния [15]. Наследственная ВОБЛ/ЛКГ вследствие би-аллельной мутации *EIF2AK4* характеризуется более молодым возрастом на момент установления диагноза; но тяжесть заболевания одинакова по сравнению с лицами без мутации *EIF2AK4*. Показатели выживаемости у пациентов с ВОБЛ плохие, и методом выбора для подходящих пациентов является трансплантация легких.

Диагностика

Учитывая множество потенциальных причин и факторов, способствующих развитию ЛГ, у большинства пациентов с типичными жалобами, у которых подозревают данный диагноз, оправдано систематическое и тщательное обследование (рис. 85.2).

Жалобы

Наиболее распространенными первыми жалобами пациентов с ЛГ являются нарастающая одышка при физической нагрузке или снижении ее переносимости, боль в груди, усталость и головокружение. В более продвинутой стадии заболевание может проявляться синкопами, вздутием живота и отеками нижних конечностей, присутствием правожелудочковой сердечной недостаточности. Конечно, наличие факторов риска развития ЛГ (например, диффузных заболеваний соединительной ткани, семейного анамнеза ЛГ, ВПС, использования лекарств для подавления аппетита) может повысить настороженность в отношении ее развития. В реестре NIH среднее время от начала симптоматики до момента постановки диагноза составило 2 года (см. «Библиографию»). Печально, но текущие реестры показывают, что отсрочка в установлении диагноза сохраняется. Так, по данным реестра REVEAL, до того, как ЛАГ была распознана, 21,1% пациентов имели симптомы более 2 лет [28]. Промедление в диагностике чаще наблюдалось среди пациентов, у которых



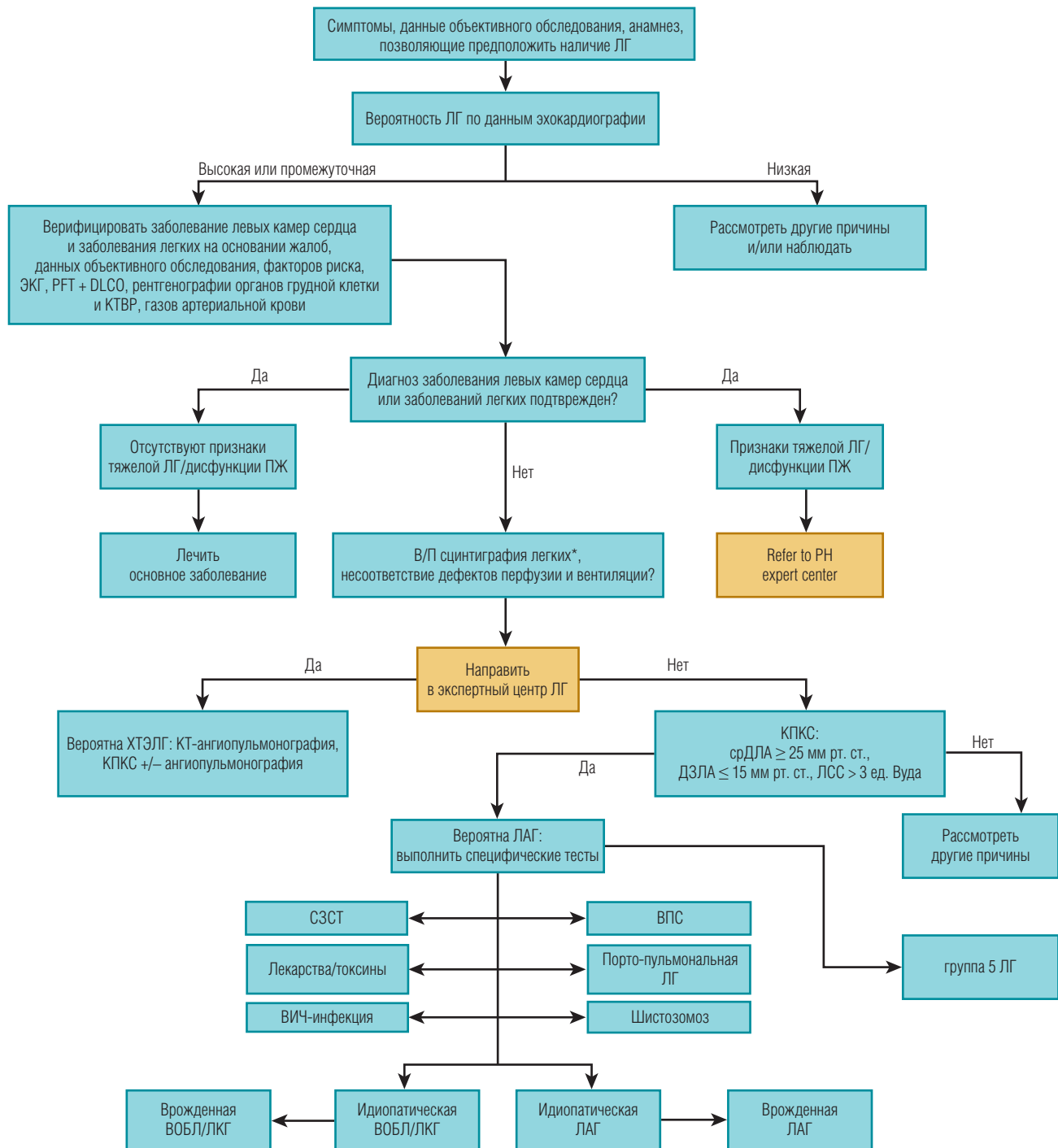


РИС. 85.2 Основанный на доказательствах алгоритм диагностики легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Только для пациентов группы 1. DLCO — диффузионная способность легких по монооксиду углерода; PFT — исследование функции легких; В/П — вентиляционно-перфузионная; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека; ВОБЛ — веноокклюзионная болезнь легких; ВПС — врожденные пороки сердца; ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии; КПКС — катетеризация правых камер сердца; КТ — компьютерная томография; КТВР — компьютерная томография высокого разрешения; ЛГ — легочная гипертензия; ЛКГ — легочный капиллярный гемангиоматоз; ЛСС — легочное сосудистое сопротивление; ПЖ — правый желудочек; СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани; срДЛА — среднее давление в легочной артерии; ХТЭЛГ — хроническая тромбозэмболическая легочная гипертензия; ЭКГ — электрокардиограмма [Galie N, Humbert M, Vachieri J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67].

* При выполнении только КТ-ангиопульмонографии можно пропустить ХТЭЛГ.

симптомы появились в более молодом возрасте (< 36 лет) и среди тех, у кого была хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) или обструктивное апноэ во сне. По-видимому, молодые люди, у которых сердечно-легочное заболевание считается менее вероятным, или пациенты, у которых предполагают альтернативное объясне-

ние симптомов, имеют более высокий риск отсроченной диагностики.

Физикальное обследование

Изменения при физикальном обследовании могут быть едва различимыми или неспецифичными, но определен-

ные находки повышают подозрение в отношении ЛАГ (см. главу 10). Особенности при осмотре пациента, относящиеся к ЛГ, перечислены в табл. 85.3.

Акцент легочного компонента второго тона сердца присутствует у большинства пациентов с ЛАГ из-за высо-

кого давления в легочной артерии, что приводит к более мощному закрытию ее клапана. Если на верхушке сердца выслушивается расщепление тона 2, может выслушиваться акцент тона 2 над легочной артерией, и следует проводить обследование на предмет ЛАГ. Данные физи-

ТАБЛИЦА 85.3 Особенности, выявляемые при физикальном обследовании, касающиеся оценки легочной гипертензии

Признак	Значение
Физикальные признаки, отражающие тяжесть легочной гипертензии	
Акцент легочного компонента тона 2 (выслушивается на верхушке сердца > 90%)	Высокое давление в легочной артерии, которое повышает силу закрытия ее клапана
Ранний систолический щелчок	Внезапное прекращение открытия клапана легочной артерии вследствие высокого давления в ней
Среднесистолический шум выброса	Турбулентный поток крови через клапан легочной артерии
Сердечный толчок слева от грудины	Наличие гипертрофии и высокого давления в правом желудочке
Правожелудочковый тон 4 (у 38%)	Наличие гипертрофии и высокого давления в правом желудочке
Увеличение А-волны югулярного пульса	Плохая податливость правого желудочка
Физикальные признаки, указывающие на наличие умеренной и тяжелой легочной гипертензии	
Умеренная и тяжелая легочная гипертензия	
Голосистолический шум, усиливающийся на вдохе	Трикуспидальная регургитация
Увеличение V-волны югулярного пульса	
Пульсация печени	
Диастолический шум	Регургитация через клапан легочной артерии
Гепатюгулярный рефлюкс	Высокое центральное венозное давление
Продвинутая легочная гипертензия с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности	
Правожелудочковый сердечный тон 3 (у 23%)	Дисфункция правого желудочка
Расширение яремных вен	Дисфункция правого желудочка или/и трикуспидальная регургитация
Гепатомегалия	Дисфункция правого желудочка или/и трикуспидальная регургитация
Периферические отеки (в 32%)	
Асцит	
Низкое артериальное давление, пониженное пульсовое давление, холодные конечности	Пониженный сердечный выброс, периферическая вазоконстрикция
Физикальные признаки, указывающие на возможную причину, лежащую в основе или ассоциированную с легочной гипертензией	
Центральный цианоз	Нарушения вентиляционно-перфузионного соотношения, внутрилегочный шунт, гипоксемия, легочно-системный шунт
«Барабанные палочки» и «часовые стекла»	Врожденные пороки сердца, поражения легочных вен
Изменения при аускультации легких, включая систолический и диастолический шумы, тон открытия, ритм галопа	Врожденные или приобретенные клапанные пороки сердца
Хрипы, притупление перкуторного звука или снижение звучности дыхательных шумов	Отек легких или/и плевральный выпот
Мелкопузырчатые хрипы, участие в дыхании вспомогательной мускулатуры, свистящее дыхание, удлинение выдоха, продуктивный кашель	Паренхиматозные заболевания легких
Ожирение, кифосколиоз, увеличение небных миндалин	Возможные причины нарушения вентиляции
Склеродактилия, артрит, телеангиоэктазии, феномен Рейно, сыпь	Системные заболевания соединительной ткани
Недостаточность или обструкция периферических вен	Возможный венозный тромбоз
Застойные венозные язвы	Возможно: серповидно-клеточная болезнь
Легочные сосудистые шумы	Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия
Спленомегалия, сосудистые звездочки, пальмарная эритема, желтуха, «голова Медузы», асцит	Портальная гипертензия

кального обследования, позволяющие оценить тяжесть ЛАГ и выявить ассоциированные состояния, суммированы в табл. 85.3.

Электрокардиография

Хотя электрокардиограмма не является ни чувствительным, ни специфичным методом диагностики ЛАГ, она представляет собой недорогой неинвазивный тест, который может дать ценную информацию (см. главу 12). Обычные электрокардиографические находки включают дилатацию правого предсердия, отклонение электрической оси сердца вправо и увеличение правого желудочка, часто с признаками его перегрузки (рис. 85.3А).

Рентгенография грудной клетки

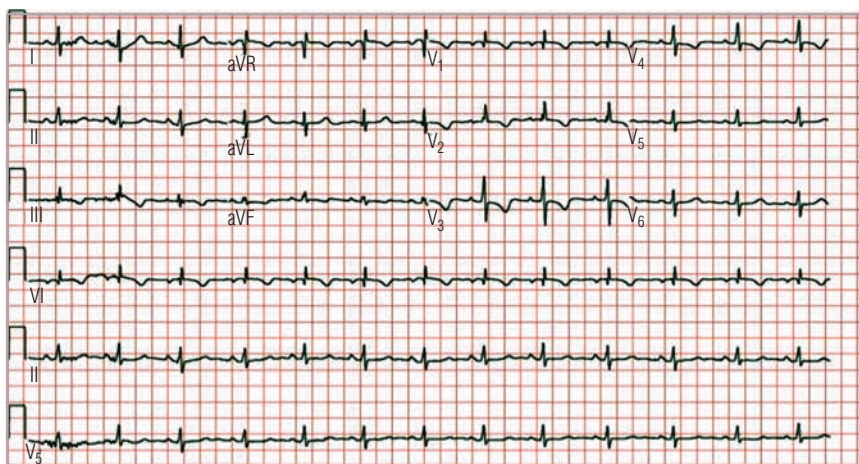
Изменения на рентгенограмме органов грудной клетки, которые позволяют предположить наличие ЛГ, включают расширение главных и прикорневых теней легочных артерий с обрывом или обеднением периферического сосудистого рисунка (см. рис. 85.3В) и увеличение правого желудочка, которое можно лучше всего оценить на боковых снимках. Другие находки на рентгенограмме грудной клетки, такие как гиперинфляция с уплощением диафрагмы (ХОБЛ) или венозный застой в легких (левожелудочковая сердечная недостаточность), могут указывать на сопутствующий диагноз (см. главу 15).

Эхокардиография

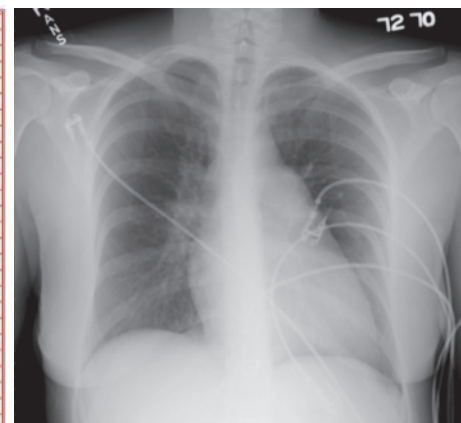
Если исходя из анамнеза, оценки факторов риска и данных физикального обследования можно заподозрить ЛГ, следующим закономерным исследованием будет эхокардиография (см. главу 14). Эхокардиография также служит полезным неинвазивным методом скрининга ЛГ в популяции высокого риска (например, у пациентов со склеродермией или ВПС). Допплеровская эхокардиография позволяет одновременно оценить систолическое давление в правом желудочке, функциональные и морфологические последствия ЛГ и дать ключ к другим потенциальным сердечным причинам ЛГ. Часто встречающиеся эхокардиографические признаки ЛАГ включают

увеличение правого предсердия, увеличение и дисфункцию правого желудочка, маленькие недостаточно наполненные левые камеры сердца, уплощение межжелудочковой перегородки, трикуспидальную регургитацию с повышенной скоростью кровотока и снижение систолической экскурсии плоскости кольца трикуспидального кольца (TAPSE). Контрастирование физиологическим раствором можно использовать для выявления внутрисердечного шунта. Необходимо признать, что расчет систолического давления в правом желудочке ограничен многочисленными потенциальными источниками погрешностей его измерения. У любого конкретного пациента расчетное систолическое давление в правом желудочке необходимо соотносить с жалобами, предшествующим анамнезом и другими изменениями, выявленными при проведении двухмерной эхокардиографии. В отсутствие других потенциальных причин ЛГ, таких как патология левых камер сердца или заболевание легких с гипоксемией, измеренное систолическое давление в правом желудочке выше 40 мм рт. ст., как правило, служит основанием для дальнейшего обследования пациента с необъяснимой одышкой. Другие эхокардиографические изменения, которые могут послужить для этого основанием, включают увеличение правого предсердия и правого желудочка и аномальное движение межжелудочковой перегородки. Рекомендации по эхокардиографической оценке правых камер сердца у взрослых были недавно опубликованы [29]. Контрольный перечень показаний эхокардиографической оценки на предмет ЛГ представлен в е-табл. 85.1 [30].

Эхокардиография часто дает информацию о возможности наличия ЛГ группы 2 (или ЛГ, вызванной патологией левых камер сердца). Систолическая или диастолическая дисфункция левого желудочка, поражение аортального и митрального клапанов легко выявить при проведении эхокардиографии. Наличие увеличения левого предсердия предполагает хронически повышенное давление наполнения левых камер сердца. Спектр эхокардиографических и гемодинамических изменений при ЛГ суммирован в е-рис. 85.1. В некоторых случаях, осо-



А



Б

РИС. 85.3 Клиническая оценка легочной артериальной гипертензии. (А) Электрокардиограмма пациента с легочной артериальной гипертензией. (Б) Рентгенограмма органов грудной клетки пациента с легочной артериальной гипертензией.

бенно для оценки ВПС, дополнительную информацию дает чреспищеводная эхокардиограмма. Роль эхокардиографии с физической нагрузкой в настоящее время является спорной.

Главными эхокардиографическими индикаторами прогноза при ЛАГ являются наличие перикардиального выпота и тяжесть дисфункции правого желудочка. Измеренное систолическое давление в правом желудочке прогностически является менее значимым, и, на самом деле, оно может падать по мере прогрессирования заболевания и снижения функции правого желудочка.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких. Пациенты с необъяснимой одышкой и ЛГ должны быть оценены на предмет ХТЭЛГ. Для данной цели наиболее чувствительным методом признана вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких [31]. Если результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии в норме, или вероятность ХТЭЛГ очень низкая, последняя может быть исключена. У многих пациентов с ЛАГ имеет место небольшая гетерогенность перфузии, но нет сегментарных или больших дефектов. Хотя спиральная КТ является отличным средством оценки пациентов при острой легочной эмболии, она может пропустить хирургически корригируемую ХТЭЛГ. Если диагноз ХТЭЛГ по-прежнему вызывает беспокойство после неинвазивной визуализации, следует выполнить ангиопульмонографию. Последняя должна проводиться с осторожностью у пациентов с продвинутыми нарушениями гемодинамики. В этом случае необходимо использовать неионные и низкоосмолярные контрастные вещества с самой медленной скоростью потока и наименьшим возможным объемом. Признаками ХТЭЛГ при ангиопульмонографии являются нерегулярные внешние контуры контрастированных артерий, «мешочки», паутины, тяжи и полная окклюзия сосудов.

Исследование функции внешнего дыхания. Для оценки наличия обструктивного или рестриктивного заболевания легких полезно исследовать функцию внешнего дыхания. Если данные нарушения нужно оценить дальше, подходящими методами будут анализ на газы артериальной крови или КТ высокого разрешения. Пациенты группы 1 ЛАГ могут иметь умеренную рестрицию и несколько сниженную диффузионную способность легких по монооксиду углерода. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода у пациентов с системной склеродермией может предшествовать развитию ЛАГ.

Магнитно-резонансная томография сердца. Магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца является отличным методом оценки функции правого желудочка и может быть полезной для оценки ВПС, хотя и не требуется для постановки диагноза ЛАГ. В ответ на хроническую ЛГ правый желудочек расширяется, снижается его систолическая функция и ударный объем. Межжелудочковая перегородка выгибается в сторону левого желудочка в диастолу и систолу. В соответствие с этим, индексированный конечный диастолический объем правого желудочка менее 84 мл/м², индексированный конечный диастолический объем левого желудочка выше 40 мл/м² и индексированный ударный объем выше 25 мл/м² ассоциированы с лучшими показателями выживаемости у пациентов с ИЛАГ. Фракция выброса правого желудочка ниже 35%, по данным МРТ сердца, является предиктором смертельного исхода [32].

Пульсоксиметрия на протяжении ночи. Вместе с данными анамнеза для выявления пациентов с обструктивным апноэ во сне может быть помочь пульсоксиметрия в течение ночи. Формализованная полисомнография может идентифицировать больных со значимой ночной десатурацией. Обструктивное апноэ во сне может быть причиной умеренной ЛГ, развивающейся вследствие гипоксической вазоконстрикции.

Значимая ЛАГ (срДЛА \geq 35 мм рт. ст.) редко может быть следствием нарушений дыхания во сне; однако, нелеченное обструктивное апноэ во сне может ограничить эффективность других видов лечения и, следовательно, его необходимо добросовестно оценивать и лечить у всех пациентов с ЛАГ.

Лабораторные исследования. Учитывая эпидемиологические связи, лабораторные тесты для скрининга диффузных болезней соединительной ткани, ВИЧ-инфекции, болезней печени

включены в необходимые методы диагностики. Для оценки прогноза и ответа на лечение можно также измерить концентрацию натрийуретического пептида.

Методы функциональной диагностики. Тест с 6-минутной ходьбой (6МХ) является важным функциональным методом количественной оценки физической работоспособности. Несмотря на отсутствие технической элегантности и ограничения, было доказано, что 6МХ (при выполнении его надлежащим образом в стандартизированной манере) является полезным прогностическим фактором и важным параметром для включения в клиническую оценку прогрессирования заболевания и эффективности лечения.

Результаты теста с 6МХ на сегодняшний день являются первичной конечной точкой почти во всех клинических исследованиях, включающих пациентов с ЛАГ. В недавнем анализе пациентов в 16-недельном клиническом исследовании тадалафила против плацебо была предпринята попытка очертить минимальную, но важную разницу в результатах 6МХ [33]. Используя методики распределения и привязки, авторы выявили корреляцию между изменениями дистанции 6МХ и изменениями суммарного уровня физического компонента по результатам тестирования с использованием опросника из 36 пунктов — «Краткого обзора состояния здоровья» (Short-Form Health Survey, SF-36). Было установлено, что минимальная значимая разница в дистанции 6-минутной ходьбы составляет примерно 33 м. Два других метаанализа оценивали корреляцию изменений дистанции 6МХ с клиническими признаками и нашли, что она либо небольшая, либо отсутствует [34, 35]. Хотя и полезная для проспективной оценки в индивидуальных случаях, в качестве первичной конечной точки будущих клинических исследований дистанция 6МХ служит предметом продолжающихся споров.

Нагрузочный кардиореспираторный тест предлагает более сложные средства для оценки физической работоспособности и газообмена. Плохими прогностическими индикаторами при проведении нагрузочного кардиореспираторного теста являются пиковое систолическое артериальное давление ниже 120 мм рт. ст. и пиковое потребление кислорода менее 10,4 мл/кг/мин.

Катетеризация правых камер сердца

Инвазивная оценка гемодинамики с помощью КПКС имеет решающее значение в оценке любого пациента с подозрением на ЛАГ. Обычно КПКС выполняется после неинвазивных методов исследования ЛГ, описанных ранее. Некоторым пациентам с первоначальным подозрением на ЛАГ не требуется катетеризовать правые камеры, поскольку при проведении неинвазивных тестов доказан альтернативный диагноз. Однако все пациенты, у кого по-прежнему имеется подозрение на ЛАГ после неинвазивного обследования, должны быть подвергнуты КПКС камер сердца перед началом лечения. Польза от КПКС зависит от точности и полноты полученных данных. Необходимые измерения при КПКС включают следующие:

- сатурация кислорода (в верхней и нижней полых венах, легочной и системных артериях);
- давление в правом предсердии;
- давление в правом желудочке;
- давление в легочной артерии;
- давление наполнения левых камер сердца: ДЗЛА, давление в левом предсердии или конечное диастолическое давление в левом желудочке (КДДЛЖ);
- сВ/сердечный индекс;
- АСС;
- системное артериальное давление;
- частота сердечных сокращений;
- ответ на острое введение вазодилатора.

Распространенным подводным камнем в инвазивной диагностике ЛГ является неправильная интерпретация ДЗЛА. ДЗЛА следует измерять в конце выдоха и в нескольких разных сегментах легочных сосудов. КДДЛЖ нужно определять, если существуют какие-либо со-

мнения относительно точности измерения ДЗЛА или если результаты оказываются неожиданными для данного пациента. Нагрузка жидкостью может быть необходима для выявления диастолической дисфункции.

Острый вазодилатационный тест необходимо проводить у большинства пациентов с ИЛАГ, наследственной ЛАГ и лекарственно-индуцированной ЛАГ. Исключения касаются пациентов, которые не являются кандидатами на длительную терапию блокаторами кальциевых каналов, такие как гемодинамические нестабильные или пациенты с явной правожелудочковой сердечной недостаточностью. Ответчики редко встречаются среди пациентов с ассоциированной ЛАГ. Наиболее распространенными вазодилататорами, используемыми в этом тесте, являются ингаляционный NO, внутривенный эпипростенол и внутривенный аденозин. Острый ответ определяется как снижение срДЛА по меньшей мере на 10 мм рт. ст. до абсолютного значения срДЛА ниже 40 мм рт. ст. при условии неизменного или увеличившегося СВ [36].

Приверженность рекомендациям

Несмотря на публикацию рекомендованных алгоритмов во многих источниках, многие пациенты получают ЛАГ-специфическую терапию без полного требуемого объема диагностики. Недавно инициативная группа изучала приверженность диагностическому алгоритму American College of Chest Physicians [37]. Было продемонстрировано, что приверженность алгоритму плохая и чаще всего не выполняют вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких (57%), не исследуют сыворотку крови на ВИЧ (29%) и маркеры системных заболеваний соединительной ткани (50%). Десяти процентам пациентов диагноз ЛАГ был поставлен без КПКС. Только 7% пациентов, леченных блокаторами кальциевых каналов, отвечали критериям острых ответчиков. Меры по повышению приверженности рекомендациям могут улучшить лечение и исходы у пациентов с ЛАГ. Перед началом ЛАГ-специфической терапии решающим будет установление правильного диагноза.

Лечение

Лечение ЛАГ значительно изменилось за последнее десятилетие, в том числе, благодаря достижениям в изучении заболевания и доступности медикаментов, направленных на известные патологические изменения. В последние годы были опубликованы несколько алгоритмов лечения ЛАГ. Алгоритм 2015 г. рекомендации ESC/ERS [1] воспроизведен на рис. 85.4. Лечение о решении часто принимается с учетом тяжести заболевания. В табл. 85.4 представлен обзор известных факторов, влияющих на прогноз ЛАГ. Текущие цели лечения включают купирование симптомов и повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение функции правого желудочка сердца и гемодинамических показателей. Несмотря на стремление улучшить выживаемость пациентов с ЛАГ, клинические исследования часто недостаточны по размеру и продолжительности для демонстрации положительного влияния на выживаемость, хотя в недавнем метаанализе текущей одобренной терапии было показано устойчивое влияние на исходы болезни [38].

Меры общего характера. Важными компонентами ведения пациентов с ЛАГ являются первичное консультирование и просвещение пациентов. Рекомендована дозированная физическая нагрузка низкого уровня, такая как ходьба. Были продемонстрированы преимущества интенсивной легочной реабилитации. Пациентам рекомендуется избегать тяжелых физических нагрузок

и изометрических упражнений, поскольку это может вызвать синкопальное состояние. Целесообразна кислородотерапия с целью поддержания сатурации выше 92% в покое, на фоне физической нагрузки, подъема на высоту. Можно не достигнуть этой цели у пациентов с внутрисердечным шунтированием крови (включая пациентов с открытым овальным окном). Рекомендована диета с ограничением натрия (< 2400 мг/сут), что особенно важно для поддержания волемического статуса у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью. Также рекомендуется сделать прививку против гриппа и пневмококка.

Колебания гемодинамики в период беременности, родов и в послеродовом периоде потенциально угрожают жизни пациентки с ЛАГ, и материнская смертность составляет от 30 до 50%. Последние рекомендации советуют женщинам с ЛАГ избегать беременности или прерывать ее на ранних сроках [1]. К настоящему времени описано 26 беременностей у пациенток с ЛАГ в 13 центрах [39]. Трое (12%) умерли, и у одной пациентки развилась рефрактерная правожелудочковая сердечная недостаточность, потребовавшая пересадки комплекса сердца-легкие после родоразрешения. Также произошли два спонтанных и были сделаны шесть искусственных абортов. Итого, 62% беременностей завершились рождением здоровых детей без осложнений у матерей. У этих женщин ЛАГ хорошо контролировалась (среднее ЛСС 500 ± 352 дин-сек \times см⁻⁵). Половина из них была долгосрочными ответчиками на терапии блокаторами кальциевых каналов. Ретроспективный анализ данных пяти центров, наблюдавших 18 беременных женщин за период с 1999 по 2009 г., выявил 3 смертельных исхода (что составило 17%) [40]. Важно обсуждать эффективные методы контроля рождаемости с женщинами детородного возраста, которым была диагностирована ЛАГ.

Сопутствующая терапия. Несмотря на то, что существует патофизиологическое обоснование для использования антикоагулянтов при ЛАГ, текущие данные наблюдательных реестров по данному вопросу неоднородны и недостаточно убедительны. В «Европейском регистре» (European registry) было показано улучшение выживаемости при лечении антикоагулянтами пациентов с ИЛАГ; однако, эта польза не была отмечена в американском реестре REVEAL [41, 42]. Ни в одном из реестров не было продемонстрировано пользы у пациентов с ЛАГ. Диуретики показаны для лечения объемной перегрузки правого желудочка; иногда требуется их внутривенное введение. По поводу применения дигоксина данных мало, хотя иногда он используется у пациентов с правожелудочковой сердечной недостаточностью и низким СВ, и у пациентов с предсердными аритмиями.

Блокаторы кальциевых каналов

Как обсуждалось ранее, блокаторы кальциевых каналов могут быть эффективным видом лечения у небольшого числа пациентов с очень мощным ответом на острый вазодилатационный тест. В настоящее время положительный ответ определяется как падение срДЛА по меньшей мере на 10 мм рт. ст. до уровня срДЛА 40 мм рт. ст. или ниже на фоне неизменного или повышающегося СВ. Пациенты, отвечающие этим критериям, должны получать блокаторы кальциевых каналов, и их необходимо тщательно мониторировать с целью оценки безопасности и эффективности проводимой терапии. Если у пациента с положительным ответом на острую вазодилатацию на фоне лечения блокатором кальциевых каналов функциональный класс не повышается до I или II, его нельзя считать «хроническим ответчиком», и необходимо назначить альтернативную ЛАГ-специфическую терапию. Очень небольшое число пациентов (< 7%) с ЛАГ чувствуют себя хорошо при использовании блокаторов кальциевых каналов в течение длительного времени (см. «Библиографию»). Чаще всего используются пролонгированный нифедипин, дилтиазем и амлодипин. Следует избегать применения верапамила в связи с потенциальным отрицательным инотропным эффектом.

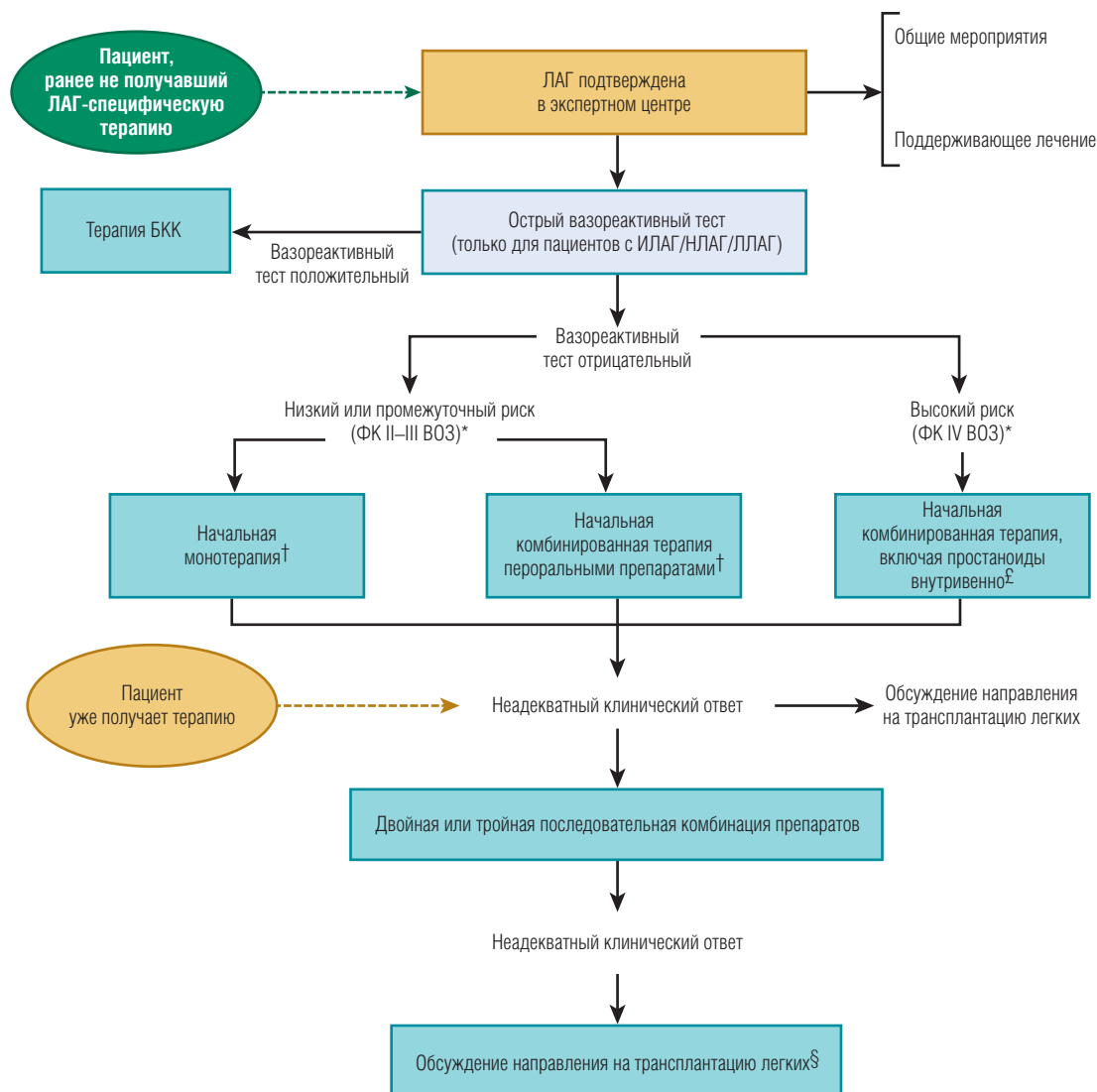


РИС. 85.4 Основанный на доказательствах алгоритм лечения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ). Только для пациентов группы 1. БКК — блокаторы кальциевых каналов; ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения; ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия; ЛЛАГ — легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с приемом лекарств; НЛАГ — наследственная легочная артериальная гипертензия; ФК — функциональный класс [Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67].

* Некоторых пациентов ФК III ВОЗ можно отнести к группе высокого риска.

† Начальная терапия амбризентаном + тадалафилом превосходит начальную монотерапию амбризентаном или тадалафилом в отношении отсрочки клинического ухудшения.

‡ Следует отдавать предпочтение внутривенному эппростенолу, т.к. его применение привело к снижению 3-месячной летальности у пациентов с ЛАГ высокого риска также в качестве монотерапии.

§ Также обсудить выполнение баллонной атриосептостомии.

Простаноиды

Снижение уровня простаглицлинов синтазы у пациентов с ЛАГ приводит к неадекватной продукции простаглицлина I₂, вазодилатора с антипролиферативным эффектом. Назначение простаноидов было основой лечения ЛАГ на протяжении почти двух десятилетий. В настоящее время доступны различные коммерческие препараты: эппростенол (для длительного внутривенного введения), трепростенил (для длительного подкожного, длительного внутривенного, интермиттирующего ингаляционного или перорального введения) и илопрост (для интермиттирующего ингаляционного введения). Лечение простаноидами является сложным, и лучше всего назначать его в специализированных центрах с опытом работы со слож-

ными системами доставки препарата и возможностью постоянного управления режимом дозирования и побочными эффектами.

Эпростенол был первым препаратом, одобренным U.S. Food and Drug Administration (FDA) для лечения так называемой ПАГ в 1995 г. Рандомизированные контролируемые клинические исследования у пациентов с ПАГ (в настоящее время ИЛАГ) показали улучшение толерантности к физической нагрузке, измеренной по дистанции 6МХ, гемодинамики, качества жизни и выживаемости на протяжении 12 нед (см. «Библиографию»). Серии долгосрочных наблюдательных исследований также предположили улучшение показателей выживаемости при назначении внутривенного эппро-

ТАБЛИЦА 85.4 Оценка риска при легочной артериальной гипертензии

Детерминанты прогноза* (предполагаемый годичный уровень смертности)	Низкий риск (< 5%)	Промежуточный риск (5–10%)	Высокий риск (> 10%)
Симптомы правожелудочковой сердечной недостаточности	Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют
Прогрессирование симптомов	Отсутствует	Медленное	Быстрое
Обмороки	Отсутствуют	Редкие [†]	Повторяющиеся [‡]
Функциональный класс (ВОЗ)	I, II	III	IV
6MXD	> 440 м	164–440 м	< 165 м
Кардиореспираторный тест с физической нагрузкой	ПикV _{O2} > 15 мл/кг/мин (> 65% прогнозируемого)	ПикV _{O2} 11–15 мл/кг/мин (35–65% прогнозируемого)	ПикV _{O2} < 11 мл/кг/мин (< 35% прогнозируемого)
	Отношение VE/V _{CO2} < 36	Отношение VE/V _{CO2} 36–44,9	Отношение VE/V _{CO2} ≥ 45
Концентрация NT-proBNP в плазме крови	BNP < 50 нг/л NT-proBNP < 300 нг/л	BNP 50–300 нг/л NT-proBNP 300–1400 нг/л	BNP > 300 нг/л NT-proBNP > 1400 нг/л
Данные визуализации (эхокардиография, МРТ сердца)	Площадь ПП < 18 см ² Отсутствие выпота в полости перикарда	Площадь ПП 18–26 см ² Перикардиальный выпот отсутствует или минимальный	Площадь ПП > 26 см ² Выпот в полости перикарда
Показатели гемодинамики	ДПП < 8 мм рт. ст. СИ ≥ 2,5 л/мин/м ² Sv _{O2} > 65%	ДПП 8–14 мм рт. ст. СИ 2,0–2,4 л/мин/м ² Sv _{O2} от 60 до 65%	ДПП > 14 мм рт. ст. СИ < 2,0 л/мин/м ² Sv _{O2} < 60%

* Большинство предложенных показателей и значений основаны на мнении экспертов. Они могут давать информацию о прогнозе и использоваться при выборе тактики лечения, но применительно к отдельным пациентам их необходимо использовать с осторожностью. Следует также отметить, что большинство параметров были валидированы в основном для идиопатической легочной артериальной гипертензии, и приведенные ранее значения не обязательно подходят для других форм легочной артериальной гипертензии. Кроме того, при оценке риска следует учитывать применение утвержденных методов лечения и их влияние на переменные.

[†] Редкие обмороки во время быстрой или тяжелой физической нагрузки, или редкие ортостатические коллапсы у стабильных в остальном пациентов.

[‡] Повторяющиеся синкопальные состояния, даже при небольшой или обычной физической активности.

6MXD — дистанция 6-минутной ходьбы; BNP — мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP — N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида; Sv_{O2} — насыщение кислородом смешанной венозной крови; V_{O2} — потребление кислорода; VE/V_{CO2} — вентиляционный эквивалент по углекислому газу; ВОЗ — Всемирная Организация Здравоохранения; ДПП — давление в правом предсердии; МРТ — магнитно-резонансная томография; ПП — правое предсердие; СИ — сердечный индекс.

[Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J 2016;37:67.]

стенола. Кроме того, внутривенный эпопростенол был оценен при ЛАГ, ассоциированной со склеродермическим спектром заболеваний. В 12-недельном рандомизированном контролируемом исследовании в этой популяции было показано улучшение дистанции 6МХ и гемодинамики. В ряде наблюдательных исследований также был продемонстрирован благоприятный эффект внутривенного эпопростенола при целом ряде ассоциированных форм ЛАГ.

Эпопростенол нужно назначать в виде длительной внутривенной инфузии. Каждого пациента необходимо обучить технике приготовления стерильного раствора, управлению помпой для проведения инфузии в амбулаторных условиях и уходу за центральным венозным катетером. Недавно была одобрена термостабильная форма эпопростенола, не требующая хранения во льду, которую можно реже смешивать для приготовления раствора. Внутривенное введение эпопростенола обычно начинают в стационаре с дозы 2 нг/кг/мин и титруют, повышая, в зависимости от симптомов ЛАГ и побочных эффектов. Несмотря на крайне индивидуальный режим дозирования, оптимальная доза для большинства взрослых пациентов колеблется в пределах от 25 до 40 нг/кг/мин. В ряде исследований пациентов ИЛАГ, получавших постоянное лечение эпопростенолом, было выявлено развитие состояния с высоким СВ, что согласуется с положительным инотропным эффектом препарата. Хроническое повышение СВ может оказать долгосрочное не-

гативное влияние на функцию сердца, поэтому его следует избегать. Наиболее распространенные побочные эффекты включают боль в челюсти, приливы, тошноту, диарею, сыпь и боли в костях и мышцах. Жизнеугрожающими могут быть инфекции и перерывы в инфузии препарата.

Трепростенил — это стабильный аналог простаглицлина с таким же фармакологическим действием, как эпопростенол, но отличающимся от него химической стабильностью при комнатной температуре и более длительным периодом полужизни (4 час). В настоящее время трепростенил одобрен для назначения в виде длительной подкожной инфузии, интермиттирующих ингаляций или приема внутрь. Впервые он был изучен в форме подкожной инфузии в плацебо-контролируемом, многоцентровом рандомизированном исследовании у 470 пациентов в течение 12 нед. Было отмечено улучшение дистанции 6МХ на 16 м, хотя оно не было дозозависимым. Оптимальная доза трепростенила не было определена; стандартные дозировки составляют от 75 до 150 нг/кг/мин. Побочные эффекты включали боль и эритему в месте подкожной инфузии (85% пациентов). Другими типичными побочными эффектами были головная боль, диарея, сыпь и тошнота. Основываясь на исследованиях биоэквивалентности, FDA одобрила трепростенил в виде пролонгированной подкожной инфузии. Были сообщения от том, что внутривенное назначение трепростенила ассоциировано с более высокой частотой развития

сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями, в сравнении с внутривенным эпопростенолом. Недавно у 60-летнего пациента была показана практическая возможность введения трепростенила с помощью полностью имплантируемой, программируемой внутрисосудистой системы доставки [43]. Пациента наблюдали примерно 1 год, и не было выявлено ни инфицирования, ни окклюзии катетера. Данная система в настоящее время находится на рассмотрении FDA.

Ключевой составляющей эффективности парентеральных простаглицлинов, по-видимому, является стратегия титрация дозы препарата в сторону увеличения с течением времени. Важно повышать дозу до максимальной переносимой (по побочным эффектам) у пациентов с жалобами, поскольку существует прямая связь между дозой препарата и улучшением переносимости физических нагрузок и гемодинамики. При достижении оптимальной дозировки ее следует постоянно поддерживать. Пациенты с ухудшением после длительного периода стабильности обычно не отвечают на дальнейшее повышение доз.

Трепростинил также одобрен для прерывистого ингаляционного введения. В многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, в которое были включены 235 пациентов с ЛАГ, имевших симптомы, несмотря на лечение пероральными бозентаном или силденафилом, добавление ингаляционного трепростенила привело к улучшению первичной конечной точки — дистанции 6МХ [44]. Частыми побочными эффектами были кашель, головная боль, тошнота, головокружение и приливы. Трепростинил диэтаноламин — трепростинил в форме соли — разработан как лекарство длительного высвобождения в виде осмотической таблетки с режимом дозирования два раза в день. Пероральный трепростинил изучен в форме монотерапии у 349 пациентов с ЛАГ в течение 12 нед. В этом исследовании наблюдали улучшение на 23 м ($p = 0,0125$) дистанции 6МХ (первичной конечной точки) [45]. Никаких улучшений вторичных конечных точек, таких как время до клинического ухудшения или функциональный класс, не наблюдали. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, тошнота, диарея, боль в челюсти. Пероральный трепростинил был также изучен у 350 пациентов с ЛАГ как дополнение к терапии антагонистами рецепторов эндотелина и/или ингибиторами фосфодиэстеразы (ФДЭ) [46]. В этом 16-недельном исследовании медиана разницы с группой плацебо по дистанции 6МХ составила 11 м ($p = 0,07$). Никакого улучшения во вторичных конечных точках, таких как время до клинического ухудшения или функциональный класс, не наблюдали, и профиль побочных эффектов был одинаков с исследованиями, где препарат использовали в качестве монотерапии. Пероральный трепростинил был одобрен FDA в декабре 2013 г.

Илопрост — это ингаляционный простаглицин, который был изучен в 12-недельном многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании у 207 пациентов. Оно продемонстрировало улучшение новых комбинированных конечных точек, которые включали улучшение, по меньшей мере, на один функциональный класс, увеличение дистанции 6МХ, по меньшей мере, на 10%, и отсутствие клинического ухудшения. Ингаляционный илопрост также был изучен в комбинации с бозентаном в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании. После 12 нед наблюдали улучшение функционального класса и времени до наступления клинического ухудшения. Комбинация оказалась

безопасной. Частыми побочными эффектами ингаляционного илопроста были кашель, головная боль, приливы и боль в челюсти.

Селекспаг — это пероральный селективный агонист рецепторов простаглицлина, который химически отличен от аналогов простаглицлина. В исследовании фазы II этого препарата было продемонстрировано статистически значимое улучшение ЛСС у пациентов с ЛАГ [47]. Плацебо-контролируемое типа «случай-контроль» исследование селекспага у 1156 пациентов с ЛАГ показало снижение на 40% ($p < 0,001$) комбинированных конечных точек — смерти, госпитализации по поводу ЛАГ, ухудшения течения ЛАГ, потребовавшего проведения трансплантации легких или атриосептостомии, инициации парентеральных простаглицлинов или длительной кислородотерапии в связи с ухудшением ЛАГ и прогрессированием заболевания [48]. Примечательно, что эффект селекспага был стабильным для всех подгрупп, включая тип лечения (отсутствие базисной терапии против монотерапии против двойной пероральной терапии), причину заболевания, пол, возраст и функциональный статус. Наиболее частые побочные эффекты селекспага были схожи с известными побочными эффектами простаглицлина, включая головную боль, диарею, тошноту и боль в челюсти.

Агонисты рецепторов к эндотелину

Эндотелин-1 является мощным вазоконстриктором и митогеном гладкой мускулатуры, способствуя развитию ЛАГ. Три антагониста рецепторов к эндотелину: бозентан, амбризентан и мацитентан в настоящее время коммерчески доступны для лечения ЛАГ.

Бозентан был изучен в многочисленных плацебо-контролируемых исследованиях ЛАГ. Вначале многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование у 32 пациентов с функциональными классами III–IV ЛАГ в течение 12 нед продемонстрировало улучшение результатов теста 6МХ и гемодинамики. Исследование BREATHE-1 — многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование 213 пациентов с функциональными классами III и IV ЛАГ — показало улучшение дистанции 6МХ и комбинированной точки — времени до клинического ухудшения на протяжении 16-недельного периода (см. «Библиографию»). Бозентан также был оценен у пациентов с функциональным классом II в 6-месячном многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании. В этом исследовании было продемонстрировано улучшение ЛСС и времени до клинического ухудшения. Увеличение дистанции 6МХ не было статистически значимым. Бозентан специально изучали у пациентов с врожденным системно-легочным шунтом и синдромом Эйзенменгера. В этой популяции было отмечено улучшение ЛСС, срДЛА и дистанции 6МХ, и бозентан не снизил сатурацию кислорода. В настоящее время бозентан широко используется у пациентов с ЛАГ. Поощряется тщательное наблюдение за эффективностью и безопасностью препарата. Согласно требованиям FDA требуется ежемесячный лабораторный контроль функции печени, и в упаковку препарата вложен алгоритм по ведению пациентов с повышением печеночных проб. Прочие побочные эффекты включают головную боль, анемию и отеки.

Амбризентан был изучен в двух многоцентровых, рандомизированных, плацебо-контролируемых, 12-недельных исследованиях фазы III у 394 пациентов с ЛАГ и продемонстрировал улучшение дистанции 6МХ и времени до клинического ухудшения. FDA больше не

требует ежемесячно мониторировать функцию печени у пациентов, получающих амбризентан, хотя многие специалисты продолжают периодически это делать. Другие побочные эффекты амбризентана включают головную боль и отеки нижних конечностей, более частые в популяции пациентов старше 65 лет.

Мацитентан был изучен в долгосрочном исследовании заболеваемости и смертности фазы III, где первичной конечной точкой было время от начала терапии до первого наступления комбинированной конечной точки, состоящей из смертельного исхода, атриосептостомии, трансплантации легких, инициации лечения парентеральными простаноидами или ухудшения ЛАГ [49]. Были рандомизированы 742 пациента, назначено или плацебо, или мацитентан в дозе 3 или 10 мг в сутки. Риск уменьшения первичной конечной точки составил 30 и 45% для доз 3 и 10 мг соответственно. Наиболее частыми побочными эффектами были головная боль, назофарингит и анемия. Случаи отеков и повышения функциональных печеночных проб были одинаковыми в группах плацебо и мацитентана.

Ингибиторы фосфодиэстеразы

У пациентов с ЛАГ снижение NO синтазы является результатом дезорганизации пути, опосредованного циклическим гуанозинмонофосфатом (цГМФ). Ингибирование ФДЭ5 потенциально ингибирует гидролиз цГМФ и является эффективным методом лечения ЛАГ.

Силденафил был изучен в 12-недельном многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании, и улучшал дистанцию 6МХ и гемодинамику, но не вторичную конечную точку — время до наступления клинического ухудшения. Улучшение дистанции 6МХ не было связано с дозой, и силденафил в настоящее время одобрен для применения в дозе 20 мг три раза в день. Более впечатляющее гемодинамическое улучшение было достигнуто на более высоких дозировках, и некоторые пациенты получали до 80 мг препарата три раза в день. Тадалафил был исследован в 16-недельном многоцентровом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании и продемонстрировал улучшение первичной конечной точки — дистанции 6МХ. Максимальная из исследованных дозировок (40 мг) также привела к улучшению вторичной конечной точки — времени до наступления клинического ухудшения. Одобренная доза тадалафила составляет 40 мг один раз в день. Наиболее частые побочные эффекты ингибиторов ФДЭ5 включают головную боль, диспепсию, миалгию и носовое кровотечение. Были сообщения о редко встречающихся эпизодах внезапной потери зрения или слуха.

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы

Риосигуат является первым представителем класса препаратов, напрямую, независимо от NO, стимулирующих растворимую гуанилатциклазу и повышающих ее чувствительность к NO. В 12-недельном, многоцентровом, открытом, неконтролируемом исследовании фазы II у пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ риосигуат улучшил дистанцию 6МХ и гемодинамику [50]. Позднее, в рандомизированном контролируемом исследовании 261 пациента, которые имели либо неоперативную форму ХТЭЛГ, либо персистирующую ЛГ после эндартерэктомии из легочных артерий, было продемонстрировано улучшение первичной конечной точки — дистанции 6МХ — и вторичных конечных точек: ЛСС, NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) и функционального класса при приеме риосигуа-

та [51]. Рандомизированное контролируемое исследование 443 пациентов с ЛАГ (некоторые из которых были до этого лечены антагонистами рецепторов эндотелина или непарентеральными простаноидами) также показало улучшение при приеме риосигуата первичной конечной точки (дистанции 6МХ), также как и многочисленных вторичных конечных точек, включающих ЛСС, NT-pro-BNP, функциональный класс и время до наступления клинического ухудшения [52]. Наиболее частые побочные эффекты включали головную боль, диспепсию, периферические отеки и гипотензию. Риосигуат не должен использоваться одновременно с ингибиторами ФДЭ5.

Комбинированная терапия первой линии

Использование различных групп препаратов для воздействия на определенные звенья патогенеза успешно используется в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, включая артериальную гипертензию (см. главу 46) и сердечную недостаточность (см. главу 25). С учетом того, что различные группы препаратов действуют на разные пути патогенеза ЛАГ, была подвергнута изучению комбинированная терапия. Последовательные лекарственные комбинации были применены на практике и в нескольких клинических исследованиях. Позднее комбинированная терапия первой линии была изучена в серии рандомизированных контролируемых и наблюдательных исследований. В исследовании AMBITION 500 пациентов, не получавших до этого лечения, с функциональным классом II или III ЛАГ, были рандомизированы для получения в качестве терапии первой линии монотерапии тадалафилом или амбризентаном, которую сравнивали с комбинированной терапией, включавшей и тадалафил, и амбризентан [53]. Первичная конечная точка состояла из комбинации неудачных исходов лечения (включающих смерть, госпитализацию, прогрессирование ЛАГ и неудовлетворительное состояние пациента). Результаты исследования были положительными: 50% снижение частоты неблагоприятных событий в группе комбинированной терапии. Кроме того, наблюдали улучшение показателей физической работоспособности, удовлетворительного клинического ответа и уровня NT-pro-BNP в плазме. Одноцентровое обсервационное пилотное исследование начальной тройной комбинации у 19 пациентов с функциональными классами III и IV по критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предоставило предварительные доказательства пользы тройной комбинированной терапии первой линии у пациентов с тяжелой ЛАГ [54]. Принимая во внимание высокий уровень смертности и эти обнадеживающие результаты, лечебная парадигма ЛАГ в настоящее время смещается в сторону более ранней и более агрессивной комбинированной терапии.

Исследуемые методы лечения. Хотя в настоящее время целенаправленной атаке подвергаются три пути патогенеза, исходы у пациентов с ЛАГ по-прежнему субоптимальны, поэтому активные поиски потенциальных методов лечения продолжаются. После начального энтузиазма, дальнейшие исследования не показали эффективности ингибиторов киназы, включая иматиниб и нилотиниб, и ингибитора апоптоз-регулирующей сигнальной киназы 1 селонсертиба. Двойной ингибитор аминопептидазы и гидролазы лейкотриена A4, малая молекула убенимекс в настоящее время изучается в исследовании фазы II у пациентов с ЛАГ, получающих базисную терапию. Бардоксолон метил — это активатор Nrf2 и супрессор NF-κB, который улучшает митохондриальное дыхание и уменьшает выраженности окислительного стресса и воспаления, назначается один раз в сутки. В настоящее время он изучается в исследованиях фаз II и III у пациентов с ЛАГ. FK506 (такролимус) — активатор сигнальных путей BMP, недавно тестирован у пациентов с ЛАГ. Новым развивающимся

подходом к лечению ЛАГ является действие на серотониновый путь. И, наконец, потенциально новым направлением в терапии может быть воздействие на компоненты иммунной системы, вовлеченные в развитие ЛАГ. Таргетная терапия, направленная на пути, опосредованные интерлейкином 6 (ИЛ-6; тоцилизумаб), и В-клетки (ритуксимаб), в настоящее время изучается при ЛАГ в исследовании фазы II.

Интервенционная терапия. Атриосептостомия создает межпредсердный шунт крови справа-налево, снижая, таким образом, давление наполнения правых отделов сердца, улучшая функцию правого желудочка и наполнение левого желудочка. В нескольких сериях сообщалось о гемодинамическом и клиническом улучшении после проведения данной процедуры. Хотя шунтирование приводит к снижению сатурации кислорода в системной артериальной крови, целью операции является улучшение системной доставки кислорода за счет повышения СВ. Однако данная процедура имеет высокую смертность, с колебаниями от 9 до 22%, которая зависит от тяжести ЛАГ и правожелудочковой сердечной недостаточности у пациентов, подвергающихся данному вмешательству. Рекомендована ступенчатая баллонная дилатация в области овальной ямки, которая выполняется поэтапно в течение нескольких недель у нестабильных пациентов. Она не должна выполняться при угрозе жизни пациента или тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности. Предикторы неблагоприятного исхода, связанного с процедурой, или смертельного исхода включают среднее давление в правом предсердии выше 20 мм рт. ст., индекс ЛСС выше 55 ед./м², и прогнозируемую 1-годовалую выживаемость менее 40%. В настоящее время атриосептостомия рекомендуется пациентам с тяжелой ЛАГ и резистентной, несмотря на максимальное медикаментозное лечение, правожелудочковой сердечной недостаточностью. Целями процедуры являются паллиативное лечение, сохранение и поддержание клинически стабильного состояния до выполнения пересадки легких. Атриосептостомия должна выполняться только опытным хирургом и в центрах, обладающих ресурсами для ведения пациентов в критическом состоянии. Основанные на мнении экспертов рекомендации определяют следующие противопоказания к атриосептостомии: среднее давление в правом предсердии более 20 мм рт. ст., сатурацию кислорода в артериальной крови в покое ниже 90% при дыхании воздухом в помещении, или КДДЛЖ выше 18 мм рт. ст.

Появление таргетной терапии тяжелой ЛАГ позволило снизить частоту трансплантации легких и увеличить срок до пересадки. Долгосрочные исходы у леченных медикаментозно пациентов неоднозначны, и трансплантация легких должна оставаться важной опцией для пациентов с отсутствием эффекта от медикаментозной терапии и с функциональным классом III или IV по ВОЗ. Отсрочка в направлении на пересадку легких в комбинации с удлинением времени ожидания трансплантата, связанного с нехваткой донорских органов, повышает шансы умереть в ожидании трансплантации легких и тяжесть клинического состояния на момент ее выполнения.

Средний 5-летний уровень выживаемости после трансплантации легких при ЛАГ повысился с 52 до 75%, 10-летний — с 45 до 66%. Принимая во внимание вышеизложенную информацию, представляется логичным рассматривать вопрос о приемлемости трансплантации легких после неэффективности начальной монотерапии, и направлять пациента на пересадку вскоре после того, как неадекватный клинический ответ подтвержден на максимальной комбинированной терапии. При ЛАГ проводят как трансплантацию комплекса сердца-легкие, так и билатеральную трансплантацию легких, хотя порог необратимой правожелудочковой систолической дисфункции и/или левожелудочковой диастолической дисфункции неизвестен. В настоящее время подавляющему большинству пациентов во всем мире была выполнена билатеральная пересадка легких. Пациентов с синдромом Эйзенменгера вследствие наличия простых шун-

тов подвергают изолированной трансплантации легких с закрытием внутрисердечного дефекта либо пересадке комплекса сердце-легкие. Недавно было показано, что вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация может быть использована у пациентов с конечной стадией ЛГ, находящихся в сознании, в качестве бридж-терапии до трансплантации легких.

Прогноз

Недавно, благодаря данным двух больших регистров, стал более ясным прогноз у пациентов с ЛАГ в эру ЛАГ-специфической терапии. «Французский регистр» (French registry) продемонстрировал, что уровень выживаемости у пациентов с ЛАГ выше предсказанных значений, основанных на данных реестра NIH, хотя остается по-прежнему субоптимальным, с 1-летней выживаемостью (на уровне 85,7%), 2-летней выживаемостью (69,5%) и 3-летней выживаемостью (54,9%) [55]. Важные предикторы выживаемости включали пол (меньше выживаемость у мужчин), функциональный класс, переносимость физической нагрузки, измеренной по 6МХ, и гемодинамические параметры, особенно давление в правом предсердии и СВ. Аналогично, ключевыми предикторами исхода в крупном реестре США REVEAL были: причина ЛАГ, функциональный класс, пол, толерантность к физической нагрузке и гемодинамические параметры, отражающие функцию правого желудочка сердца [56].

Проспективный анализ

Несколькими исследователями были предложены шкалы и признаки, позволяющие прогнозировать будущий риск у пациентов с ЛАГ [1, 57]. Они основаны главным образом на тщательном анализе данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях и крупных регистрах. И хотя некоторые из подходов по прогнозированию риска до сих пор основываются главным образом на мнении экспертов и требуют независимой проверки, консенсусы содержат соответствующие рекомендации. Экспертное соглашение American College of Cardiology Foundation (ACCF) и American Heart Association (AHA) 2009 г. по ЛГ опирается на плановую оценку нескольких прогностических индикаторов, таких как функциональный класс по ВОЗ, дистанция 6МХ и параметры гемодинамики, оцениваемые при помощи эхокардиографии (табл. 85.5) [36]. Пациенты, достигшие функционального класса I или II ВОЗ с дистанцией 6МХ больше 400 м, имеющие нормальную функцию правого желудочка сердца по данным эхокардиографии и нормальные гемодинамические функциональные параметры правого желудочка (давление в правом предсердии и сердечный индекс) могут оцениваться каждые 3 или 6 мес лечащим врачом (терапевтом) или в специализированном центре по ведению пациентов с ЛГ. Пациенты группы высокого риска (например, те, у кого сохраняется функциональный класс III или IV по ВОЗ, с дистанцией 6МХ < 300 м, имеющие визуальные доказательства дисфункции правого желудочка и нарушения гемодинамики), должны оцениваться в интервале от 1 до 3 мес. Каждый визит должен включать повторную оценку функционального класса по ВОЗ, определение дистанции 6МХ. Эхокардиографию нужно выполнять примерно каждые 12 мес или в интервале от 6 до 12 мес (в зависимости от клинического течения заболевания). Стабильным пациентам необходимо выполнить КПКС для оценки ответа на лечение и выявления признаков клинического ухудшения; у нестабильных пациентов данные гемодинамики необходимо оценивать более часто. Сле-

ТАБЛИЦА 85.5 Проспективное наблюдение пациентов с легочной артериальной гипертензией*

	Низкий риск	Высокий риск
Течение заболевания	Стабильное; нет нарастания тяжести симптоматики и/или декомпенсации	Нестабильное; нарастание тяжести симптоматики и/или декомпенсации
Физикальные данные	Отсутствие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности	Признаки правожелудочковой сердечной недостаточности
Функциональный класс [†]	I/II	IV
6МХ дистанция [†]	> 400 м	< 300 м
Эхокардиограмма	Размеры и функция правого желудочка в норме	Увеличение или дисфункция правого желудочка
Гемодинамика	Нормальное давление в правом предсердии Нормальный сердечный индекс	Высокое давление в правом предсердии Низкий сердечный индекс
Мозговой натрийуретический пептид	Близкий к нормальному или стабильные значения или снижается в динамике	Повышенный или нарастает в динамике
Лечение	Препараты для приема внутрь	Внутривенный простагландин и/или комбинированная терапия
Частота оценки	Каждые 3–6 мес [£]	Каждые 1–3 мес
Оценка функционального класса	На каждом визите	На каждом визите
Оценка дистанции 6МХ	На каждом визите	На каждом визите
Эхокардиография [§]	Ежегодно или в зависимости от центра	Каждые 6–12 мес или в зависимости от центра
Мозговой натрийуретический пептид [¶]	В зависимости от центра	В зависимости от центра
Катетеризация правых камер сердца	При клиническом ухудшении (и зависит от центра)	Каждые 6–12 мес или при клиническом ухудшении

* У пациентов из группы высокого риска нужно рассматривать направление в специализированный центр легочной гипертензии для рассмотрения возможности применения передовых методов лечения, участия в клинических исследованиях и/или пересадки легких.

[†] Частота повторной оценки пациентов функционального класса III и/или имеющих дистанцию 6МХ 300–400 м будет зависеть от совокупности детальной оценки других клинических и объективных характеристик, перечисленных в таблице.

[£] Для пациентов, получающих установленную терапию и остающихся стабильными, последующие обследования могут быть выполнены направившим интернистом или в специализированном центре по лечению легочной гипертензии.

[§] Эхокардиографическая оценка систолического давления в легочной артерии является предварительной, и настоятельно рекомендуется не полагаться на нее как на единственную величину для принятия решения о назначении специфической терапии.

[¶] Не была установлена польза от повторных определений уровня мозгового натрийуретического пептида в целях управления индивидуальным ведением пациентов. 6МХ — 6-минутная ходьба.

[McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. J Am Coll Cardiol 2009;53:1573.]

дую тем же принципам, в рекомендациях ESC/ERS по ЛГ 2015 г. было заявлено, что глобальной задачей лечения пациентов с ЛАГ является достижение статуса «низкого риска» (см. табл. 85.5), который обычно ассоциируется с хорошими физической работоспособностью, качеством жизни, функцией правого желудочка сердца и низким риском смертельного исхода [1]. Конкретно, это означает: добиться и/или поддерживать, по возможности, функциональный класс II по критериям ВОЗ. У большинства пациентов этому будет сопутствовать почти нормальная и нормальная дистанция 6МХ — более 440 м, поскольку данная величина была получена из самой большой когорты, исследованной до сих пор. Тем не менее, необходимо принимать во внимание индивидуальные факторы. У пожилых или имеющих сопутствующие заболевания пациентов приемлемым может быть меньшее расстояние; напротив, для молодых, в основном здоровых, пациентов дистанция более 440 м может быть недостаточной. Таким пациентам необходимо регулярно проводить нагрузочный кардиореспираторный тест, поскольку он дает более объективную информацию о физической работоспособности и функции правого желудочка сердца. Необходимо отметить, что данные

цели лечения не всегда реальны и могут быть недостижимыми у пациентов с продвинутой стадией заболевания, тяжелыми коморбидностями или очень старых.

Стратегия, направленная на достижение цели. Данный рекомендованный подход опирается на улучшение клинических маркеров, имеющих прогностическую значимость, и систематическое повышение эффективности терапии, пока конкретная цель не будет достигнута. Данная стратегия требует ранней идентификации и мониторинга конкретных параметров, а также определения порогового уровня каждого из них до начала лечения.

Хотя упомянутые ранее исследования, в основном наблюдательные, не позволяют сделать окончательных выводов, рациональные цели терапии включают следующие [30]:

- функциональный класс I или II по ВОЗ;
- эхокардиография/МРТ сердца: нормальные или близкие к нормальным размеры и функция правого желудочка;
- гемодинамические параметры: нормальная функция правого желудочка (давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст. и сердечный индекс > 2,5 до 3,0 л/мин/м²);
- 6МХ дистанция: свыше 380 м (до 440 м) (может быть недостаточной);
- нагрузочный кардиореспираторный тест: пиковое потребление кислорода выше 15 мл/мин/кг и VE/VCO₂ (соотношение вентиляции к продукции углекислого газа в минуту; EqCO₂ —