

УДК 616.131-008.331.1-055.26

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar643161>



Легочная гипертензия при беременности

Е.В. Рудаева¹, В.Г. Мозес², В.В. Кашталап³, С.И. Елгина¹

¹ Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово, Россия;

² Кемеровский государственный университет, Кемерово, Россия;

³ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

АННОТАЦИЯ

Беременность, осложненная легочной артериальной гипертензией, является тяжелым и опасным состоянием. Изменения в сердечно-сосудистой системе матери предполагают, что легочная артериальная гипертензия во время беременности может проявляться более тяжелыми симптомами по сравнению с таковыми у небеременных. В данном обзоре освещены эффективные методы лечения, включая консультирование и мониторинг на прегравидарном этапе наблюдения, общий уход, роды и послеродовой период, вопросы контрацепции, исходы для матери и плода, принципы диагностики и ведения. Проведен обзор литературы в соответствии с рекомендациями PRISMA. Обзор публикаций проведен в 2024 г. в базах eLibrary и PubMed. Использовались следующие поисковые запросы: «легочная артериальная гипертензия у беременных», «осложнения беременности и родов при легочной артериальной гипертензии», «прегравидарная подготовка у пациенток с легочной артериальной гипертензией», «контрацепция у пациенток с легочной артериальной гипертензией», «анестезия при родоразрешении беременных с легочной артериальной гипертензией». В обзор включены исследования любого дизайна, опубликованные в указанных базах за последние 10 лет. Первично было отобрано 235 работ, из которых после удаления дубликатов, тезисных публикаций и резюме статей без доступной полнотекстовой версии осталось 89. После удаления 56 статей, которые не соответствовали критериям включения, было проанализировано 33 полнотекстовых статьи. Установлено, что легочная артериальная гипертензия во время беременности встречается редко и связана с высокой частотой осложнений и летальности. Получены данные об улучшении выживаемости таких пациенток в последние годы. Беременные с сопутствующей патологией в варианте легочной артериальной гипертензии сложны в ведении и родоразрешении, требуют индивидуального и мультидисциплинарного подхода для достижения успешных результатов. Все пациентки с легочной артериальной гипертензией должны избегать беременности ввиду высокого риска материнской смертности. При пролонгировании беременности показано тщательное наблюдение за матерью и плодом во время беременности и в родах многопрофильной командой специалистов. В настоящее время нет единого мнения по выбору лекарств и дозировки для женщин с легочной артериальной гипертензией. Сроки прерывания беременности, родов и выбор анестезии обусловлен индивидуальными потребностями и оценкой риска. Потенциальная связь между легочной артериальной гипертензией и презклампсией заслуживает особого внимания и дальнейшего изучения.

Ключевые слова: беременность; легочная артериальная гипертензия; материнская смертность; оценка риска; презклампсия; пролонгирование беременности; прерывание беременности.

Как цитировать

Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Кашталап В.В., Елгина С.И. Легочная гипертензия при беременности // Известия Российской военно-медицинской академии. 2025. Т. 44, № 1. С. 103–112. DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar643161>

DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar643161>

Pulmonary Hypertension in Pregnancy

Elena V. Rudaeva¹, Vadim G. Mozes², Vasily V. Kashtalap³, Svetlana I. Elgina¹¹ Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia;² Kemerovo State University, Kemerovo, Russia;³ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

ABSTRACT

Pregnancy complicated with pulmonary hypertension is a severe and dangerous condition. Due to changes in the maternal cardiovascular system, the symptoms of pulmonary hypertension during pregnancy may be more severe compared with those in non-pregnant women. This review describes effective treatment methods, including preconception counseling and monitoring, overall care, labor and postpartum care, contraception, maternal and fetal outcomes, and principles of diagnostics and management. The review was performed in line with the PRISMA guidelines across eLibrary and PubMed databases in 2024. The search queries were легочная артериальная гипертензия у беременных (pulmonary hypertension in pregnancy), осложнения беременности и родов при легочной артериальной гипертензии (complications of pregnancy and labor in pulmonary hypertension), прегравидарная подготовка у пациенток с легочной артериальной гипертензией (preconception care in patients with pulmonary hypertension), контрацепция у пациенток с легочной артериальной гипертензией (contraception in patients with pulmonary hypertension), анестезия при родоразрешении беременных с легочной артериальной гипертензией (anesthesia in labor in pregnant women with pulmonary arterial hypertension). The review included the studies of any design published in these databases over the past decade. The initial search identified 235 articles, yielding 89 titles after removal of duplicates, abstracts, and summaries without an available full-text version. After removal of 56 articles that did not meet the inclusion criteria, 33 full-text articles were analyzed and included in the review. It was found that pulmonary hypertension in pregnancy is a rare condition associated with a high complication rate and mortality. The study data obtained in recent years demonstrate better survival rates in the patients with such condition. The management and delivery of pregnant women with comorbid pulmonary hypertension are difficult. For successful outcomes, they require a personalized and multidisciplinary approach. All women with pulmonary hypertension should avoid pregnancy due to the high risk of maternal mortality. Close maternal and fetal observation by a multidisciplinary team during pregnancy and labor is recommended in case of pregnancy maintenance. There is no current consensus on drug and dose selection for women with pulmonary hypertension. The choice of the abortion time, labor time, and anesthesia is based on individual needs and risk assessment. The possible association between pulmonary hypertension and pre-eclampsia deserves special attention and further study.

Keywords: pregnancy; pulmonary hypertension; maternal mortality; risk assessment; pre-eclampsia; pregnancy maintenance; abortion.

To cite this article

Rudaeva EV, Mozes VG, Kashtalap VV, Elgina SI. Pulmonary Hypertension in Pregnancy. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2025;44(1):103–112.DOI: <https://doi.org/10.17816/rmmar643161>

Received: 18.12.2024

Accepted: 19.01.2025

Published: 31.03.2025

АКТУАЛЬНОСТЬ

Частота сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности неуклонно растет и остается одной из самых распространенных причин материнской смертности. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) является патологией высокого риска, связанной с трехлетней смертностью и частотой до 55%. Это состояние встречается крайне редко, не поддается лечению и чаще поражает женщин, особенно детородного возраста. В недавнем обзоре сердечных заболеваний во время беременности ЛАГ составляла всего 1% случаев, но была связана с самой высокой смертностью. Достижения в терапии легочными вазодилататорами, а также раннее распознавание и лечение таких состояний, как врожденный порок сердца (ВПС), привели к увеличению продолжительности жизни, при этом большинство женщин стали достигать детородного возраста [1].

Сердечно-сосудистая система при беременности претерпевает следующие физиологические изменения: происходит увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса примерно на 45%, снижается системное сосудистое сопротивление, также наблюдается значительное повышение чувствительности материнских вольюморцепторов и симпатической активации с последующим повышением частоты сердечных сокращений на 25% [2].

На гемодинамические изменения во время беременности оказывает влияние гормональная перестройка — прогестерон активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что сопровождается задержкой натрия и увеличением объема, создавая дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему [3].

Физиологические эффекты беременности на легочное кровообращение аналогичны тем, которые наблюдаются в системном кровообращении при физиологических условиях. Обычно повышенный уровень прогестерона способствует легочной вазодилатации и рекрутированию неперфузируемых легочных артериол. При ЛАГ тонкостенная и растяжимая легочная сосудистая сеть утолщается и находится в состоянии хронической вазоконстрикции. Несоответствующие легочные артерии не способны приспособиться к увеличенному сердечному выбросу и объему плазмы, что приводит к дальнейшему увеличению сопротивления легочных сосудов (СЛС) и деформации правого желудочка (ПЖ), который становится крайне уязвимым к ишемии и недостаточности. Затем левый желудочек подвергается риску дисфункции из-за межжелудочковой взаимозависимости и компрессии в связи с ремоделированием камер сердца. Перед родами наиболее опасный период при ЛАГ составляет от 20 до 30 нед, когда сердечный выброс достигает пика. Во время родов симпатическая стимуляция от боли, смещения жидкости и изменения внутригрудного давления из-за

маневра Вальсальвы во время второго периода еще больше увеличивают СЛС. Это вызывает быстрые изменения в зависимом от преднагрузки в ПЖ, что может привести к катастрофическому сердечно-сосудистому коллапсу [1–3].

У беременных с ЛАГ риск недостаточности ПЖкратно возрастает в родах и в раннем послеродовом периоде, что также обусловлено физиологическими изменениями давления и объема в сердечно-сосудистой системе, происходящими в эти периоды. В родах при каждой схватке в кровотоке матери дополнительно поступает до 500 мл крови из матки, резко увеличивая объем циркулирующей крови, сердечный выброс и повышая на 25% артериальное давление. В послеродовом периоде сердечный выброс также может увеличиваться за счет дополнительной аутоотрансфузии, связанной с инволюцией матки и резорбцией физиологических отеков нижних конечностей. Дополнительную нагрузку на сердечно-сосудистую систему матери также могут оказывать акушерские кровотечения, анестезия, аналгезия, гнойно-септические осложнения и т. п. Самый высокий риск смертности при ЛАГ наблюдается сразу после родов, при этом нормализация физиологических изменений занимает от 3 до 6 мес [3].

Цель исследования: анализ имеющихся литературных данных по оптимизации ведения беременных пациенток с ЛАГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в два этапа. На первом осуществлялся поиск литературных источников в базах eLibrary и PubMed. Использовались следующие поисковые запросы: «легочная артериальная гипертензия у беременных», «осложнения беременности и родов при легочной артериальной гипертензии», «прегравидарная подготовка у пациенток с легочной артериальной гипертензией», «контрацепция у пациенток с легочной артериальной гипертензией», «анестезия при родоразрешении беременных с легочной артериальной гипертензией». В обзор были включены исследования любого дизайна, опубликованные в указанных базах за последние 10 лет. Первично было отобрано 235 работ, из которых после удаления дубликатов, тезисных публикаций и резюме статей без доступной полнотекстовой версии осталось 89.

Второй этап заключался в изучении публикаций и их исключении при несоответствии критериям исследования. Критериями включения в литературный обзор являлись работы, посвященные ведению пациенток с ЛАГ на этапах прегравидарной подготовки, беременности, родов, послеродового периода, а также касающиеся возможности вынашивания беременности, вопросов контрацепции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патофизиология и классификация

Особенность патофизиологии ЛАГ заключается в том, что как только этот патологический круг возникает, его чрезвычайно сложно прервать. Существуют три основных процесса, которые приводят к увеличению СЛС. Это устойчивая легочная вазоконстрикция, клеточная пролиферация в интимальном, медиальном и адвентициальном слоях легочных сосудов и локализованное тромбообразование, еще больше затрудняющее легочный капиллярный поток. В результате сосудистое ремоделирование истощает доступность эндогенных вазодилататоров оксида азота и простациклина, одновременно повышая регуляцию эндотелина-1, мощного вазоконстриктора. Эти изменения приводят к дилатации ПЖ, увеличению постнагрузки и аномальному желудочковому ремоделированию. Итогом становятся дисфункция и недостаточность ПЖ, основной фактор, определяющий выживаемость при ЛАГ. Важным адаптационным механизмом, позволяющим нивелировать указанные выше изменения, является адекватная функция ПЖ. При отсутствии терапии ЛАГ ПЖ не может компенсировать увеличенный венозный возврат, что в конечном итоге приводит к его дилатации [4].

Согласно Российским клиническим рекомендациям «Легочная гипертензия, в том числе хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия» (2022) ЛАГ (или ЛГ) — это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, которое характеризуется повышением среднего давления в легочной артерии (ДЛА) ≥ 25 мм рт. ст. в покое, измеренного при чрезвенной катетеризации сердца. Европейское общество кардиологов (ESC) и Европейское респираторное общество (ERS) в обновленных клинических рекомендациях по диагностике и лечению ЛАГ от 2022 г. определяют ее как повышенное среднее давление в легочной артерии > 20 мм рт. ст. Определение ЛАГ также подразумевает давление заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст. и легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 2 единиц Вуда [5].

Заболевание соответствует IV категории риска модифицированной классификации Всемирной организации здравоохранения (мВОЗ) по оценке риска сердечно-сосудистых осложнений для матери и потомства у беременных женщин с кардиоваскулярной патологией, ассоциировано с высоким уровнем материнской и перинатальной летальности, поэтому вынашивание беременности при ЛАГ противопоказано. Большинство исследователей отмечают, что прогресс в лечении ЛАГ сопровождается снижением материнской смертности при данном заболевании, однако она все еще остается высокой, что требует особого подхода при ведении таких беременных [4, 6, 7].

По данным анализа В.М. Weiss et al., 125 случаев беременности у женщин с ЛАГ в период с 1978 по 1996 г. материнская смертность при синдроме Эйзенменгера

составила 36%, при первичной ЛАГ — 30%, при вторичной — 56% [8]. В последнее десятилетие материнская смертность при ЛАГ регистрируется в диапазоне 3,6–7,2%, причем наивысший показатель смертности сохраняется при синдроме Эйзенменгера и вторичной ЛАГ. Учитывая высокий риск неблагоприятных исходов, беременность при ЛАГ противопоказана, а при ее выявлении пациентке с ЛАГ в зависимости от срока прогрессирующей беременности должно быть предложено прерывание беременности либо досрочное родоразрешение [8].

Любопытно, что, несмотря на риски, сегодня наблюдается рост количества беременностей у пациенток с ЛАГ. Исследователи связывают этот феномен с улучшением эффективности лечения ЛАГ и, как следствие, увеличением количества пациенток с ЛАГ, доживших до репродуктивного возраста [2, 9].

В последнее десятилетие в научной литературе идет активный поиск предикторов неблагоприятных исходов, позволяющих прогнозировать индивидуальный риск больных с ЛАГ. Эти направления особенно актуальны у беременных с ЛАГ, поскольку позволяют определить вероятность развития осложнений для матери и ребенка, а также влияют на тактику ведения такой пациентки. Помимо общепризнанных факторов риска предикторами неблагоприятного исхода при ЛАГ являются первая беременность (отношение шансов (ОШ)=3,70, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,15–12,5, $p=0,03$) и проведение общей анестезии (ОШ=4,37, 95% ДИ 1,28–16,5, $p=0,02$), быстрое прогрессирование синдромов ЛАГ (ОШ=3,044, 95% ДИ 1,042–8,895, $p<0,05$), уровни мозгового натрийуретического пептида в плазме ≥ 300 пг/мл (ОШ=5,543, 95% ДИ 1,403–21,896, $p<0,05$), тяжелая легочная гипертензия (ЛГ) (ДЛА ≥ 80 мм рт. ст.) (ОШ=6,769, 95% ДИ 2,748–16,677, $p<0,05$), функциональный класс мВОЗ III–IV (ОШ=6,053, 95% ДИ 2,638–13,886, $p<0,05$), ЛГ до беременности (ОШ=5,434, 95% ДИ 1,298–22,738, $p<0,05$). Следует, однако, отметить, что указанные предикторы получены на исследовании с небольшой выборкой [10].

Кроме того, систолическое ДЛА (sPAP) было признано независимым фактором риска с пороговым значением 56 мм рт. ст. На основании наблюдения за группой из 249 беременных (214 с ЛАГ и 35 пациенток с ЛГ, связанной с поражением левых отделов сердца), ЛГ до беременности, роды на сроке гестации ≥ 28 нед и тяжелая ЛГ с легочным артериальным давлением (ЛАД) > 80 мм рт. ст. как независимые факторы риска сердечных осложнений при многомерном анализе [7, 10].

Прегавидарное консультирование

При ведении женщин с ЛАГ репродуктивного возраста важное значение придается консультированию по вопросам планирования семьи, так как это напрямую позволяет управлять рисками. Всем пациенткам с ЛАГ должна быть рекомендована качественная и безопасная контрацепция, однако здесь врача могут поджидать определенные

трудности. Комбинированные гормональные контрацептивы увеличивают риск венозных тромботических осложнений (ВТО) и могут применяться если пациент с ЛАГ принимает антикоагулянты. Рекомендуемые для таких пациентов чисто прогестинные контрацептивы также сопряжены с подобными рисками — по данным мета-анализа S. Mantha (8 рандомизированных клинических исследований (РКИ), 2012 г.), инъекционные прогестины показали двукратный рост риска ВТО, по сравнению с таблетированными, что делает необходимым дальнейшие исследования в отношении их безопасности. К тому же пациенты, предохраняющиеся от нежелательной беременности чисто прогестинными контрацептивами и получающие бозетан (антагонист эндотелиновых рецепторов (ЭРА)), должны использовать дополнительную контрацепцию, так как препарат снижает АУС (суммарная концентрация лекарственного препарата в плазме крови) эстрогенов и прогестерона на 14 и 31% соответственно [1, 3, 7].

Внутриматочные контрацептивы могут приводить к вазовагальным реакциям при введении, потенциально увеличивая у женщин с ЛАГ риск таких серьезных побочных эффектов, как резкое снижение сердечного выброса и сердечно-сосудистый коллапс. Барьерные методы не являются надежными, а стерилизация является необратимым методом и связана с анестезиологическими рисками [7].

Женщинам с ЛАГ, планирующим беременность, обязательно должны быть рекомендованы генетический скрининг и консультирование, что регламентируется в том числе Российскими клиническими рекомендациями «Ведение нормальной беременности» (2022) и клиническими рекомендациями ESCIERS. Если у пациентки имеется наследственная ЛАГ и выявлена мутация в гене *BMPT2*, с ней обязательно обсуждается риск наследования ребенком этой мутации и развития у него ЛАГ. Также важно учитывать этиологию ЛАГ у женщин, которые планируют беременность или уже имеют беременность раннего срока, так как лечение основного заболевания может быть сопряжено с приемом препаратов обладающим тератогенным действием [11].

После того, как ЛАГ диагностирован или есть подозрение на данную патологию, пациенты должны быть направлены в специализированный кардиологический центр для дальнейшего обследования и лечения. Мультидисциплинарная бригада должна состоять из акушеров-гинекологов, кардиологов и анестезиолога-реаниматологов. В родах таким пациенткам потребуется участие гематологов и кардиоанестезиологов, интенсивной терапии, неонатологии и служб экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). Анестезиологическое родовое ведение должно включать в себя полную документацию плановых и экстренных родов.

Вопрос о прерывании беременности при ЛАГ может быть поставлен в любом сроке гестации [12–14].

Медикаментозное прерывание беременности в первом триместре беременности несомненно считается наиболее безопасным. Крайне важно, чтобы во время процесса консультирования женщина была частью общего процесса принятия решений. Женщинам, решившим вынашивание беременности, потребуются регулярные осмотры кардиолога совместно с акушером-гинекологом, частота которых увеличивается по мере прогрессирования беременности [15].

Диагностика

Функциональный статус является важнейшей частью оценки. Функциональный класс ВОЗ (WHO-FC) является наилучшим прогностическим показателем выживаемости при ЛАГ и любое ухудшение функционального статуса должно побудить к немедленному обследованию. Другие прогностические показатели включают «6-минутный тест ходьбы», который легко выполнить и интерпретировать. Также рекомендуется оценивать усилие по шкале Борга в конце теста [14, 15].

Мозговой натрийуретический пептид (BNP/NT-proBNP, пептидный гормон и неактивный N-терминальный пептид) является наиболее часто используемым биохимическим маркером при ЛАГ. Концентрация мозгового натрийуретического пептида обычно удваивается во время беременности, но остается в пределах нормы, и поэтому BNP является полезным индикатором ухудшения сердечной функции. В настоящее время не существует специфического биохимического маркера для ЛАГ, но BNP является наиболее прогностически информативным индикатором [12, 14].

Трансторакальная эхокардиография (ТТЭ) является неинвазивным исследованием первой линии при подозрении на ЛГ. Для расчета скорости регургитации трехстворчатого клапана и оценки ДЛА при подозрении на ЛГ используются доплеровские измерения и модифицированное уравнение Бернулли. Помимо скорости кровотока на уровне трехстворчатого клапана, для оценки вероятности ЛГ используются и другие параметры ТТЭ [9, 15]. Регулярное проведение трансторакальной эхокардиографии необходимо для оценки последствий ЛАГ, таких как функция правого предсердия и ПЖ, степень регургитации кровотока на уровне трикуспидального клапана, ремоделирование и нарушение функции левого желудочка. Это позволяет определять методы лечения и планировать способ родоразрешения в рамках комплексной оценки. Проведение трансторакальной эхокардиограммы обычно увеличивается в последнем триместре в зависимости от основного функционального статуса и проводится под руководством кардиолога [15].

У большинства пациенток ЛАГ диагностируется до родов. Диагностика ЛАГ может быть затруднена, поскольку признаки и симптомы часто неспецифичны и неявны, что приводит к поздней постановке диагноза. Особое внимание следует уделять беременным женщинам с семейным

анамнезом или тем, у кого есть сопутствующие заболевания, такие как ИБС, ВИЧ и заболевания соединительной ткани. Следует быть особенно настороженным, если пациентка жалуется на чрезмерную одышку при физической нагрузке, усталость или признаки недостаточности правых отделов сердца. Таких пациенток следует в экстренном порядке направлять на дальнейшее обследование в специализированные кардиологические центры.

ЭКГ может быть нормальной, особенно при легком течении ЛАГ. При тяжелом течении ЭКГ может показывать признаки дилатации и гипертрофии ПЖ или наджелудочковые аритмии, такие как мерцание или трепетание предсердий. При этом желудочковые аритмии при ЛАГ редки. Важнейшими компонентами диагностики являются определение наличия, тяжести и этиологии ЛГ и оценка степени дисфункции правых отделов сердца [13, 15].

Эхокардиографические признаки по крайней мере из двух различных типов (тип А и В синдрома Вольфа–Паркинсона–Уайта) должны присутствовать для оценки вероятности ЛГ в соответствии с рекомендациями ESC/ESR. Структурные изменения, наблюдаемые при ТТЗ при тяжелой ЛАГ, включают гипертрофию ПЖ и дилатацию правого предсердия, регургитацию кровотока трехстворчатого клапана и смещение межжелудочковой перегородки. Эхокардиография позволяет дополнительно дифференцировать ЛГ в ЛАГ с признаками ВПС и исключить признаки заболеваний левых отделов сердца. Для исключения заболеваний легких и тромбоэмболических заболеваний следует выполнить спирометрию и вентиляционно-перфузионное сканирование либо КТ-ангиограмму легких [16, 17].

Основным методом и «золотым стандартом» диагностики ЛАГ является катетеризация правых отделов сердца. Данный метод позволяет установить диагноз, степень тяжести и определить терапевтические вмешательства. Это особенно полезно для пациенток с ЛГ смешанной этиологии, что не редкость, особенно у пациенток с ВПС. Осложнения при катетеризации во время беременности незначительны, если проводятся в специализированных кардиологических центрах. Для снижения радиационного воздействия на плод следует использовать защиту, ограничить воздействие рентгеновского облучения сфокусированными областями, использовать для доступа радиальную артерию вместо бедренной, чтобы избежать контакта с областью таза [1, 3, 16, 18].

Методы лечения

Целевые методы лечения способствовали улучшению выживаемости и продолжительности жизни пациентов с ЛАГ. Эти методы лечения нацелены на три биологических пути: эндотелин-1 вызывает вазоконстрикцию гладких мышц при связывании с рецепторами эндотелина-А, бозентан, амбризентан и мацитантан являются широко используемыми антагонистами рецепторов эндотелина. Однако они противопоказаны из-за тератогенности и относятся к категории Х при беременности [3, 7, 13].

Пути воздействия оксида азота и простациклина (PGI₂) при ЛАГ снижены, что приводит к уменьшению продукции циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) соответственно, усиливая вазоконстрикцию и аномальную пролиферацию клеток. Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5) нацелены на путь оксида азота. В исследованиях силденафил, оральный селективный ингибитор ФДЭ5, рекомендуется в качестве препарата первой линии у беременных пациенток с функциональным классом I/II по классификации ВОЗ и нормальной функцией ПЖ. Исследования показывают, что силденафил улучшает переносимость физических нагрузок и гемодинамику, а также доступен в парентеральной форме. Риоцигуат, более новый препарат, действующий на путь оксида азота, противопоказан при беременности [4, 6, 13].

Аналоги простациклина нацелены на путь PGI₂. Их можно вводить парентерально (эпопростенол), ингаляционно (илопрост) или подкожно (трепростинил). Исследования показали, что эпопростенол улучшает симптомы, физическую работоспособность и уменьшает смертность у небеременных пациентов с идиопатической ЛАГ. Решение о начале их применения принимается кардиологом с основной целью защиты функции ПЖ. Эпопростенол имеет короткий период полувыведения (3–5 мин) с эффектом рикошета при резкой отмене. Лечение требует длительного туннелированного венозного доступа и осторожности ввиду риска развития септических осложнений. Илопрост в ингаляциях успешно применяется во время беременности, но его необходимо вводить несколько раз в день, что не всегда удобно для пациентки. Еще одной потенциальной проблемой, связанной с эпопростенолом, является повышенный риск кровотечения из-за ингибирования агрегации тромбоцитов. Были сообщения о случаях гематом ран и тромбоцитопении с тяжелым послеродовым кровотечением, связанным с использованием эпопростенола при ЛАГ на фоне беременности. Однако нет сообщений о нейроаксиальной гематоме при проведении регионарной анестезии [3, 16].

Помимо назначения таргетной терапии дородовой уход включает оценку риска при проведении антикоагулянтной терапии. Идиопатическая ЛАГ имеет повышенный риск тромбоза. Данные свидетельствуют о лучших результатах выживания, когда эти пациентки получают антикоагулянты. Напротив, пациентки с синдромом Эйзенменгера подвергаются повышенному риску кровотечения в результате внутреннего дефицита факторов свертывания, зависящих от витамина К, и риску тромбоцитопении, поэтому антикоагулянтная терапия у беременных пациенток с ЛАГ требует тщательного рассмотрения в зависимости от индивидуальной оценки риска. Пациенткам, уже принимающим варфарин или прямые пероральные антикоагулянты, показан переход на низкомолекулярные гепарины [19–21].

Декомпенсированная правожелудочковая сердечная недостаточность при ЛАГ ведет к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, венозному застою в печени, асциту и периферическим отекам. При необходимости возможно разумное использование диуретической терапии, чтобы избежать неблагоприятных последствий для плода. Фуросемид должен быть препаратом первой линии, поскольку спиронолактон обладает тератогенным действием. При использовании диуретиков необходимо мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови для своевременной диагностики гипокалиемии и преренальной недостаточности [20, 21].

Довольно часто при ЛАГ встречается дефицит железа. Анемию следует корректировать и контролировать с целью оптимизации способности крови переносить кислород [13, 20, 21].

Родоразрешение

Согласно консенсусным рекомендациям, кесарево сечение является предпочтительным способом родоразрешения при ЛАГ во время беременности, однако доказательств, подтверждающих это, мало. Преимущества кесарева сечения перед родами через естественные родовые пути позволяют избежать физиологические воздействия родов, в частности вызванного болью высвобождения катехоламинов и маневра Вальсальвы. Этих проблем можно избежать с помощью эффективной эпидуральной анестезии и проведения оперативных влагалищных родов. Было несколько серий случаев успешных вагинальных родов у пациенток с ЛАГ. Однако следует оценить риск материнской декомпенсации во время длительной индукции у первородящей женщины с тяжелой ЛАГ. В целом, способ родоразрешения должен определяться акушерскими и перинатальными показаниями, степенью тяжести ЛАГ, а также предпочтениями пациентки. При планировании вагинальных родов проводится запланированная индукция, позволяющая своевременно прекратить прием антикоагулянтной терапии, обеспечить мониторинг, нейроаксиальную анестезию и родоразрешить путем операции кесарева сечения, если это необходимо [14, 21, 22].

Многие лекарственные препараты, диагностические и лечебные манипуляции в родовых отделениях недоступны, а своевременный перевод в отделение интенсивной терапии может быть замедлен в случае внезапного ухудшения состояния женщины и плода. Оптимальным является родоразрешение таких пациенток в стационарах третьего уровня мультидисциплинарной бригадой с целью обеспечения быстрого оперативного родоразрешения или медикаментозной терапии, включая ЭКМО, если это необходимо [7, 22].

Оптимальным сроком для родоразрешения считается 34 нед гестации, но это не исключает индивидуального подхода при каждом конкретном клиническом случае. ЛАГ во время беременности связана с высокой частотой риска преждевременных родов и увеличением частоты

неонатальных осложнений. Оптимальные сроки родоразрешения — это некий баланс между риском ухудшения состояния матери и улучшением неонатальных результатов при пролонгировании беременности [22, 23].

Интранатальные гемодинамические цели заключаются в предотвращении увеличения периферического сосудистого сопротивления и постнагрузки на ПЖ при сохранении системного сосудистого сопротивления. Для этого необходимо избегать гипоксии, гиперкапнии, ацидоза, высокого давления в дыхательных путях и боли. Нефармакологические стратегии должны включать дополнительную оксигенацию и тщательный баланс жидкости, чтобы избежать перегрузки ею. Окситоцин для проведения индукции родов должен быть концентрированным, чтобы избежать введения избыточных объемов жидкости [6, 23].

Нейроаксиальная анестезия является рекомендуемым методом для вагинальных родов и кесарева сечения при ЛАГ. Медленно титруемая эпидуральная анальгезия для вагинальных родов перед индукцией минимизирует гемодинамический компромисс, обеспечивает эффективную анальгезию и возможность перехода на регионарную анестезию для проведения кесарева сечения. Следует избегать альтернативных методов обезболивания, таких как закись азота и контролируемая пациентом анальгезия на основе опиоидов, из-за потенциального увеличения остаточного объема циркулирующей крови и усугубления гипоксии и гиперкапнии [24, 25].

Адекватная регионарная анестезия для кесарева сечения требует дерматомного блока до уровня T5. Однократная спинальная анестезия противопоказана для пациенток с ЛАГ с целью профилактики быстрых гемодинамических изменений, в частности вазодилатации, которая может нарушить перфузию ПЖ. Эпидуральная анестезия позволяет проводить осторожное титрование, но она может не обеспечить адекватный сенсорный блок, необходимый для проведения кесарева сечения. Комбинированная спинальная и эпидуральная анестезия является благоприятным методом, поскольку спинальная анестезия в низких дозах позволяет достичь более плотного блока без риска быстрой гемодинамической нестабильности [24, 25].

Общая анестезия может потребоваться в случае сердечно-легочной декомпенсации или при продолжающейся антикоагуляции. Тем не менее проведение общей анестезии может привести к нарушению сократимости сердца, увеличению ЧСС, что связано с проведением ларингоскопии, снизить преднагрузку и повышенный PVR (ЛСС) из-за вентилиции с положительным давлением. Общая анестезия еще больше снижает функциональную остаточную емкость и вызывает ателектаз, который может усугубить гипоксию и гиперкапнию. Систематический обзор E. Bedard et al. показал, что пациентки с ЛАГ, которым во время беременности была проведена общая анестезия, имели в четыре раза больше шансов умереть

по сравнению с теми, кому была сделана регионарная анестезия. Напротив, M. Bonnin et al. прокомментировали серию случаев, показывающих благоприятные исходы при проведении общей анестезии, хотя показатели были небольшими [26, 27].

Непрерывная ЭКГ и пульсоксиметрия у таких пациентов должны проводиться рутинно на протяжении всех родов. Инвазивный (внутриартериальный) мониторинг АД включает в себя центральный венозный доступ. Использование катетеров легочной артерии (КЛА) является спорным, поскольку они связаны с известными рисками. Были описаны случаи, когда использование КЛА было проведено без осложнений, это позволило напрямую измерять легочное давление и корректировать проводимую терапию. Тем не менее установка КЛА может быть затруднена при наличии дилатации ПЖ или наличии ВПС, но может быть использована в отдельных клинических случаях [28].

Применение утеротонической терапии у беременных с ЛАГ может изменять ЛСС снижать общее сосудистое сопротивление и вызывать тахикардию, что может спровоцировать острый сердечно-сосудистый коллапс. Следует избегать больших болюсных доз окситоцина, вводить его путем медленной внутривенной инфузии с непрерывным мониторингом сердечно-сосудистой системы до достижения желаемого тонуса матки. R. Carry et al. прокомментировали два случая материнской смертности, связанных с болюсным введением окситоцина. Карбопрост, аналог простагландина F_{2a}, значительно увеличивает ЛСС, в связи с чем его применение следует избегать. Использование эргометрина также не желательно ввиду его гипертензивного эффекта. Тем не менее назначение утеротоников у беременных с ЛАГ не должно противоречить показаниям, связанным с риском кровотечения у данных пациенток. Мизопростол считается безопасным, но менее эффективен при послеродовых кровотечениях. Использование определенных утеротоников следует планировать заранее в случае послеродовых кровотечений с ранним рассмотрением гистерэктомии [23, 29].

Основной целью гемодинамической поддержки являются минимизация легочного давления и поддержка функции ПЖ. Легочные вазодилататоры, такие как аналоги простациклина, должны назначаться в течение родов. Низкие дозы добутамин используются в качестве дополнительной инотропной поддержки. Побочные эффекты проявляются в виде периферической вазодилатации и тахикардии. Милрикон обладает инодилатирующим эффектом, но его сложнее титровать. Его побочные эффекты реализуются в вазоплегии и накоплении при почечной недостаточности. Адреналин в низких дозах усиливает сократимость ПЖ, но в более высоких может вызывать повышенное потребление кислорода миокардом и тахикардию. Норадреналин назначается для поддержания перфузии ПЖ путем противодействия вазодилаторным эффектам нейроаксиальной и инодилаторной терапии. В низких дозах норадреналин оказывает минимальное

воздействие на легочную сосудистую систему и имеет благоприятные исходы для плода по сравнению с другими вазопрессорами. Фенилэфрин назначать нежелательно, так как он может ухудшить ЛСС при ЛАГ. Вазопрессин обладает мощными системными вазоконстрикторными свойствами с минимальным воздействием на легочную сосудистую систему и успешно используется в послеродовом периоде в случаях ухудшения при идиопатической ЛАГ. Однако его следует назначать с осторожностью перед родами из-за его потенциального утеротонического эффекта [30, 31].

Не существует единых рекомендаций по поводу проведения ЭКМО у беременных пациенток с ЛАГ. Решение вопроса о проведении ЭКМО зависит от таких факторов, как степень дисфункции правых отделов сердца и их функционального состояния. ЭКМО следует обсуждать при развитии острой декомпенсации и как временную терапию для трансплантации сердца и легких. В случае декомпенсации веноартериальная ЭКМО, скорее всего, будет использоваться при наличии правожелудочковой недостаточности. Это может включать размещение ЭКМО с микропункцией канюли перед попыткой вагинальных родов с ЭКМО в «режиме ожидания» острой декомпенсации. Требуемая гепаринизация при проведении ЭКМО осложнит нейроаксиальную анестезию. Другие риски включают тромбоз, кровотечение и ишемию нижних конечностей. Описаны случаи проведения ЭКМО у шести пациенток с ЛАГ, и ни одна из них не прожила более 3 мес после родов. Более поздний систематический обзор показал 50%-ю выживаемость у 28 пациенток с ЛАГ. В литературе описано очень малое количество клинических случаев проведения ЭКМО у пациенток с ЛАГ. Однако следует предусмотреть возможность госпитализации данных пациенток в специализированные кардиологические центры, где доступно проведение ЭКМО [31, 32].

Острый легочный гипертензивный криз, скорее всего, должен проявиться сразу после родоразрешения. Клинические проявления криза характеризуются болью в груди, одышкой, хрипами, десатурацией, гипотонией или обмороком. Правожелудочковая недостаточность является наиболее вероятным дифференциальным диагнозом [26, 28].

Неотложная помощь при остром легочном гипертензивном кризе должна включать [31]:

1. Коррекцию провоцирующих факторов: гипоксии, гиперкапнии, ацидоза, высокого давления в дыхательных путях, аритмии и боли.
2. Терапию легочными вазодилататорами.
3. Поддержку ПЖ: добутамин, милрикон.
4. Поддержку перфузии ПЖ норадреналином, вазопрессином.
5. Уменьшение перегрузки ПЖ диуретиками.

Конкретный план лечения острой декомпенсации ЛАГ (острый легочный гипертензивный криз) должен быть составлен заранее с экстренными лекарственными

препаратами неотложной помощи и специализированным оборудованием, подготовленным до родов [33].

Самый высокий риск осложнений при ЛАГ — сразу же после родов, а самая высокая смертность — в течение первого месяца после родоразрешения, причем наиболее частой причиной смерти является правожелудочковая сердечная недостаточность. Пациентки должны находиться под наблюдением в отделении интенсивной терапии в течение как минимум 24–48 ч после родоразрешения и им может потребоваться постоянная поддержка работы ПЖ. Хотя недостаточность ПЖ является наиболее частой причиной смертности, следует рассматривать и другие причины, такие как сепсис, тромбоз, кровотечение и др. Пациентки с ЛАГ особенно подвержены риску тромбоэмболических осложнений после родов. Коррекция проводится путем назначения пероральных антикоагулянтов. Также мы должны проконсультировать пациентку по вопросам контрацепции, учитывая противопоказания к беременности [32, 33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ЛАГ во время беременности встречается редко и характеризуется высокой частотой осложнений и летальностью. Однако представленные исследования свидетельствуют об улучшении выживаемости таких пациенток. Пересмотренные определения легочной гипертензии и увеличение продолжительности жизни

женщин с сопутствующими заболеваниями могут привести к росту и распространенности данной патологии во время беременности. Тем не менее пациентки с ЛАГ сложны в ведении и родоразрешении, а для достижения успешных результатов требуют индивидуального и мультидисциплинарного подхода.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи. Е.В. Рудаева — поисково-аналитическая работа, написание текста, редактирование; В.Г. Мозес — концепция и дизайн исследования, редактирование, чтение и одобрение финальной версии; В.В. Кашталап — концепция и дизайн исследования; С.И. Елгина — редактирование, чтение и одобрение финальной версии. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ADDITIONAL INFO

Authors' contribution. All authors made a significant contribution to the study and preparation of the article. E.V. Rudaeva, search and analytical work, writing the text, editing; V.G. Mozes, concept and design of the study, editing, reading and approval of the final version; V.V. Kashtalap, concept and design of the study; S.I. Elgina, editing, reading and approval of the final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Hemnes AR, Kiely DG, Cockrill BA, et al. Statement on pregnancy in pulmonary hypertension from the Pulmonary Vascular Research Institute. *Pulm Circ.* 2015;5(3):435–465. doi: 10.1086/682230
2. Sliwa K, van Hagen IM, Budts W, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy outcomes: data from the Registry Of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(9):1119–1128. doi: 10.1002/ehf.594
3. Hassoun PM. Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med.* 2021;385(25):2361–2376. doi: 10.1056/NEJMra2000348
4. Sysol JR, Machado RF, Machado R. Classification and pathophysiology of pulmonary hypertension. *Continuing Cardiology Education.* 2018;4(1):2–12.
5. Avdeev SN, Barbarash OL, Valieva ZS, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Pulmonary hypertension, including chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Russian Journal of Cardiology.* 2024; 29(11):170–250. EDN: MYEOVA doi: 10.15829/1560-4071–2024–6161
6. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS, et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018
7. Galiè N, McLaughlin VV, Rubin LJ, Simonneau G. An overview of the 6th World Symposium on Pulmonary Hypertension. *Eur Respir J.* 2019;53(1):1802148. doi: 10.1183/13993003.02148–2018
8. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, Hess OM. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(7):1650–1657. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00162-4
9. Luo J, Shi H, Xu L, et al. Pregnancy outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(23):e20285. doi: 10.1097/MD.00000000000020285
10. Hjalmarsson C, Rådegran G, Kylhammar D, et al. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018;51(5):1702310. doi: 10.1183/13993003.02310-2017
11. Klinicheskiye rekomendatsii — Normal'naya beremennost' — 2023–2024–2025 (15.02.2024) — Utverzhdeny Minzdravom RF. Available from: http://disuria.ru/_ld/13/1396_kr23Z32Z36MZ.pdf (In Russ.).
12. Kiely DG, Condliffe R, Webster V, et al. Improved survival in pregnancy and pulmonary hypertension using a multiprofessional approach. *BJOG.* 2010;117(5):565–574. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02492.x
13. Boyers S, Nayyar R, Melov SJ, et al. A case series describing the multidisciplinary management of pulmonary arterial hypertension in pregnancy: Time for optimism. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2023;63(1):66–73. doi: 10.1111/ajo.13557
14. Daraz Y, Murthy S, Wolfe D. Pregnancy in Pulmonary Arterial Hypertension: A Multidisciplinary Approach. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022;9(6):196. doi: 10.3390/jcdd9060196
15. Krishnan S, Fricke EM, Cordoba M, et al. Pulmonary hypertension complicating pregnancy. *Current Pulmonology Reports.* 2021; 10:71–83. doi: 10.1007/s13665-021-00275-1

16. Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J*. 2018;39(34):3165–3241. doi: 10.1093/eurheartj/ehy340
17. Galiè 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): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–975. doi: 10.1183/13993003.01032-2015
18. Corbach N, Berlier C, Lichtblau M, et al. Favorable Pregnancy Outcomes in Women With Well-Controlled Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:689764. doi: 10.3389/fmed.2021.689764
19. Olsson KM, Delcroix M, Ghofrani HA, et al. Anticoagulation and survival in pulmonary arterial hypertension: results from the Comparative, Prospective Registry of Newly Initiated Therapies for Pulmonary Hypertension (COMPERRA). *Circulation*. 2014;129(1):57–65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.004526
20. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*. 2004;351(14):1425–1436. doi: 10.1056/NEJMra040291
21. Herrero T, Martin E, Poch DS, Roeder HA. Anti-coagulation complications in pregnancies with severe pulmonary arterial hypertension. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(9):1209–1213. doi: 10.1080/14767058.2017.1312329
22. Bentley JP, Roberts CL, Bowen JR, et al. Planned birth before 39 weeks and child development: a population-based study. *Pediatrics*. 2016;138(6): e20162002. doi: 10.1542/peds.2016-2002
23. Carvalho JC, Balki M, Kingdom J, Windrim R. Oxytocin requirements at elective cesarean delivery: a dose-finding study. *Obstet Gynecol*. 2004;104(5 Pt 1):1005–1010. doi: 10.1097/01.AOG.0000142709.04450.bd
24. Forrest P. Anaesthesia and right ventricular failure. *Anaesth Intensive Care*. 2009;37(3):370–385. doi: 10.1177/0310057X0903700314
25. Hamlyn EL, Douglass CA, Plaat F, et al. Low-dose sequential combined spinalepidural: an anaesthetic technique for caesarean section in patients with significant cardiac disease. *Int J Obstet Anesth*. 2005;14(4):355–361. doi: 10.1016/j.ijoa.2005.01.001
26. Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J*. 2009;30(3):256–265. doi: 10.1093/eurheartj/ehn597
27. Bonnin M, Mercier FJ, Sitbon O, et al. Severe pulmonary hypertension during pregnancy: mode of delivery and anesthetic management of 15 consecutive cases *Anesthesiology*. 2005;102(6): 1133–1137. doi: 10.1097/00000542-200506000-00012
28. Meng ML, Landau R, Viktorsdottir O, et al. Pulmonary Hypertension in Pregnancy: A Report of 49 Cases at Four Tertiary North American Sites. *Obstet Gynecol*. 2017;129(3):511–520. doi: 10.1097/AOG.0000000000001896
29. Curry RA, Fletcher C, Gelson E, et al. Pulmonary hypertension and pregnancy — a review of 12 pregnancies in nine women. *BJOG*. 2012;119(6):752–761. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03295.x
30. Price LC, Forrest P, Sodhi V, et al. Use of vasopressin after Caesarean section in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Br J Anaesth*. 2007;99(4):552–555. doi: 10.1093/bja/aem18
31. Naoum EE, Chalupka A, Haft J, et al. Extracorporeal Life Support in Pregnancy: A Systematic Review. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(13): e016072. doi: 10.1161/JAHA.119.016072
32. Ruys TP, Roos-Hesselink JW, Hall R, et al. Heart failure in pregnant women with cardiac disease: data from the ROPAC. *Heart*. 2014;100(3):231–238. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304888
33. Maxwell BG, El-Sayed YY, Riley ET, Carvalho B. Peripartum outcomes and anaesthetic management of parturients with moderate to complex congenital heart disease or pulmonary hypertension. *Anaesthesia*. 2013;68(1):52–59. doi: 10.1111/anae.12058.

ОБ АВТОРАХ

***Елена Владимировна Рудаева**, канд. мед. наук, доцент;
адрес: 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а;
ORCID: 0000-0002-6599-9906; eLibrary SPIN: 8450-3464;
e-mail: rudaevae@mail.ru

Вадим Гельевич Мозес, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-3269-9018; eLibrary SPIN: 5854-6890;
e-mail: vadimmozses@mail.ru

Василий Васильевич Кашталап, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0003-3729-616X; eLibrary SPIN: 8816-7409;
e-mail: v_kash@mail.ru

Светлана Ивановна Елгина, докт. мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-6966-2681; eLibrary SPIN: 7696-6446;
e-mail: elginas.i@mail.ru

AUTHORS' INFO

***Elena V. Rudaeva**, MD, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor; address: 22a, Voroshilova str., Kemerovo, Russia, 650029;
ORCID: 0000-0002-6599-9906; eLibrary SPIN: 8450-3464;
e-mail: rudaevae@mail.ru

Vadim G. Mozes, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-3269-9018; eLibrary SPIN: 5854-6890;
e-mail: vadimmozses@mail.ru

Vasily V. Kashtalap, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3729-616X; eLibrary SPIN: 8816-7409;
e-mail: v_kash@mail.ru

Svetlana I. Elgina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0002-6966-2681; eLibrary SPIN: 7696-6446;
e-mail: elginas.i@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author