

<https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.3.190542>

Практический опыт

Опыт ведения пациентов с легочной гипертензией в Республике Карелия

В.А. Рябков^{1,2}, Н.Н. Везикова², А.Н. Малыгин¹, Н.В. Новожилова¹, В.В. Меренков¹¹ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова», Петрозаводск, Россия;²ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск, Россия

✉vezikov23@mail.ru

Аннотация

Легочная гипертензия (ЛГ) по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) является часто встречающимся состоянием в практике терапевта и нередко вызывает затруднения в определении генеза, а также дальнейшей тактики ведения. ЛГ может не только быть осложнением тяжелой сердечной недостаточности или хронической патологии легких, но и оказываться проявлением гораздо более редких заболеваний: легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) или хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ). Своевременная диагностика ЛГ и правильная трактовка ее происхождения при современных возможностях лечения позволяют улучшить качество жизни и прогноз при ранее крайне неблагоприятной ЛАГ, а также говорить о потенциальной излечимости некоторых пациентов с ХТЭЛГ. В статье описаны принятые в регионе подходы к ведению больных ЛГ, включая этапы диагностики в поликлинике, стационаре. Представлен опыт взаимодействия между ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» и ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» по проблемам диагностики и лечения пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ. Цель публикации – продемонстрировать возможности обследования и лечения пациентов с ЛГ в Республике Карелия.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, ЛАГ-специфическая терапия, рiociguat.
Для цитирования: Рябков В.А., Везикова Н.Н., Малыгин А.Н. и др. Опыт ведения пациентов с легочной гипертензией в Республике Карелия. Системные гипертензии. 2019; 16 (3): 43–52. DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190542

Experience of the management of patients with pulmonary hypertension in the Republic of Karelia

[Best Practice]

Vadim A. Ryabkov^{1,2}, Natalia N. Vezikova², Aleksandr N. Malygin¹, Natalia V. Novozhilova¹, Vladimir V. Merenkov¹¹Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk, Russia;²Petrozavodsk State University, Petrozavodsk, Russia

✉vezikov23@mail.ru

For citation: Ryabkov V.A., Vezikova N.N., Malygin A.N. et al. Experience of the management of patients with pulmonary hypertension in the Republic of Karelia. Systemic Hypertension. 2019; 16 (3): 43–52. DOI: 10.26442/2075082X.2019.3.190542

Abstract

Pulmonary hypertension (PH) is a common and frequent condition in the practice of a physician according to the results of echocardiography, and no longer can cause difficulties in determining the genesis, as well as further management of tactics. PH can be not only a complication of a severe heart failure or chronic lung diseases, but also be a manifestation of much more rare forms of diseases: pulmonary arterial hypertension (PAH) or chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH). Timely diagnosis of PH and the correct interpretation of its origin with the contemporary treatment options can improve the quality of life and prognosis for previously severe PAH, as well as talk about the potential curability of some patients with CTEPH. The article describes the approaches adopted in the region to treat patients with PH, including the steps of diagnosis both: outpatient and in-patient hospital. The experience of interaction between the experts of the Almazov National Medical Research center and the specialists of the Baranov Republic Hospital on the problems of diagnostics and treatment of patients with PAH and CTEPH is presented. The purpose of the publication is to demonstrate the possibilities of examination and treatment of patients with PH in the Republic of Karelia.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary artery hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, PAH-specific therapy, riociguat.

Введение

Повышение давления в легочной артерии (ЛА) по результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) является нередкой находкой и может быть признаком большого количества заболеваний, требующих дифференцированного подхода к обследованию и лечению. Согласно современной классификации, легочная гипертензия (ЛГ) делится на 5 клинических групп: 1 – легочная артериальная гипертензия (ЛАГ), 2 – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, 3 – ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии, 4 – хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) и другие варианты обструкции ЛА, 5 – ЛГ с неясными и/или многофакторными механизмами [1].

В связи с тем, что измерение давления в ЛА (ДЛА) при ЭхоКГ может быть неточным с возможной переоценкой показателя более чем на 10 мм рт. ст. по сравнению с истинным значением, современное определение ЛГ предполагает повышение среднего ДЛА (СрДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, по данным инвазивной процедуры катетеризации правых отделов сердца (КПОС), выполняемой в специализированном центре [1–3].

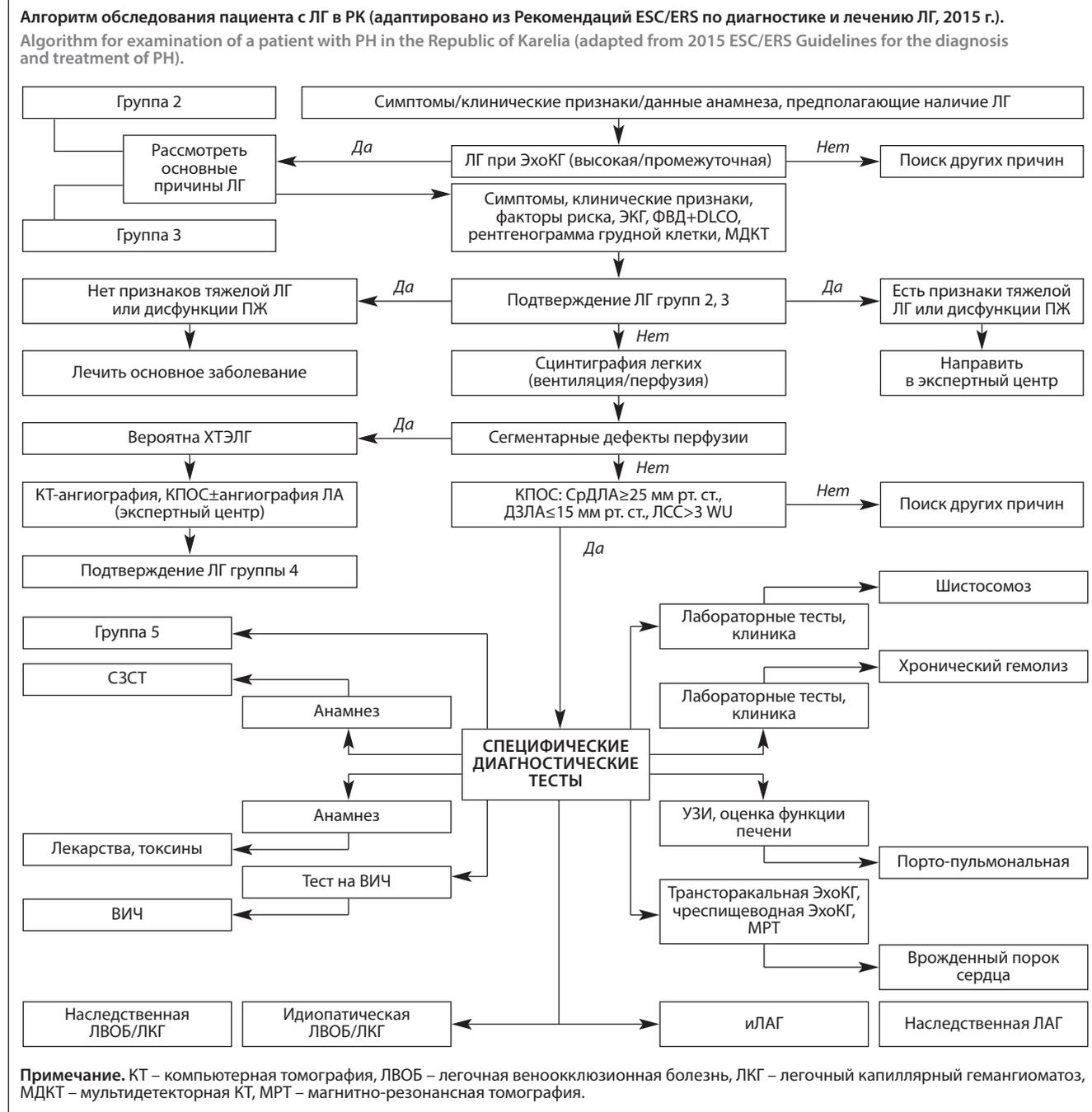
Наиболее часто в практике терапевта встречаются пациенты клинических групп 2 и 3, обследование которых, за редким исключением, не требует КПОС, поскольку ее результаты не влияют на дальнейшую тактику ведения, и ключевым является лечение основного заболевания без назначения ЛАГ-специфических препаратов [1, 3]. КПОС необходима для подтверждения диагноза и определения тактики лечения больных, от-

носящихся к клиническим группам 1 и 4. В отсутствие результатов КПОС не рекомендовано назначение ЛАГ-специфических препаратов или обсуждение показаний для легочной тромбоэндотерэктомии (ЛТЭЭ) [1, 4].

Дополнительные параметры гемодинамики, определяемые при КПОС, позволяют верифицировать гемодинамический тип ЛГ, что особенно важно при сочетанной патологии. Посткапиллярная ЛГ преимущественно является следствием патологии левых отделов сердца (клиническая группа 2) и сопровождается повышением давления в левом предсердии, что при КПОС определяется в виде повышения давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА) > 15 мм рт. ст. К прекапиллярной ЛГ относят преимущественно клинические группы 1 и 4, а также некоторые формы групп 3 и 5. В основе классической прекапиллярной ЛАГ лежит вовлечение артерий и артериол малого круга кровообращения с увеличением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) > 3 единиц Вуда (WU) в отсутствие заинтересованности левых отделов сердца, что характеризуется ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. [1].

Основная часть

В обследовании больного ЛГ на амбулаторном этапе ведущую роль играют неинвазивные методы. С целью упорядочения диагностического пути пациента с подозрением на ЛГ терапевтам и кардиологам поликлиник Республики Карелия (РК) был предложен алгоритм, составленный на основе рекомендаций Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) и Европейского респираторного об-



щества (European Respiratory Society – ERS) по диагностике и лечению ЛГ 2015 г. (см. рисунок), в котором определены следующие этапы обследования в поликлинике [1]:

1. Терапевт/кардиолог поликлиники:
 - подозрение на ЛГ (клиника/скрининг);
 - выявление признаков ЛГ при ЭхоКГ;
 - оценка вероятности ЛГ, по данным ЭхоКГ;
 - исключение ЛГ клинических групп 2, 3;
 - выявление потенциальных причин при подозрении на ЛГ клинических групп 1, 4, 5;
 - подготовительные исследования для потенциальной КПОС.
 2. Кардиолог поликлиники:
 - оценка результатов ранее выполненных исследований;
 - запись на плановую госпитализацию для окончательного решения вопроса о КПОС и выполнения процедуры.
- Для более ранней диагностики ЛГ на амбулаторном этапе в регионе было предложено обратить внимание на категории предрасположенных больных, подлежащих ЭхоКГ-скринингу:

- семейный анамнез ЛАГ;
 - симптомы ЛГ у пациента с системным заболеванием соединительной ткани (СЗСТ);
 - пациент с патологией группы склеродермических болезней независимо от наличия симптомов ЛГ (ежегодно, по возможности в сочетании с оценкой диффузионной способности легких – DLCO);
 - симптомы ЛГ у пациента с патологией печени;
 - планируемая трансплантация печени;
 - симптомы ЛГ у пациента с ВИЧ-инфекцией;
 - персистирующая одышка у пациента, перенесшего тромбоз легочной артерии, через 3 мес адекватной антикоагулянтной терапии;
 - пациенты с скорректированными врожденными пороками сердца (ВПС) в анамнезе.
- С учетом того, что определение ДЛА по данным ЭхоКГ может быть недостаточно точным, было предложено оперировать понятием вероятности ЛГ (табл. 1). С целью оценки ЭхоКГ-ве-

Таблица 1. Протокол эхокардиографической оценки вероятности и тяжести ЛГ
Table 1. Protocol of echocardiographic assessment of PH probability and severity.

Фамилия	Возраст		
Имя	Дата исследования		
Отчество			
Параметр	Значение	Оценка значения	Наличие признака
Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с		≤2,8 или не определяется	
		2,9–3,4	
		>3,4	
ПЖ/левый желудочек, базальный диаметр		>1,0	A
Индекс эксцентричности левого желудочка		>1,1	A
Время ускорения легочного кровотока, мс		<105	B
Среднесистолический зубец (доплер в выходном отделе ПЖ)		Определяется	B
Скорость ранней диастолической легочной регургитации, м/с		>2,2	B
Диаметр ЛА, мм		>25	C
Диаметр нижней полой вены, мм		>21	C
Инспираторный коллапс нижней полой вены, %		<50% при глубоком вдохе или <20% при спокойном вдохе	
Площадь ПП в конце систолы, см ²		>18	C
TAPSE			
Перикардиальный выпот		Определяется	
Оценка вероятности ЛГ			
Эхокардиографическая вероятность ЛГ	Пиковая скорость трикуспидальной регургитации, м/с	Наличие признаков как минимум из двух различных категорий A/B/C	
Низкая	≤2,8 или не определяется	Нет	
	≤2,8 или не определяется	Да	
Промежуточная	2,9–3,4	Нет	
	2,9–3,4	Да	
Высокая	>3,4	Не требуется	
	>3,4	Не требуется	
<i>Врач</i> _____			

Таблица 2. Тактика ведения пациентов с подозрением на ЛГ на амбулаторном этапе в зависимости от эхокардиографической вероятности и клинической ситуации
Table 2. Management of patients with suspected PH at an outpatient stage depending on the echocardiographic probability and clinical situation.

Эхокардиографическая вероятность ЛГ	Клиническая ситуация			
	Симптомные больные		Бессимптомные больные	
	Факторы риска или состояния, ассоциированные с ЛАГ или ХТЭЛГ		Факторы риска или состояния, ассоциированные с ЛАГ или ХТЭЛГ	
	Нет	Есть	Нет	Есть
Низкая	Поиск других причин симптоматики	ЭхоКГ через 6 мес. При отчетливой отрицательной динамике ЛГ тактика обследования соответствует промежуточной/высокой вероятности ЛГ	Дополнительных действий не требуется	ЭхоКГ через 6–12 мес. При отчетливой отрицательной динамике ЛГ тактика обследования соответствует промежуточной/высокой вероятности ЛГ
		По результатам обследования установлена патология легких или левых отделов сердца, объясняющая наличие ЛГ и уровень ДЛА (клинические группы 2, 3)		
Промежуточная или высокая	Нет		Да	
	Обследование на предмет возможной причины ЛГ (клинические группы 1, 4, 5)		Обследование, лечение по поводу выявленной патологии легких или левых отделов сердца	
	Консультация специалиста РБ в зависимости от предполагаемого генеза ЛГ			
	Кардиолог	ЛАГ, ХТЭЛГ, непропорционально высокая ЛГ при патологии левых отделов сердца		
	Ревматолог	ЛАГ-СЗСТ		
Пульмонолог	ХТЭЛГ, непропорционально высокая ЛГ при патологии легких			

роятности ЛГ к основному заключению предусмотрен локальный протокол (табл. 1), включающий дополнительные параметры и критерии их оценки в соответствии с рекомендациями ESC/ERS [1]. Данный протокол предложено заполнять в отсутствие очевидной патологии левых отделов сердца или заболеваний легких, объясняющих имеющуюся ЛГ. Тактика дальнейшего ведения в зависимости от ЭхоКГ-вероятности ЛГ и клинической ситуации представлена в табл. 2. В случае, если специалист отделения функциональной диагностики амбулаторного учреждения не определяет дополнительные ЭхоКГ-параметры, терапевтам поликлиники рекомендовано обращать особое внимание на пациентов с расчетным систолическим ДЛА > 50 мм рт. ст. и признаками увеличения/гипертрофии правых отделов сердца.

В случае промежуточной/высокой вероятности ЛГ, по данным ЭхоКГ, с целью выделения больных клинических групп 2, 3, которым не потребуется КПОС и ЛАГ-специфическая терапия, на амбулаторном этапе рекомендован следующий набор исследований:

- оценка наличия симптомов и анамнестических данных, предполагающих определенный характер ЛГ;
- клинический анализ крови, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов;
- электрокардиография (ЭКГ);
- рентгенограмма органов грудной полости;
- оценка функции внешнего дыхания (ФВД): спирография, бодиплетизмография, оценка диффузионной способности легких [1, 3].

В случае установления патологии легких или левых отделов сердца, объясняющей наличие ЛГ и степень повышения ДЛА (клинические группы 2, 3), дальнейшее обследование и лечение основного заболевания осуществляется терапевтом поликлиники. Пациенты, не отнесенные к клиническим группам 2, 3, направляются на следующий этап амбулаторного обследования, предполагающий выявление причин ЛГ и подготовку к возможной КПОС:

- кровь на аспартатаминотрансферазу (АСТ), аланинаминотрансферазу (АЛТ), билирубин;
- кровь на калий, натрий, креатинин, мочевую кислоту;
- кровь на антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ);
- кровь на HBsAg, антитела HCV;
- кровь на тиреотропный гормон, свободный T4;
- кровь на антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости;
- спиральная компьютерная томография (СКТ) с контрастированием ЛА;
- осмотр ревматолога при подозрении на СЗСТ.

Результаты обследования позволяют заподозрить вариант ЛГ, в соответствии с которым кардиолог поликлиники направляет больного на консультативный осмотр специалистов ГБУЗ «Республиканская больница им. В.А. Баранова» (РБ): кардиолога (ЛАГ, ХТЭЛГ, непропорционально высокая ЛГ при патологии левых отделов сердца), ревматолога (ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ – ЛАГ-СЗСТ), пульмонолога (ХТЭЛГ, непропорционально высокая ЛГ при патологии легких). Дальнейший диагностический поиск продолжается в специализированном отделении круглосуточного или дневного стационара РБ (кардиологическое, ревматологическое, пульмонологическое) в зависимости от предполагаемого варианта ЛГ.

В РК не выполняется вентилиционно-перфузионная скинтиграфия легких, проведение которой предусмотрено для верификации/исключения ХТЭЛГ [1, 4, 5]. По этой причине специалисты в регионе ориентируются на результаты СКТ с контрастированием ЛА, принимая во внимание недостаточную чувствительность и специфичность метода в отношении ХТЭЛГ [6–8]. В связи с тем, что до 1/2 пациентов с ХТЭЛГ не имеют в анамнезе указаний на перенесенную тромбозембо-

лию ЛА, любой больной, обследующийся в связи с ЛГ, должен рассцениваться как потенциальный пациент с ХТЭЛГ [7, 9]. СКТ с контрастированием ЛА выполняется всем пациентам, прошедшим обследование в стационаре по поводу ЛГ.

Всем пациентам, обследуемым по поводу ЛГ в стационаре, выполняется трансторакальная ЭхоКГ с заполнением дополнительного протокола (см. табл. 1), а при подозрении на ВПС – также и чреспищеводная ЭхоКГ. Все исследования пациентов выполняются по возможности на одном аппарате одним специалистом, хорошо владеющим навыками оценки дополнительных ЭхоКГ-параметров. По результатам обследования принимается решение о необходимости КПОС. В РБ процедура КПОС выполняется врачом анестезиологом-реаниматологом, имеющим регулярную практику в условиях службы сердечно-сосудистой хирургии, на территории отделения анестезиологии-реанимации стационара. Все процедуры выполняются одним специалистом, строго соблюдающим стандартную методику измерения показателей гемодинамики. В ходе КПОС обязателен забор крови на анализ газов из периферической артерии, центральной вены, ЛА, а при подозрении на шунтирующие потоки – также из правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ). Величина сердечного выброса (СВ) оценивается по методу Фика. Измеряемые и расчетные результаты исследования вносятся в локальный протокол КПОС (табл. 3).

В ходе КПОС пациентам с идиопатической ЛАГ (иЛАГ), наследственной ЛАГ, а также ЛАГ, ассоциированной с приемом лекарств, принято выполнение вазореактивного теста (ВРТ). Рекомендованными ESC/ERS препаратами для проведения ВРТ являются оксид азота (NO), эпопростенол и аденозин. Имеются данные о возможности использования для ВРТ ингаляционного илоprostа [1]. Положительный ВРТ (снижение СрДЛА > 10 мм рт. ст. с достижением абсолютных значений СрДЛА < 40 мм рт. ст. при увеличенных или неизмененных показателях СВ) говорит о вероятном ответе на длительное лечение высокими дозами блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) и является единственным основанием для назначения БМКК [1, 3]. Потенциальными ответчиками на длительную терапию высокими дозами БМКК являются не более 10–25% пациентов. В связи с небольшим количеством диагностических КПОС в РБ отсутствуют лекарственные препараты для проведения ВРТ, и назначение БМКК при верифицированной ЛАГ не практикуется.

Каждый пациент с подтвержденным диагнозом ЛАГ, ХТЭЛГ, в соответствии с рекомендациями ESC/ERS 2015 г., должен быть отнесен к тому или иному функциональному классу (ФК) по классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в зависимости от переносимости физических нагрузок. ФК является одним из наиболее сильных предикторов выживаемости [1, 4, 10]. Для объективизации функциональной оценки и динамического наблюдения в РБ традиционно используется тест 6-минутной ходьбы (Т6Х), результаты которого вносятся в локальный протокол (табл. 4).

Окончательные результаты обследования больного обсуждаются командой специалистов РБ в составе главного внештатного терапевта РК, заведующего кардиологическим отделением, врача-кардиолога, курирующего пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, врача отделения функциональной диагностики, врача-анестезиолога-реаниматолога, врача-ревматолога (при наличии СЗСТ), заведующего пульмонологическим отделением (при наличии ХТЭЛГ или сопутствующей патологии легких). Диагностическое представление и планируемая тактика ведения оформляются в виде эпикриза, который с результатами обследования в электронном виде направляется для консультации в НИО некоронарогенных заболеваний сердца ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». На основании заключения специалистов федерального центра больной начинает согласованное лечение в РК или направляется для дополнительных исследований в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» с оформлением направляющих документов от РБ.

Таблица 3. Протокол КПОС

Table 3. RHC Protocol

Ф.И.О. пациента			
Дата рождения		Возраст пациента	
Рост, см	Т, °С	Дата катетеризации	
Масса тела, кг	Нб, г/л	Время катетеризации	
Ф.И.О. врача			
Исследуемый параметр			
АД систолическое/АД среднее/АД диастолическое, мм рт. ст.		Норма	
ДЛА систолическое/СрДЛА/ДЛА диастолическое, мм рт. ст.		Исходные данные	
ДЗЛА, мм рт. ст.		ВРТ	
ТПГ, мм рт. ст.			
Диастолический градиент, мм рт. ст.			
Давление в ПП, мм рт. ст.			
Давление в ПЖ, мм рт. ст.			
ЧСС, уд/мин			
СВ, л/мин			
СИ, л/мин/м ²			
ОПСС, динхсхсм ⁻⁵			
ОПСС, Wи			
ЛСС, динхсхсм ⁻⁵			
ЛСС, Wи			
Пульсоксиметрия, SpO ₂ , %			
Центральная вена, SvO ₂ , %			
ПП, SvO ₂ , %			
ПЖ, SvO ₂ , %			
ЛА, SvO ₂ , %			
Периферическая артерия, SaO ₂ , %			

СИ=СВ/ППТ, л/мин/м²
 ОПСС=80×(среднее системное АД-среднее давление ПП)/СВ;
 ЛСС=80×(СрДЛА-ДЗЛА)/СВ=80×ТПГ/СВ;
 ТПГ=СрДЛА-ДЗЛА;
 Диастолический градиент=ДЛАдиастолическое-ДЗЛА

Примечание. Нб – гемоглобин крови, АД – артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов (динхсхсм⁻⁵, Wих80), СИ – сердечный индекс, ППТ – площадь поверхности тела (м²), ТПГ – транспульмональный градиент.

Таблица 4. Протокол Т6Х

Table 4. T6X Protocol

	Исходно		При завершении	
Время				
АД, мм рт. ст.				
ЧСС, уд/мин				
SpO ₂ , %				
Оценка одышки по шкале Борга, балл	Максимальная	10	Максимальная	10
	Очень, очень тяжелая	9	Очень, очень тяжелая	9
		8		8
	Очень тяжелая	7	Очень тяжелая	7
		6		6
	Тяжелая	5	Тяжелая	5
	Несколько тяжелая	4	Несколько тяжелая	4
	Умеренная	3	Умеренная	3
	Легкая	2	Легкая	2
	Очень легкая	1	Очень легкая	1
	Очень, очень легкая	0,5	Очень, очень легкая	0,5
		0		0
Расстояние по результатам теста, м				
Причины преждевременного завершения теста				

Таблица 5. Схема наблюдения пациента с ЛАГ (адаптировано из Рекомендаций ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ, 2015 г.)
Table 5. Monitoring of the patients with PAH (adapted from 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of PH)

	Исходно	Каждые 3–6 мес ^a	Каждые 6–12 мес ^a	Через 3 мес после изменений в терапии ^a	При клиническом ухудшении
Медицинский осмотр и определение ФК по ВОЗ	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+
Т6Х/шкала Борга	+	+	+	+	+
Кардиореспираторное тестирование	+		+		+ ^e
ЭхоКГ	+		+	+	+
Лабораторные тесты (базовый) ^b	+	+	+	+	+
Лабораторные тесты (расширенный) ^c	+		+		+
Газы артериальной крови ^d	+		+	+	+
КПОС	+		+ ^f	+ ^e	+ ^e

^aИнтервалы зависят от потребности пациента; ^bклинический анализ крови, международное нормализованное отношение (терапия варфарином), биохимический анализ крови, креатинин, калий, натрий, АСТ/АЛТ (терапия APЭ), билирубин, BNP/NT-proBNP; ^cтиреотропный гормон, тропонин, мочевая кислота, обмен железа (железо, ферритин, растворимый рецептор трансферрина); ^dартериальная или артериальная капиллярная кровь, возможно определение SpO₂ у стабильных больных; ^eнеобходимо рассмотреть возможность выполнения; ^fвыполняется с регулярными интервалами в ряде центров.

^aIntervals depend on the patient needs; ^bclinical blood test, international normalized ratio (warfarin therapy), biochemical blood test, creatinine, potassium, sodium, AST/ALT (therapy with ERAs), bilirubin, BNP/NT-proBNP; ^cthyroid-stimulating hormone, troponin, uric acid, iron metabolism (iron, ferritin, soluble transferrin receptor); ^darterial or arterial capillary blood; possible determination of SpO₂ in stable patients; ^eit is necessary to consider the possibility of implementation; ^fruns at regular intervals at a number of centers.

Таблица 6. Оценка прогноза (адаптировано из Рекомендаций ESC/ERS по диагностике и лечению ЛГ, 2015 г.)
Table 6. Prognosis assessment (adapted from 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of PH)

Прогностический признак (предполагаемая смертность в течение года)		Низкий риск (<5%)	Средний риск (5–10%)	Высокий риск (>10%)	
Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности		Отсутствуют	Отсутствуют	Присутствуют	
Прогрессирование симптомов		Нет	Медленное	Быстрое	
Синкопе		Нет	Редкие при тяжелой нагрузке или в ортостазе	Повторные при повседневной или незначительной нагрузке	
ФК по ВОЗ		I, II	III	IV	
Т6Х, м		>440	165–440	<165	
Кардиореспираторное тестирование	пиковое	мл/мин/кг	>15	11–15	<11
	VO ₂	% от должного	>65	35–65	<35
	VE/VCO ₂ slope		<36	36–44,9	≥45
BNP/NT-proBNP	BNP, нг/л	<50	50–300	>300	
	NT-proBNP, нг/л	<300	300–1400	>1400	
ЭхоКГ	площадь ПП, см ²	<18	18–26	>26	
	выпот в полости перикарда	Нет	Нет или минимальный	Да	
Гемодинамика (при КПОС)	давление в ПП, мм рт. ст.	<8	8–14	>14	
	СИ, л/мин/м ²	≥2,5	2,0–2,4	<2,0	
	SvO ₂ , %	>65	60–65	<60	

Терапия ЛАГ включает общие мероприятия, неспецифическую медикаментозную терапию, специфическое лекарственное лечение. В основе патогенеза ЛАГ лежат эндотелиальная дисфункция, гипертрофия меди, пролиферация и фиброз интимы, воспаление и локальные микротромбозы сосудов с прогрессирующей облитерацией легочного сосудистого русла и формированием плексогенной артериопатии. Причиной и следствием этих патологических процессов служит дисбаланс между эндогенными вазодилатирующими медиаторами, препятствующими развитию легочно-сосудистой болезни (NO, простациклин) и вазоконстрикторными медиаторами, потенцирующими ее (эндотелин, тромбоксан, серотонин) [1, 4, 11]. Современное лечение ЛАГ предполагает воздействие на три патогенетические мишени, вовлеченные в развитие и прогрессирование ЛАГ, – это активация системы эндотелина-1, дефицит эндогенного простациклина и NO [4]. Исходя из клинической ситуации, ЛАГ-специфическая терапия выбирается среди доступных в России препаратов четырех классов: ингибиторы фосфодиэстеразы-5 (иФДЭ-5), стимуляторы растворимой гуанилатциклазы (рГЦ), антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), аналоги простациклина [3, 11–13].

Эндотелиальная дисфункция при ЛАГ характеризуется уменьшением образования вазодилаторов и антипролиферативных соединений, таких как NO и простациклин. NO – короткоживущий реактивный газ с высокой проникающей способностью, вырабатываемый из L-аргинина с участием NO-синтазы, участвующий в регуляции образования вазоконстрикторов, ростовых факторов в эндотелии сосудов и вызывающий вазодилатацию, а также ингибирование активации тромбоцитов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [14, 15].

Одним из основных факторов патогенеза ЛГ считается уменьшение содержания NO-синтаз в эндотелии. Существенное повышение в легких концентрации асимметричного диметиларгинина, являющегося наиболее значимым ингибитором NO-синтазы, а также снижение экспрессии NO-синтазы могут объяснять уменьшение содержания эндогенного NO [4, 11].

Ключевым рецептором эндогенного NO является рГЦ, стимуляция которой увеличивает образование сигнальной молекулы циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), регулирующего многие физиологические и патофизиологические функции сосудов. цГМФ не только вызывает вазодилатацию вследствие релаксации гладкомышечных клеток средней оболочки, но и препятствует процессам пролиферации, фиброза и воспаления.

При сниженной концентрации эндогенного NO, а также разрушении цГМФ изоферментами ФДЭ эффективность препаратов группы иФДЭ-5 при ЛАГ может оказаться недостаточной (по некоторым данным до 60% пациентов не отвечают на терапию иФДЭ-5). В связи с этим было высказано обоснованное предположение о целесообразности назначения стимуляторов рГЦ больным ЛАГ, не отвечающим на терапию иФДЭ-5. Стимулятор рГЦ – риоцигуат – обладает двойным механизмом действия: способствует повышению синтеза цГМФ посредством прямой стимуляции рГЦ, подобно NO, но независимо от него, а также сенсibiliзирует рГЦ к эндогенному NO путем стабилизации связи NO–рГЦ. Восстановление естественного метаболического пути NO–рГЦ–цГМФ вызывает увеличение продукции цГМФ. Способность риоцигуата стимулировать синтез цГМФ в условиях дефицита NO, часто наблюдаемого при ЛАГ, является потенциальным преимуществом перед иФДЭ-5 [15].

До последнего времени практика назначения начальной комбинированной терапии ЛАГ-специфическими препаратами в РК не была распространена. Обновленные рекомендации консенсусной конференции в Кельне (2018 г.) предполагают в качестве стандарта лечения впервые диагностированных пациентов с «классическими» формами ЛАГ, преимущественно молодых больных без значимых (серьезных) сердечно-легочных коморбидных состояний/заболеваний, использовать начальную комбинированную терапию. Назначение

препаратов в качестве монотерапии более не считается оптимальным подходом у таких пациентов. Таким образом, пациенту с вновь диагностированной «классической» ЛАГ низкого или промежуточного риска должна быть назначена двойная пероральная комбинированная терапия АРЭ+иФДЭ-5 или АРЭ+стимуляторы рГЦ соответственно [16].

Окончательное решение по таргетной терапии больных ЛАГ согласовывается со специалистами федерального центра, оформляется в виде ходатайства на имя министра здравоохранения РБ за подписью сотрудников РБ: главного внештатного терапевта РК, заместителя главного врача по терапевтической части, заведующего кардиологическим отделением, врача-кардиолога, курирующего пациентов с ЛАГ и ХТЭЛГ, заведующего ревматологическим отделением (при наличии ЛАГ-СЗСТ), заведующего пульмонологическим отделением (при наличии ХТЭЛГ).

Финансирование лекарственного обеспечения больных ЛГ осуществляется в рамках ведомственной целевой программы, утвержденной приказом Минздрава РК от 24 декабря 2015 г. №2504 «Предупреждение инвалидизации населения Республики Карелия». Подпрограмма «Лекарственное обеспечение пациентов с орфанными заболеваниями» позволяет проводить ЛАГ-специфическую терапию пациентам с иЛАГ. Благодаря подпрограмме «Отдельные мероприятия, направленные на обеспечение лекарственными препаратами граждан при хронических заболеваниях (состояниях), угрожающих жизни» ЛАГ-специфическая терапия назначается также при других формах ЛАГ и ХТЭЛГ [17].

Отличительной чертой ХТЭЛГ является возможность достичь у большинства подходящих (операбельных) пациентов значительного улучшения гемодинамики и клинического состояния по результатам оперативного лечения – ЛТЭЭ. Нормализация гемодинамики у пациентов, перенесших ЛТЭЭ, может сопровождаться обратным ремоделированием ПЖ и восстановлением его функции, что значимо улучшает функциональный статус и прогноз [1, 4, 13].

В связи с тем, что принятые в мировой практике методы хирургических вмешательств при ХТЭЛГ не выполняются в РК, больные, нуждающиеся в таком лечении, направляются в федеральные центры. Все пациенты с ХТЭЛГ обсуждаются на предмет возможности проведения оперативного лечения со специалистами ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова». Результаты СКТ для консультации направляются в федеральную клинику через центр телекоммуникации РБ. В случае отсутствия возможности оперативного лечения ХТЭЛГ в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» больные обсуждаются со специалистами второго референтного центра (ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е.Н. Мешалкина»). При признании пациента неоперабельным в двух федеральных центрах ЛГ или наличии персистирующей/резидуальной ЛГ после проведенного оперативного лечения решение по таргетной медикаментозной терапии оформляется в виде ходатайства на имя министра здравоохранения РК. Рекомендованным препаратом в лечении таких пациентов является стимулятор рГЦ риоцигуат как препарат 1-й линии, клинические исследования которого продемонстрировали эффективность и безопасность лечения пациентов с некоторыми формами ХТЭЛГ [1, 4, 7, 8, 11, 16, 18, 19].

Регулярное наблюдение пациентов, получающих ЛАГ-специфическую терапию, в РК осуществляется врачом-кардиологом или терапевтом поликлиники по месту жительства. Одновременно пациенты периодически осматриваются врачом-кардиологом РБ, курирующим больных ЛАГ и ХТЭЛГ, с которым каждый из пациентов имеет постоянную возможность связаться по телефону при ухудшении самочувствия или возникновении трудностей в получении лекарственных препаратов. В определении кратности и плана визитов специалисты РБ стараются придерживаться рекомендаций ESC/ERS 2015 г. (табл. 5), что бывает затруднительно в отношении пациентов, проживающих в отдаленных районах [1]. Каждый пациент осматривается по возможности не менее двух раз в год.

Таблица 7. Характеристики больных ЛГ (2015–2018 гг.)
Table 7. Characteristics of patients with PH (2015–2018)

Вариант ЛГ	Первая КПОС	Первый визит				Терапия	Последний визит			
	дата	дата	BNP, нг/л	NT-proBNP, нг/л	Т6Х, м		дата	BNP, нг/л	NT-proBNP, нг/л	Т6Х, м
ЛАГ-СЗСТ	01.2014	04.2016		<300	405	A+C	12.2018		<300	МИ
ЛАГ-СЗСТ	06.2014	01.2016		300–1400	435	P	06.2018		<300	465
ЛАГ-ВПС	2000	06.2016	<50		МИ	Б	11.2018		<300	МИ
ЛАГ-ВПС	2002	10.2017	<50		415	М	11.2018	НД	НД	405
иЛАГ	07.2011	03.2016		<300	470	P	08.2018		<300	510
иЛАГ	10.2012	05.2016		<300	480	С	10.2018	<50		515
иЛАГ	07.2015	07.2015		300–1400	405	С	10.2018		<300	370
иЛАГ	04.2012	05.2018		<300	460	С+Б (С+М)	10.2018	50–300		480
иЛАГ	01.2014	05.2015		<300	610	С+А+И	11.2018	НД	НД	460
ХТЭЛГ (без ЛТЭЭ)	08.2014	08.2017	50–300		445	С (С+М)	10.2018	>300		405
ХТЭЛГ (с ЛТЭЭ)	04.2016	04.2016		>1400	260	P	10.2018	>300		440

Примечание. А – амбризентан, Б – бозентан, И – илопрост, Р – риоцигуат, С – силденафил, М – мацитентан, МИ – малоинформативный тест (сопутствующие состояния, не позволяющие адекватно выполнить Т6Х), НД – нет данных.

Во время диспансерно-динамического наблюдения рекомендуется проведение КПОС с оценкой функции ПЖ, изменения которой могут быть маскированными у клинически стабильных пациентов [10], однако в РК не практикуется регулярное выполнение КПОС с частотой, предложенной европейскими коллегами. Оценка эффективности ЛАГ-специфической терапии основывается на неинвазивных исследованиях – динамика симптомов, Т6Х, показателя натрийуретического пептида (BNP) или N-концевого предшественника BNP (NT-proBNP), параметров ЭхоКГ, включая размеры правых отделов сердца, TAPSE (систолическое движение плоскости кольца трикуспидального клапана) и наличие выпота в полости перикарда [20, 21]. Вопрос о коррекции терапии решается на основании принадлежности пациента к определенной группе годового риска смертности (табл. 6). Целью терапии ЛАГ в РБ является стабилизация состояния пациента на удовлетворительном клиническом уровне (I или II ФК по ВОЗ) без признаков ПЖ-недостаточности [1, 4, 11].

Ведение регистра больных ЛГ осуществляется специалистами РБ с мая 2015 г., в него вошли не только первично выявленные случаи ЛАГ и ХТЭЛГ, но и пациенты, уже получающие ЛАГ-специфическую терапию. К началу 2019 г. в РБ под регулярным наблюдением находятся 12 пациентов. Одышка является наиболее частым и ранним симптомом заболевания – отмечалась всеми больными в дебюте заболевания. В среднем с момента появления одышки (первых симптомов манифестации заболевания) до выполнения КПОС (за исключением случаев ВПС) проходило около 2–3 лет, что достаточно много при медиане выживаемости пациентов с иЛАГ 2,8 года без таргетной терапии [4, 22–24]. Все ходатайства о назначении ЛАГ-специфической терапии, поданные за время ведения регистра больных ЛГ, были удовлетворены в полном объеме, в том числе в отношении и пациентов, страдающих отличными от иЛАГ формами ЛГ.

Динамика некоторых прогностических признаков за время наблюдения больных представлена в табл. 7. За период наблюдения и лечения с 2015 по 2018 г. скончались 4 пациента, по-

лучавшие ЛАГ-специфическую терапию. Из них 3 больных ЛАГ в возрасте 58–60 лет с исходным III ФК по ВОЗ (ЛАГ-СЗСТ – 2, ЛАГ-ВПС – 1): в 2 случаях из 3 причиной смерти стала тяжелая бактериальная инфекция дыхательных путей. В 4-м случае смерть пациента с ХТЭЛГ наступила от внутричерепной геморрагии на фоне сосудистой мальформации при целевых значениях международного нормализованного отношения спустя 1 год после эффективной ЛТЭЭ, выполненной в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (динамика в сроки 3 мес до/после операции: NT-proBNP – 1718,0–99,4 пг/мл, Т6Х – 190–510 м, расчетное систолическое ДЛА при ЭхоКГ – 110–38 мм рт. ст., ПЖ – 46–38 мм).

Обсуждение

Опыт ведения пациентов с ЛГ в РК подтверждает трудности ранней диагностики по причине неспецифичности начальных симптомов [1, 11, 13]. Период от манифестации заболевания до установления окончательного диагноза в РК составляет около 2–3 лет. Наиболее частым и ранним проявлением ЛАГ и ХТЭЛГ является одышка [1, 24]. В связи с ведущей ролью первичного звена в выявлении случаев ЛАГ и ХТЭЛГ представляется целесообразной разработка локальных алгоритмов обследования и ведения больных ЛГ в зависимости от диагностических и лечебных возможностей региона, в том числе с указанием перечня состояний, требующих ЭхоКГ-скрининга ЛГ.

В связи с тем, что основным неинвазивным методом диагностики ЛГ является ЭхоКГ, важной становится информированность специалистов отделений функциональной диагностики и клиницистов относительно специфических параметров в оценке и вероятностном характере заключения при констатации повышения расчетного ДЛА.

Достоверная верификация ЛГ основана на результатах инвазивной процедуры КПОС, осуществляемой в специализированном центре [1, 11, 14]. Выявленное при ЭхоКГ повышение ДЛА, объяснимое имеющейся патологией левых отделов сердца или легких, как правило, не предполагает выполнение

КПОС, назначения ЛАГ-специфической терапии, но требует лечения основного заболевания. В то же время КПОС необходима для подтверждения ЛАГ и ХТЭЛГ после исключения всех возможных более распространенных форм ЛГ [11]. Причина повышения ДЛА, по данным КПОС, должна быть установлена в ходе дополнительного обследования. иЛАГ в структуре ЛАГ является диагнозом исключения, и об этом следует помнить, когда ведутся дифференциальные поиски среди ассоциированных форм ЛАГ (ВИЧ, ВПС, СЗСТ) [4].

Современные ЛАГ-специфические препараты для лечения некоторых форм ЛАГ позволяют улучшить функциональное состояние организма, гемодинамические и лабораторные показатели. Примечательно, что их применение ассоциировано с достаточно высокими цифрами выживаемости пациентов, что подтверждает ряд клинических исследований и регистров [25]. Решение вопроса о назначении высоких доз БМКК осуществляется только на основании положительных результатов ВРТ в ходе КПОС (иЛАГ, наследственная ЛАГ, ЛАГ, ассоциированная с приемом лекарств) [1, 4].

Прогрессирующее сосудистое ремоделирование, лежащее в основе патогенеза ЛАГ и ХТЭЛГ, приводящее к необратимым изменениям в сосудистой стенке и неуклонно ухудшающемуся качеству жизни пациентов, привело к пересмотру подходов к ЛАГ-специфической терапии [1, 14, 22]. ЛАГ-специфическая монотерапия более не считается оптимальным подходом для

лечения пациентов с впервые выявленной ЛАГ. Рекомендации консенсусной конференции в Кельне (2018 г.) определяют в качестве стартовой комбинированную (двойную/тройную) терапию для молодых пациентов и монотерапию для пожилых больных с тяжелой сопутствующей патологией. Одновременно предусмотрена возможность смены препарата группы иФДЭ-5 на стимулятор рГЦ на индивидуальной основе, что в ряде случаев может являться оптимальным подходом, в сравнении с эскалацией терапии [16, 21].

ХТЭЛГ является потенциально излечимой формой ЛГ, а оперативное лечение является основным методом. К сожалению, в большом числе случаев оперативное лечение ХТЭЛГ по разным причинам выполнено быть не может [14, 26, 27]. Весьма обнадеживают результаты назначения ЛАГ-специфических препаратов пациентам с ХТЭЛГ [13]. Следует отметить, что риоцигуат на сегодняшний день является единственным таблетированным ЛАГ-специфическим препаратом для перорального приема, который зарегистрирован в России и имеет прописанные в инструкции показания для терапии пациентов с неоперабельной ХТЭЛГ или персистирующей/рецидивирующей ХТЭЛГ после оперативного лечения [28].

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер».

Conflict of interests. Publication with the support of Bayer.

Литература/References

- Galie N, Humbert M, Vachiery JL et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 2015; 46 (4): 903–75.
- Dunlap B, Weyer G. Pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2016; 94 (6): 463–9.
- Hoepfer M, Ghofrani H-A, Grunig E et al. Pulmonary hypertension. *Dtsch Arztebl Int* 2017; 114: 73–84.
- Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия: диагностика и лечение. М., 2018. [Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension: diagnostics and treatment. Moscow, 2018 (in Russian).]
- Ghofrani HA et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369: 319–29.
- Gopalan D, Delcroix M, Held M. Diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160108.
- Mahmud E, Madani M, Kim N et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Evolving therapeutic approaches for operable and inoperable disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2468–86.
- Pepke-Zaba J, Ghofrani HA, Hoepfer M. Medical management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160107.
- Simonneau G, Torbicki A, Dorfmüller P, Kim N. The pathophysiology of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 160112.
- Gaine S, McLaughlin V. Pulmonary arterial hypertension: tailoring treatment to risk in the current era. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 170095.
- Легочная гипертензия. Клинические рекомендации. 2016 г. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. КР158. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/136> [Legochnaia gipertenzia. Klinicheskie rekomendatsii. 2016 g. Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii. KR158. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/136> (in Russian).]
- Данные ГРЛС: <http://grls.rosminzdrav.ru> (доступно по состоянию на 01.12.2018 г.). [Dannye GRLS: <http://grls.rosminzdrav.ru> (dostupno po sostoiianiiu na 01.12.2018 g.) (in Russian).]
- Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия. Клинические рекомендации. Российское медицинское общество по артериальной гипертензии. 2016. КР159. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> [Khronicheskaia tromboembolicheskaia legochnaia gipertenzia. Klinicheskie rekomendatsii. Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii. 2016. KR159. <http://cr.rosminzdrav.ru/#/recomend/137> (in Russian).]
- Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. Легочная гипертензия. М.: Практика, 2015. [Chazova I.E., Martynyuk T.V. Pulmonary hypertension. Moscow: Praktika, 2015 (in Russian).]
- Шмальц А.А., Горбачевский С.В. Биохимический путь оксида азота в терапии легочной артериальной гипертензии и результаты исследования RESPIRE. Системные гипертензии. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_15_2 [Shmalts A.A., Gorbachevsky S.V. Nitrogen oxide biochemical pathway in pulmonary arterial hypertension therapy and REPLACE trial results. *Systemic Hypertension*. 2018; 15 (2): 72–6. DOI: 10.26442/2075-082X_15_2 (in Russian).]
- Hoepfer MM et al. Targeted therapy of pulmonary arterial hypertension: Updated recommendations from the Cologne Consensus Conference 2018. *Int J Cardiol* 2018; 272S: 37–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.082>
- Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Республики Карелия от 24 декабря 2015 г. №2504 «Об утверждении ведомственной целевой программы "Предупреждение инвалидизации населения Республики Карелия" на 2016–2018 годы». <http://base.garant.ru/23126478/#friends>
- Prikaz Ministerstva zdorvookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia Respubliki Kareliia ot 24 dekabria 2015 g. №2504 "Ob utverzhdenii vedomstvennoi tselevoi programmy "Preduprezhdenie invalidizatsii naseleniia Respubliki Kareliia" na 2016–2018 gody". <http://base.garant.ru/23126478/#friends> (in Russian).]
- Jenkins D, Madani M, Fadel E et al. Pulmonary endarterectomy in the management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir Rev* 2017; 26: 150111.
- Simonneau G et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J* 2015; 45: 1293–302.
- Stepnowska E, Lewicka E, Dabrowska-Kugacka A et al. Prognostic factors in pulmonary hypertension: literature review. *Adv Clin Exp Med* 2017; 26 (3): 549–53.
- Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ревацио. Регистрационный номер: ЛП-000197. [Instruktsiia po primeneniui lekarstvennogo preparata dlia meditsinskogo primeneniia Revatsio. Registratsionnyi nomer: LP-000197 (in Russian).]
- Авдеев С.Н. и др. Легочная гипертензия: руководство для врачей. М.: GEOTAR-Медиа, 2019; с. 386–406. [Avdeev S.N. et al. Pulmonary hypertension: a guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; p. 386–406. (in Russian).]
- Taran I, Martynyuk T, Chazova I et al. Initial Riociguat Monotherapy and Transition from Sildenafil to Riociguat in Patients with Idiopathic Pulmonary Arterial Hypertension: Influence on Right Heart Remodeling and Right Ventricular–Pulmonary Arterial Coupling. *Lung* 2018. 196: 745–53. <https://doi.org/10.1007/s00408-018-0160-4>
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM et al. Survival in patients with pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991; 115: 343–9.
- Платонов Д.Ю., Царева Н.А., Авдеев С.Н. Выживаемость пациентов с легочной артериальной гипертензией на фоне терапии таблетированными ЛАГ-специфическими препаратами. Системные гипертензии. 2017; 14 (3): 58–64. [Platonov D.Yu., Tsareva N.A., Avdeev S.N. Survival of patients with pulmonary arterial hypertension during therapy PAH-specific drugs. *Systemic Hypertension*. 2017; 14 (3): 58–64 (in Russian).]
- Albania S, Biondia F, Stolfoa D et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): what do we know about it? A comprehensive review of the literature. *J Cardiovasc Med* 2019; 20 (4): 159–68. DOI:10.2459/JCM.0000000000000774
- Мартынюк Т.В., Дадачева З.Х., Чазова И.Е. Возможности медикаментозного лечения хронической тромбоэмболической легочной гипертензии. Атеротромбоз. 2015; 1: 87–98. [Martynyuk T.V., Dadacheva Z.Kh., Chazova I.E. Vozmozhnosti medikamentoznogo lecheniia khronicheskoi tromboembolicheskoii legochnoi gipertenzii. *Aterotromboz*. 2015; 1: 87–98 (in Russian).]
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Адемпас. ЛП-002639 от 25.09.2019 г. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> [Instruktsiia po meditsinskomu primeneniui lekarstvennogo preparata Adempas. LP-002639 ot 25.09.2019. <https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a0%d0%b8%d0%be%d1%86%d0%b8%d0%b3%d1%83%d0%b0%d1%82&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=1%2c&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Рябков Вадим Александрович – канд. мед. наук, кардиологическое отделение ГБУЗ «РБ им. В.А. Баранова», доц. каф. госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: vad-ryabkov@yandex.ru

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО ПетрГУ, гл. внештатный терапевт Минздрава Республики Карелия. E-mail: vezikov23@mail.ru

Мальгин Александр Николаевич – врач-кардиолог, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ «РБ им. В.А. Баранова»

Новожилова Наталья Владимировна – врач функциональной диагностики отделения ультразвуковой и функциональной диагностики ГБУЗ «РБ им. В.А. Баранова»

Меренков Владимир Владимирович – анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации №2 ГБУЗ «РБ им. В.А. Баранова»

Vadim A. Ryabkov – Cand. Sci. (Med.), Baranov Republican Hospital, Petrozavodsk State University. E-mail: vad-ryabkov@yandex.ru

Natalia N. Vezikova – D. Sci. (Med.), Prof., Petrozavodsk State University. E-mail: vezikov23@mail.ru

Aleksandr N. Malygin – cardiologist, Baranov Republican Hospital

Natalia V. Novozhilova – functional diagnostics doctor, Baranov Republican Hospital

Vladimir V. Merenkov – anesthesiologist-resuscitator, Baranov Republican Hospital

Статья поступила в редакцию / The article received: 12.08.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 09.09.2019