



**VIII Всероссийский
конгресс
«ЛЁГОЧНАЯ
ГИПЕРТЕНЗИЯ»**
9-10 декабря 2020г.

***Рекомендации по диагностике и лечению
хронической тромбоэмболической легочной
гипертензии
Евразийской ассоциации кардиологов
(ЧАСТЬ I)***

Оглавление

Состав рабочей группы 4

Список сокращений 6

1. Введение 8

2. Определение и классификации 9

3. Эпидемиология и прогноз 11

4. Факторы риска 12

5. Этиология, морфология, патогенез 13

6. Диагностика 16

6.1. Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ –
предварительный диагноз

16

Клинические симптомы

16

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

17

Симптомы прогрессирования заболевания

17

Анамнестические сведения

18

Физикальный осмотр.

19

6.2. Этап II. Верификация ЛГ

19

Электрокардиография

19

Рентгенография органов грудной клетки

20

Трансторакальная эхокардиография

20

6.3. Верификация диагноза ХТЭЛГ

22 Легочные функциональные тесты / анализ газового состава
артериальной крови

22

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

24 Компьютерная томография

7. Лечение

38

7.1. Общие рекомендации

38

7.2. Оперативное лечение: легочная тромбэндартерэктомия

41

7.2.1. Показания и противопоказания

41

7.2.2. Подготовка к операции

44

7.2.3. Оснащение операционной

44

7.2.4. Оперативное вмешательство

44

7.2.5. Послеоперационный период и возможные осложнения

45

7.2.6. Отдаленные результаты операции

48

7.3. Лекарственная терапия

49

7.3.1. Поддерживающая терапия 51

7.3.2. Специфическая терапия 59

7.3.3. Стратегия переключения с ИФДЭ5 на рибоцигуат 62

7.3.4. Специфическая терапия в качестве предоперационной
подготовки перед ЛТЭЭ/БАП 62

7.4. Баллонная ангиопластика легочных артерий

63

7.5. Радиочастотная абляция легочной артерии

64

7.6. Трансплантация легки/комплекса сердце-легкие

65

7.7. Алгоритм ведения пациентов

66

Классы и уровни доказательности рекомендаций

Класс рекомендаций	
I	Доказательства и/или единое мнение, что диагностическая процедура или вид лечения являются эффективными и полезными.
II	Противоречивые данные и мнения об эффективности/ пользе лечения
II a	Соотношение данных/ мнений в пользу эффективности/ пользы лечения
II b	Соотношение данных/ мнений в отношении эффективности/ пользы не установлены.
III	Данные или единое мнение, что лечение/ процедура не является полезным, эффективным, а в ряде случаев может быть даже опасным.
Уровень доказательности рекомендаций	
A	Данные получены по результатам множества рандомизированных клинических исследований или мета-анализов.
B	Данные получены по результатам 1-го рандомизированного исследования или масштабных исследований с неопределенными результатами.
C	Единое мнение экспертов и/или небольшие неконтролируемые исследования, ретроспективные исследования, регистры.

Определение

- Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия – прекапиллярная форма легочной гипертензии (ЛГ), при которой хроническая обструкция крупных/ средних ветвей легочных артерий и вторичные изменения микроциркуляторного русла легких приводят к прогрессирующему повышению легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии с развитием правожелудочковой сердечной недостаточности

Диагностические критерии:

- прекапиллярная ЛГ по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС) в покое:
 - среднее давление в легочной артерии (срДЛА) ≥ 25 мм рт.ст.;
 - давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт.ст.;
 - легочное сосудистое сопротивление (ЛСС) > 3 ЕД. Вуда;

ср.ДЛА ≥ 25 мм рт.ст. + ДЗЛА ≤ 15 мм рт.ст. + ЛСС > 3 ЕД. Вуда
- как минимум, один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких; хронические/ организованные тромбы/ эмболы в легочных артериях эластического типа (легочный ствол, долевые, сегментарные, субсегментарные лёгочные артерии) по данным ангиопульмонографии при компьютерной томографии (КТ) или селективной ангиопульмонографии (АПГ) при КПОС;
- эффективная антикоагулянтная терапия на протяжении не менее 3-х месяцев

Группа 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ → ЛГ вследствие обструкции легочных артерий

4.1. Хроническая тромбоэмболия в систему
ЛА → ХТЭЛГ

4.2. Другие обструкции легочной артерии:

Ангиосаркома

Другие внутрисосудистые опухоли

Артерииты

Врожденные аномалии (стенозы ЛА)

Паразитарные заболевания



Функциональная классификация

Класс I	Отсутствуют ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не вызывают появления одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс II	Отмечается некоторое снижение физической активности. В покое пациенты чувствуют себя комфортно, однако обычные физические нагрузки сопровождаются появлением одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс III	Физическая активность значительно ограничена. Небольшие физические нагрузки вызывают появление одышки, слабости, болей в грудной клетке, предобморочных состояний.
Класс IV	Пациенты не способны переносить любую физическую нагрузку без появления вышеуказанных симптомов. Симптомы могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.



3. Эпидемиология и

Распространенность: 3-40 больных на 1 млн. в популяции
Заболееваемость: 5-10 новых случаев на 1 млн. в популяции

- В спектре различных форм ЛГ на долю пациентов с ХТЭЛГ приходится около **1,5–3%**
- Среди пациентов с прекапиллярными формами ЛГ доля больных ХТЭЛГ составляет около **25%**.
- ХТЭЛГ развивается у **0,1-9,1%** больных в течение первых двух лет после перенесенного эпизода
- Встречается практически во всех возрастных группах, диагноз чаще устанавливается в возрасте **45-60 лет** без отчетливого преобладания женщин в отличие от ЛАГ [23,37]. У детей данная патология встречается редко. Продолжительность периода от возникновения первых симптомов до установления диагноза в экспертных центрах составляет около 14 месяцев
- По данным российского регистра ЛАГ и в 15 экспертных центрах РФ (НСТ03707561), доля пациентов с ХТЭЛГ составила **28,3%**. Средний возраст пациентов с ХТЭЛГ (n=206) на момент верификации диагноза был $52,6 \pm 15,3$ года; 61,2% когорты составили женщины [23].
- При отсутствии лечения прогноз ХТЭЛГ неблагоприятный и зависит от степени ЛГ. По данным зарубежных исследований, 10-летняя выживаемость больных с неоперабельной ХТЭЛГ при уровне срДЛА в диапазоне 31-40 мм.рт.ст. составляет 50%; 41-50 мм.рт.ст. - 20%; при срДЛА более 50 мм.рт.ст. - 5% [14,20]. По данным международного регистра ХТЭЛГ, трехлетняя выживаемость больных после успешной ТЭА составила 89%, в то время как при неоперабельных формах - 70% [41]. По данным российского регистра, в результате рационального применения специфической



4. Факторы

Заболевания и состояния, ассоциированные с ХТЭЛГ:

- *Спленэктомия*
- *Вентрикуло-предсердные шунты (для лечения гидроцефалии)*
- *Центральные внутривенные катетеры и электроды ЭКС*
- *Хронические воспалительные заболевания (остеомиелит, воспалительные заболевания кишечника)*
- *Онкологические заболевания*
- *Заместительная гормональная терапия при гипотиреозе*

Факторы риска развития ХТЭЛГ, выявленные в период диагностики острой ТЭЛА:

- *Молодой возраст*
- *Перенесенная ТЭЛА*
- *Идиопатическая ТЭЛА (отсутствие провоцирующих факторов)*
- *Крупный дефект перфузии*
- *Повторная ТЭЛА*

Факторы риска, выявленные в период диагностики ХТЭЛГ:

- *Группа крови II/ III/ IV*
- *Тромбофилия*
- *Крупный дефект перфузии*

Плазменные факторы риска, ассоциированные с ХТЭЛГ:

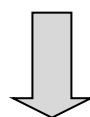
- *Антифосфолипидный синдром*
- *Гемоглобинопатии*
- *Мутации фактора V*
- *Повышенные уровни фактора VIII*
- *Повышенные уровни липопротеина (a)*



5. Этиология и патогенез

Острая тромбоэмболия в систему легочной артерии

Генетическая
предрасположенность
Коагуляционные
нарушения



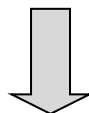
Повторные эпизоды
ТЭЛА

Неполный лизис/ организация тромба



Стеноз/
окклюзия ЛА
эластического типа

Поражение дистального русла (напряжение сдвига в неповрежденных сосудистых зонах, ремоделирование мелких легочных артерий и артериол, тромбоз in situ)



Повышение ДЛА и
ЛСС



ХТЭЛГ



Алгоритм диагностики ХТЭЛГ

Этап I. Подозрение на наличие ЛГ/ХТЭЛГ

- Клинические симптомы
- Физикальный осмотр
- Процедуры скрининга
- Случайные находки

Этап II. Верификация ЛГ

- ЭКГ
- Рентгенография органов грудной клетки
- Трансторакальная эхокардиография

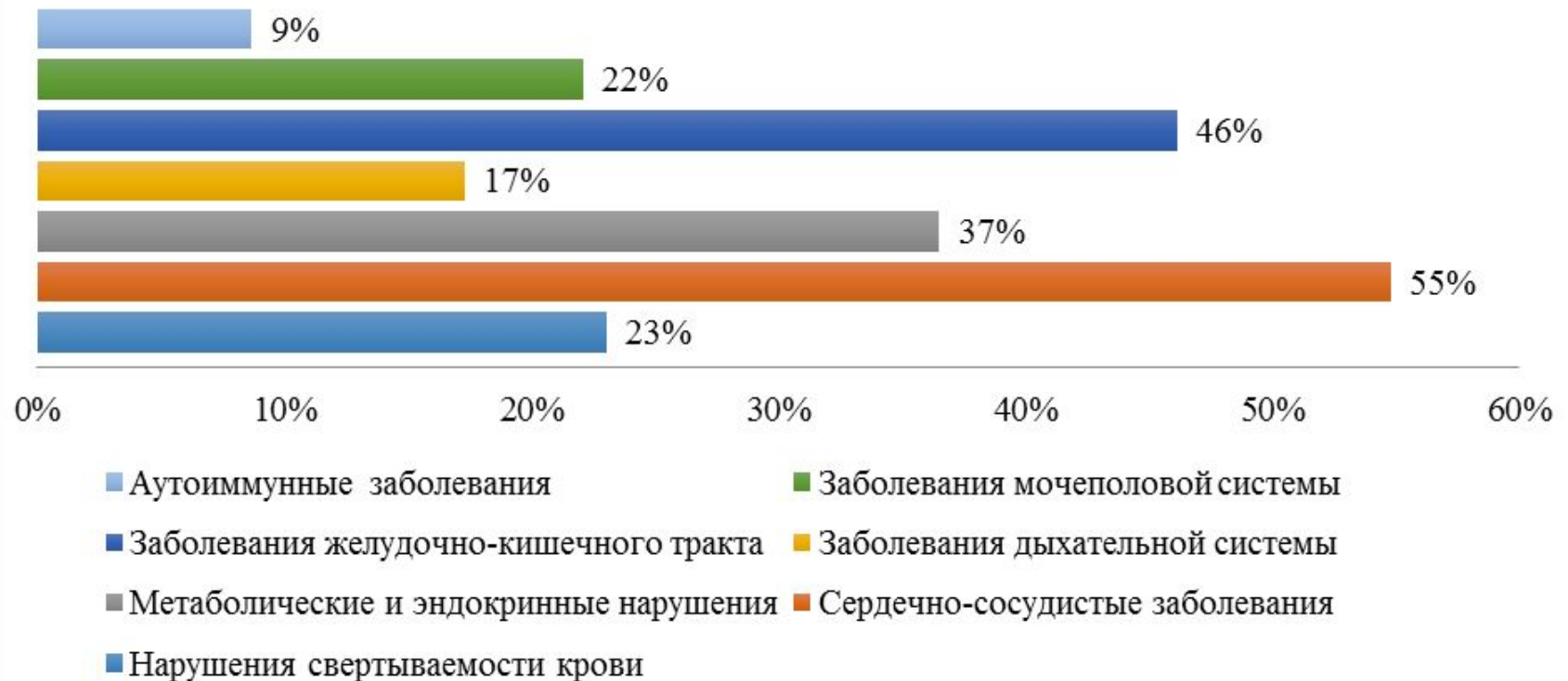
Этап III. Верификация ХТЭЛГ

- Функциональные легочные тесты/ оценка газового состава крови
- Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
- КТ-ангиопульмонография (АПГ)
- Катетеризация правых отделов сердца/ селективная АПГ

Этап IV. Оценка функционального статуса и лабораторных показателей

- Анализы крови: общий, биохимический, иммунологический; коагулограмма, генетическое исследование
- Тест 6-минутной ходьбы/кардиопульмональный нагрузочный тест
- Оценка ФК (ВОЗ)
- Дополнительные исследования (КАГ, МСКТ коронарных артерий, УЗИ внутренних органов)

Сопутствующие заболевания



- Сопутствующие заболевания - у 92 % пациентов.
- ССЗ и патология желудочно-кишечного тракта - наиболее частые сопутствующие заболевания (примерно у половины больных).
- У 23 % пациентов с ХТЭЛГ в анамнезе были отмечены перенесенные ТЭЛА.
- При неоперабельной форме - достоверно чаще встречались наследственные тромбофилии, антифосфолипидный синдром, онкологические заболевания и спленэктомия в анамнезе.



Рекомендации по первичной диагностике у больных с ХТЭЛГ

(этап I)

Рекомендуется осуществлять сбор жалоб, полных сведений медицинского и семейного анамнеза у всех пациентов с подозрением на наличие ЛГ/ХТЭЛГ [19,20,48].	I	C
Пациентам после перенесенной острой ТЭЛА или рецидива при появлении одышки и др. симптомов рекомендуется проведение диагностических процедур для исключения ХТЭЛГ [20,46,66].	IIa	C
Стабильным пациентам с признаками выраженной ЛГ в период острой ТЭЛА диагностика ХТЭЛГ должна проводиться спустя 3 месяца от начала эффективной антикоагулянтной терапии [20,46,66].	I	C
Проведение скрининга ХТЭЛГ не рекомендуется бессимптомным пациентам после перенесенной острой ТЭЛА [20,46,66,109].	III	C



Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап II)

Рекомендуется проведение электрокардиографии всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,46].	I	C
Рекомендуется проведение синтезированной векторкардиографии у больных с подозрением на ЛГ и в динамике для оценки эффективности терапии [3,20,24].	IIa	C
Рекомендуется проведение рентгенографии органов грудной клетки всем больным с ХТЭЛГ при первичной диагностике и на визитах наблюдения [19,20,24].	I	C
Рекомендуется оценивать вероятность наличия ЛГ по данным трансторакальной ЭхоКГ у всех больных с подозрением на ХТЭЛГ на основании определения скорости трикуспидальной регургитации и наличия дополнительных факторов риска [20,24,48].	I	C
При высокой и средней вероятности наличия ЛГ больным с подозрением на ХТЭЛГ рекомендуется дообследование для подтверждения диагноза, включая катетеризацию правых отделов сердца и селективную АПГ [20,24,66,109].	IIa	B



Вероятность легочной гипертензии на основании данных эхокардиографии

Скорость трикуспидальной регургитации	Наличие дополнительных ЭхоКГ- признаков	Вероятность ЛГ по данным ЭхоКГ
≤ 2,8м/сек. или не измеряется	Нет	Низкая
≤ 2,8м/сек. или не измеряется	Да	Средняя
2,9-3,4	Нет	
2,9-3,4	Да	Высокая
>3,4	Не требуется	

Дополнительные ЭхоКГ - признаки ЛГ:

А: правый желудочек

В: легочная артерия

С: НПВ и правое предсердие

ПЖ/ЛЖ базальный диаметр >1.0

Систолическое время ускорения потока в выходном тракте ПЖ <105 м/с или среднесистолический пик

НПВ >2,1 см (<50%)

(<20% на спокойном дыхании)

Парадоксальное движение МЖП; индекс эксцентricности ЛЖ >1,1 в систолу и/или диастолу)

Скорость раннего пика диастолической регургитации >2.2 м/с

площадь ПП в систолу

>18 см²



Рекомендации по инструментальной диагностике у больных с ХТЭЛГ (этап III)

Рекомендуется проведение легочных функциональных тестов для выявления обструктивных или рестриктивных изменений с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких больным с подозрением на ХТЭЛГ [19,20,24].	I	C
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких рекомендуется пациентам с ЛГ для исключения хронической ТЭЛА [19,20,24,48].	I	C
В случае невозможности проведения вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии рекомендуется сочетанное исследование перфузионной сцинтиграфии и КТ легких [20,24].	IIa	C
Рекомендуется проведение КТ-ангиопульмонографии всем больным с подозрением на ХТЭЛГ [20,24,66,109].	I	C
Рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии больным с ХТЭЛГ для оценки структурно- функциональных изменений сердца и легочных сосудов [19,20,24,54].	IIa	C
Проведение селективной ангиопульмонографии в сочетании с катетеризацией правых отделов сердца рекомендуется при обследовании больных с ХТЭЛГ [19,20,24,54].	I	C
Рекомендуется проведение коронарной ангиографии у всех больных с ХТЭЛГ при наличии факторов риска ИБС в плане предоперационной подготовки к ЛТЭЭ [20,48,66].	I	C
Проведение УЗИ органов брюшной полости рекомендуется больным с ХТЭЛГ для исключения патологии печени и/ или портальной гипертензии, объемных образований [19,20,46].	I	C
Больным с ХТЭЛГ для исключения тромбозов рекомендуется дуплексное сканирование вен нижних конечностей, после катетеризаций центральных вен -	I	C



Рекомендации по оценке функционального статуса и лабораторных показателей у больных с ХТЭЛГ (этап IV)

Рекомендуется оценка функционального класса в соответствии с функциональной классификацией ВОЗ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение теста 6-минутной ходьбы всем больным ХТЭЛГ при первичной диагностике и в ходе динамического наблюдения [19,20,24.48].	I	A
Кардиопульмональный нагрузочный тест рекомендуется для выявления ХТЭЛГ у пациентов с симптомами после перенесенной ТЭЛА, а также оценки функционального статуса больных при первичной диагностике ХТЭЛГ и в ходе динамического наблюдения [24.54].	IIa	C
Рекомендуется проведение общего анализа крови с оценкой уровня гемоглобина и гематокрита, количества эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется проведение биохимического анализа крови (креатинин, натрий, калий, аспаратаминотрансфераза (АСТ)/ аланинаминотрансфераза (АЛТ), билирубин, мочевиная кислота) у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка коагулограммы, определение D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии у всех больных ХТЭЛГ при первичной диагностике и динамическом наблюдении [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется оценка титра антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину, β 2-гликопротеин) после отмены антикоагулянтной терапии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [19,20,24.48].	I	C
Рекомендуется генетическое исследование для исключения наследственной тромбофилии при подозрении на наличие ХТЭЛГ при первичной диагностике [20,24.48].	I	C



Диагностический алгоритм

**ЛГ неясного генеза или
перенесенная ТЭЛА в анамнезе**



**Вентиляционно-перфузионная
сцинтиграфия легких**



Нормальная перфузия



**Диагноз ХТЭЛГ
исключен**



**Неясные или
множественные дефекты**

Высокая  вероятность ХТЭЛГ

**Дообследование: КТ/ МР-
ангиопульмонография, КПОС+
селективная ангиопульмонография**



**Экспертная оценка для решения
вопроса об операбельности**



6.6. Определение операбельности пациентов

Соотношение риск/ польза для ЛТЭЭ по материалам 6-го Всемирного симпозиума по ЛГ (Ницца, 2018г)

	Низкий риск с предсказуемым долгосрочным результатом ЛТЭЭ	Высокий риск менее предсказуемым долгосрочным результатом ЛТЭЭ *
Анамнез: тромбоз глубоких вен нижних конечностей	есть	нет
Коморбидная патология	отсутствует	Заболевания легких или патология леаых отделов сердца
ФК (ВОЗ)	II-III	IV
Данные обследования: дисфункция ПЖ	есть	нет
Визуализация: двусторонние поражения нижнедолевых ЛА АПГ	есть	нет
Гемодинамика	ЛСС < 1000 дин/ , пропорционально числу и распространенности поражений; высокое пульсовое ДЛА	ЛСС > 1200 дин, не пропорционально числу и распространенности поражений; высокое диастолическое ДЛА



6.7. Дифференциальная диагностика

1. Прекапиллярная ЛГ

- острая ТЭЛА
- ЛАГ
- тромбоз in situ (при ВПС)
- медиастинальный фиброз
- васкулиты
- саркоидоз
- ангиосаркома
- нетромботические эмболии (опухоли, паразиты, гистоплазмоз, инородные тела (тальк))
- болезнь Ослера-Рандю
- атрезия легочных сосудов
- синдром Суайра-Джеймса
- болезнь Реклингхаузена
- гемоглобинопатии

2. Поражение легочных капилляров

легочный
капиллярный
гемангиоматоз

3. Посткапиллярная ЛГ

- легочная вено-окклюзионная болезнь
- медиастинальный фиброз
- шистосомоз



6.8. Хроническая тромбоэмболическая болезнь

Диагностические критерии	ХТЭЛГ	ХТЭБ
Симптомы	Одышка при нагрузке	Одышка при нагрузке
Легочная гипертензия	Есть в покое	Нет в покое
КПОС при нагрузке	-	Наклон отношения ср.ДЛА/ СВ> 3 мм рт. ст. · л ⁻¹ · мин ⁻¹
Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких	Дефекты перфузии	Дефекты перфузии
Ангипульмоноография (КТ или цифровая субтракционная)	Типичные признаки ХТЭЛГ	Типичные признаки ХТЭЛГ
Кардиопульмональный нагрузочный тест	-	Нет вентиляционных ограничений, декондиционирование
Трансторакальная эхокардиография	Признаки ЛГ	Нет патологии миокарда левого желудочка и клапанов
Антикоагулянтная терапия	Как минимум 3 мес.	Как минимум 3 мес.