

Еволюція клініко-гемодинамічних критеріїв легеневої гіпертензії (повідомлення друге)

Е.М. Ходош^{1,2}, О.К. Яковенко³, М.І. Кожин¹

1. Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

2. КНП «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради, м. Харків, Україна

3. Волинський національний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

РЕЗЮМЕ. У роботі проаналізовано історичну еволюцію визначень легеневої гіпертензії (ЛГ) та легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) протягом останніх п'яти десятиліть на підставі матеріалів Всесвітніх симпозіумів з ЛГ та міжнародних рекомендацій.

Проведено систематичний аналіз документів і рекомендацій семи Всесвітніх симпозіумів з ЛГ (1973-2024 роки), рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського респіраторного товариства (ERS), а також матеріалів проміжного симпозіуму 2025 року.

Історичний розвиток визначення ЛГ демонструє еволюцію від емпірично встановленого порогу середнього тиску в легеневій артерії (срТЛА) ≥ 25 мм рт. ст. (1973 рік) до науково обґрунтованого зниження до >20 мм рт. ст. (2018 рік). Ключовими етапами стали: запровадження поняття ЛАГ (1998 рік), установлення критерію легеневого судинного опору >3 одиниці Вуда (2003-2013 роки), розроблення класифікації прекапілярної та посткапілярної ЛГ (2009 рік), використання діастолічного градієнта тиску для диференціації підтипів (2013-2015 роки). Сучасні дослідження зосереджені на генетичних аспектах, біомаркерах і персоналізованих підходах до лікування.

Еволюція визначення ЛГ відображає трансформацію від випадкових клінічних спостережень до комплексного міждисциплінарного підходу, заснованого на доказовій медицині. Зниження діагностичного порогу срТЛА та впровадження додаткових гемодинамічних критеріїв сприяють більш ранній діагностиці й поліпшенню прогнозу пацієнтів. Майбутній розвиток має бути спрямований на створення персоналізованих терапевтичних підходів і забезпечення рівного доступу до сучасних методів діагностики та лікування.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, середній тиск у легеневій артерії, тиск заклинювання, легеневий судинний опір.

Evolution of clinical-hemodynamic criteria of pulmonary hypertension (message two)

Е.М. Khodosh^{1,2}, О.К. Yakovenko³, М.І. Kozhyn¹

1. Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

2. Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 13" of the Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

3. Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine

Conflict of interest: none

ABSTRACT. The paper analyzes the historical evolution of the definition of pulmonary hypertension (PH) and pulmonary arterial hypertension (PAH) over the past five decades based on materials from the World Symposia on PH and international guidelines.

A systematic analysis of documents and recommendations from seven World Symposia on PH (1973-2024), recommendations from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), as well as materials from the 2025 interim symposium, was conducted.

The historical development of the definition of PH demonstrates the evolution from an empirically established threshold of mean pulmonary artery pressure (mPAP) ≥ 25 mm Hg (1973) to a scientifically justified decrease to >20 mm Hg (2018). Key milestones were: introduction of the concept of PAH (1998), implementation of the criterion of pulmonary vascular resistance >3 Wood units (2003-2013), development of the classification of precapillary and postcapillary PH (2009), use of diastolic pressure gradient for differentiation of subtypes (2013-2015). Current research focuses on genetic aspects, biomarkers and personalized approaches to treatment.

The evolution of the definition of PH reflects the transformation from random clinical observations to a comprehensive interdisciplinary approach based on evidence-based medicine. Lowering the diagnostic threshold of mPAP and introducing additional hemodynamic criteria contributes to earlier diagnosis and improvement of patient prognosis. Future developments should be aimed at creating personalized therapeutic approaches and ensuring equal access to modern diagnostic and treatment methods.

KEY WORDS: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, mean pulmonary artery pressure, jamming pressure, pulmonary vascular resistance.

Перетворюючи, за німецьким висловом, «потребу на чесноту», історія розвитку легеневої гіпертензії (ЛГ) як теорії та практики змогла з емпіричних спостережень і поглядів вилучити й відточити до досконалості своє біологічне, морфологічне, методичне та клінічне значення. Цей розвиток охопив понад 150 років практичних спостережень і наукових досліджень, які трансформували розуміння цієї хвороби від випадкових патологоанатомічних і клінічних знахідок до комплексного міждисциплінарного підходу [1].

Навряд чи є необхідність додатково коментувати те, що з погляду клінічної еволюції визначення ЛГ трансформувалося залежно від розуміння патологічних процесів, розвитку інструментальних методів діагностики, появи ефективних методів хірургічної та консервативної терапії, диференціації клінічної медицини. У результаті сьогодні ЛГ представлено як гемодинамічне та патофізіологічне захворювання, котре характеризується підвищенням середнього тиску в легеневій артерії (срТЛА) >20 мм рт. ст. у різних вікових групах у періоді спокою [2, 3], за винятком пацієнтів із хронічною тромбоемболічною ЛГ, у яких срТЛА має бути >25 мм рт. ст. На відміну від минулих епох, для діагностики та прогнозування також використовується легеневий судинний опір (ЛСО), який має функціональну характеристику у вигляді одиниць Вуда, котрі досягають у разі ЛГ $>2,0$. Одна одиниця Вуда, або гібридна одиниця опору, еквівалентна 1 мм рт. ст. $\times$ хв/л.

Первинне визначення ЛГ використовувало показник срТЛА >25 мм рт. ст. Його було прийнято на підставі експертної консенсусної думки, опублікованої 45 років тому, коли бракувало об'єктивних клінічних даних. Надалі визначення ЛГ ґрунтувалося на появі нормативних даних та інформації з великих когортних досліджень, пов'язаних з несприятливими наслідками. Отже, з'явилася необхідність у розумінні взаємозв'язку між клінічним ризиком і срТЛА. Результати, отримані в ході цих досліджень, уперше показали, що значне збільшення смертності та ризику госпіталізації виникає при срТЛА ≥ 20 мм рт. ст. Це відкриття, кажучи мовою економіки, рекласифікувало в ЛГ значну підгрупу пацієнтів, яких раніше вважали здоровими. При цьому інші зміни у визначенні ЛГ почали ставити акценти на більш ранній діагностиці, стратегії лікування, показаннях і термінах направлення в експертні центри з ЛГ [4]. Лікарям-практикам важливо розуміти ці зміни, оскільки звертається увага на затримку діагностики ЛГ приблизно на 2 роки, що пов'язано зі значним і потенційно змінюваним тягарем хвороби [5, 6].

Своєю чергою, визначення ЛГ і легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) стали відображати верхню межу

нормальних гемодинамічних показників, їхнє прогностичне значення та практичні аспекти. У відповідному клінічному контексті ЛГ і ЛАГ становлять наріжний камінь діагностики та прийняття терапевтичного рішення [7].

Далі ми викладемо етапи розвитку визначення ЛГ за останні десятиліття й обговоримо базисні аргументи, що призвели до відповідних змін. Окрім того, розглянемо практичні наслідки запропонованих змін з їхніми суперечностями.

Отже, перша нарада Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) з ЛГ відбулася в Женеві (Швейцарія) в жовтні 1973 року. Інтерес до теми з'явився ще в попередні роки у зв'язку з різким збільшенням кількості пацієнтів з ЛГ у Швейцарії, Німеччині й Австрії, що було пов'язано з епідемією ЛГ, спричиненою прийманням препарату, який знижує апетит, – амінорекс. Матеріали наради було опубліковано в 45-сторінковому документі з первинної ЛГ [3]. Хоча в цьому документі не було чітко надано гемодинамічного визначення ЛГ, додаток містив важливі твердження щодо діагностики ЛГ. У ньому зазначалося:

- A. Для надійного вимірювання легеневого тиску необхідна катетеризація правих відділів серця (КПС).
- B. срТЛА мало залежить від віку та не перевищує 20 мм рт. ст. у здорових людей.
- B. ЛГ безумовно присутня, якщо срТЛА перевищує 25 мм рт. ст.

Крім того, діапазон нормального тиску в легеневих капілярах було визначено як 6–9 мм рт. ст., з верхньою межею норми 12 мм рт. ст. Також зазначалося, що тиск заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА) відображає не капілярний, а венозний тиск у цьому судинному сегменті. Ба більше, в документі розглядали зміни легеневої гемодинаміки під час фізичного навантаження: «При серцевому викиді ≥ 20 л/хв срТЛА зазвичай не перевищує 30 мм рт. ст., а капілярний тиск залишається <20 мм рт. ст. У нормі в дорослої людини в стані спокою серцевий викид становить від 3 до 6,5 л/хв. У спортсменів за серцевого викиду ≥ 25 л/хв срТЛА може досягати 38 мм рт. ст. У літніх людей (61–83 роки) спостерігаються значення вищі (срТЛА до 50 мм рт. ст.), але порівняно з молодими людьми судинний опір також низький».

Цей протокол посиляється на заяву більш раннього засідання ВООЗ із легеневого серця, що відбулося в Женеві 1960 року [1]. Згідно з цим документом нормальним вважається срТЛА ≤ 15 мм рт. ст. і, подібно до документа 1973 року, ЛГ діагностується, коли срТЛА перевищує 25 мм рт. ст. у стані спокою. В обох документах запропонований поріг срТЛА для ЛГ значною мірою ґрунтується на думці експертів,

що відображає прагнення визначити запас безпеки вище верхньої межі нормального срТЛА.

Через 25 років після першої наради ВООЗ із ЛГ у 1998 році в Евіані (Франція) відбулася друга зустріч. Основні результати наради було опубліковано у 27-сторінковому документі [4]. Термін «ЛАГ» запроваджено як одну з п'яти форм ЛГ, а термін «вторинна ЛГ» скасовано. Прикметно, що в цьому документі гемодинамічне визначення ЛГ прямо не розглядалося; це свідчить про те, що порогові значення, прийняті на нараді ВООЗ 1973 року, надалі вважалися дійсними.

Утретє Всесвітній симпозиум з ЛГ (World Symposium on Pulmonary Hypertension – WSPH) відбувся у Венеції (Італія) 2003 року. На цій зустрічі було внесено важливі зміни в номенклатуру, клінічну класифікацію та терапевтичні підходи до ЛГ. Раніше використовуваний термін «первинна ЛГ» замінено термінами «ідіопатична/спадкова ЛАГ». Було підтверджено, що для діагностики ЛГ потрібна КПС, яка формально визначалася як срТЛА >25 мм рт. ст. у спокої або >30 мм рт. ст. при навантаженні. Крім того, для ЛАГ запроваджено додаткові гемодинамічні порогови щодо ТЗЛА чи кінцево-діастолічного тиску в лівому шлуночку (≤ 15 мм рт. ст.) та ЛСО (>3 одиниці Вуда) [5]. Слід зазначити, що ЛСО визначається як $(\text{срТЛА} - \text{ТЗЛА}) / \text{серцевий викид}$. Основа для встановлення цих параметрів і порогових значень у документі докладно не обговорювалася.

Після публікації матеріалів третього WSPH його найважливіші рекомендації було включено в настанову Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology – ESC) з ЛГ 2004 року [6]. У ній підтверджено, що ЛГ визначається при срТЛА >25 мм рт. ст. у спокої або >30 мм рт. ст. під час фізичного навантаження. Як довідковий матеріал було представлено документ першого засідання ВООЗ із ЛГ [2]. ЛАГ гемодинамічно визначалася як срТЛА >25 мм рт. ст., ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. та ЛСО >3 одиниці Вуда.

Четвертий WSPH відбувся в м. Дейна-Пойнт (США) 2008 року. На цій зустрічі визначення ЛГ було піддано сумніву. Систематичний літературний пошук, включно з гемодинамічними даними про 1200 здорових осіб, показав, що верхня межа нормального срТЛА в стані спокою становить 20 мм рт. ст. [7]. Фактично це було постульовано вже на першій зустрічі ВООЗ із ЛГ у 1973 році, але тепер повсюдно прийнято завдяки великій базі даних. Також було вирішено, що гемодинамічний поріг для ЛГ не варто змінювати, щоб уникнути гіпердіагностики та гіперболізованого лікування хворих без значного ураження стовбурів легеневої артерії [5, 8]. Замість цього запропоновано подальші дослідження для кращого визначення прогностичного впливу срТЛА між 21 і 24 мм рт. ст.

У підсумку було запропоновано дві зміни у визначенні ЛГ:

1. Замість обов'язкового діагностичного перевищення срТЛА >25 мм рт. ст. гемодинамічним порогом для ЛГ став вважатися срТЛА ≥ 25 мм рт. ст.
2. На підставі даних про легеневу гемодинаміку під час фізичного навантаження в здорових людей [9] було визнано, що срТЛА під час фізичного навантаження залежить від рівня навантаження та віку, а отже, не слід використовувати єдиний поріг срТЛА для виявлення

аномальної гемодинамічної відповіді. Тому частину визначення ЛГ, пов'язану з фізичним навантаженням, було вилучено [9].

Визначення ЛАГ не розглядалося окремо в матеріалах четвертого WSPH. Однак пропонувалося вилучити ЛСО з попереднього визначення, і це питання докладно в документі не обговорювалося.

Після четвертого WSPH у 2009 році опубліковано рекомендації ESC та Європейського респіраторного товариства (European Respiratory Society – ERS) з діагностики та лікування ЛГ [10, 11]. У цьому документі ЛГ було визначено як гемодинамічний і патофізіологічний стан, який може спостерігатися при різних клінічних станах і характеризується срТЛА ≥ 25 мм рт. ст.

У цих рекомендаціях уперше було чітко визначено два важливі поняття: прекапілярна й посткапілярна ЛГ. Прекапілярна ЛГ розглядалася в пацієнтів з ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. та нормальним або зниженим серцевим викидом, а посткапілярна ЛГ – у пацієнтів з ТЗЛА >15 мм рт. ст. та нормальним або зниженим серцевим викидом. Посткапілярну ЛГ стали підрозділяти на підставі транспульмонального градієнта (ТПГ = срТЛА – ТЗЛА). Пацієнти з ТПГ ≤ 12 мм рт. ст. вважалися такими, що мають «пасивну» посткапілярну ЛГ, при цьому підвищення ТЗЛА було основною причиною підвищеного срТЛА. Навпаки, пацієнти з ТПГ >12 мм рт. ст. вважалися такими, що мають «реактивну» (чи «непропорційну») посткапілярну ЛГ, тобто в цих пацієнтів підвищення ТЗЛА саме собою не пояснювало підвищення срТЛА (що свідчить про внутрішні зміни в легеновому кровообігу, які доповнюють пасивне підвищення срТЛА внаслідок підвищення ТЗЛА). Теоретична основа та наявні дані для запропонованого порогового значення ТПГ докладно не обговорювалися.

Також симпозиум сформулював ЛАГ як клінічний стан, що характеризується наявністю прекапілярної ЛГ за відсутності інших її причин, як-от захворювання легень, хронічна тромбоемболічна ЛГ або інші рідкісні хвороби. Не менш важливо те, що згідно з WSPH рекомендації ESC/ERS не затвердили визначення ЛГ під час фізичного навантаження (срТЛА >30 мм рт. ст.).

На п'ятому WSPH у Ніцці (Франція) 2013 року гемодинамічне визначення ЛГ залишилося незмінним (срТЛА ≥ 25 мм рт. ст.). Водночас через брак даних критерій у вигляді фізичного навантаження не було додано у визначення ЛГ [12]. Також було підтверджено, що термін «ЛАГ» описує субпопуляцію пацієнтів з ЛГ, яка гемодинамічно характеризується наявністю прекапілярної ЛГ.

Визначення прекапілярної ЛГ і ЛАГ було змінено при збереженому значенні ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. та запровадженні параметра ЛСО >3 одиниці Вуда (застосовуваний для ЛАГ 2003 року, проте скасований 2008 року). На користь повторного запровадження критерію ЛСО для діагностики ЛАГ було перелічено кілька аргументів, у тому числі: 1) необхідність дослідження критеріїв кровотоку через праві відділи серця для оцінювання ЛСО згідно з його гемодинамічними характеристиками; 2) можливість виключення станів з високим кровотоком за нормального ЛСО; 3) можливість точнішої диференціації ЛАГ і ЛГ, зумовленої захворюваннями лівих відділів серця.

Важливо зазначити, що вперше обговорювався нормальний ЛСО в стані спокою, який певною мірою залежить від віку, але ЛСО >2 одиниці Вуда вважався підвищеним у всіх вікових групах. Утім, порогове значення ЛСО для ЛАГ було збережено на рівні 3 одиниць Вуда, оскільки в пацієнтів з нижчими рівнями ЛСО ЛАГ вважалася малоімовірною (це узгоджувалося зі встановленням порогового значення для срТЛА на рівні 25 мм рт. ст., незважаючи на те що верхня межа норми становить 20 мм рт. ст.). До того ж в останніх американських рекомендаціях порогове значення ЛСО >3 одиниці Вуда також використовувалося як частина гемодинамічного визначення ЛАГ [13]. Окрім обговорення відповідних гемодинамічних критеріїв, було рекомендовано інтерпретувати гемодинамічні результати в їхньому клінічному й ехокардіографічному контексті з огляду на ймовірне захворювання лівих відділів серця.

Було запропоновано зміну номенклатури та визначення посткапілярної ЛГ. Термін «непропорційна ЛГ» скасовано й запроваджено два типи посткапілярної ЛГ на підставі рівня діастолічного градієнта тиску (ДГТ = діастолічний тиск у легеневій артерії – ТЗЛА), що називався в цьому документі «різницею діастолічного тиску». «Ізольована посткапілярна ЛГ» характеризувалася ТЗЛА >15 мм рт. ст. та ДГТ <7 мм рт. ст., тоді як «комбінована посткапілярна ЛГ» характеризувалася ТЗЛА >15 мм рт. ст. та ДГТ ≥ 7 мм рт. ст. Перехід від ТПГ до ДГТ для диференціації двох типів посткапілярної ЛГ пояснювався фізіологічним міркуванням, що діастолічний тиск у легеневій артерії може менше залежати від ТЗЛА, ніж срТЛА, і що ДГТ не залежить від ударного об'єму [8, 14]. Крім того, серед пацієнтів з ЛГ з ТЗЛА >15 мм рт. ст. та загальним тиском у легеневій артерії >12 мм рт. ст. ознаки ремоделювання легеневих артерій не спостерігалися, що виявлено тільки в пацієнтів з тиском у легеневій артерії ≥ 7 мм рт. ст. Ба більше, в пацієнтів цієї групи (≥ 7 мм рт. ст.) відзначено вищу смертність, ніж у пацієнтів з тиском у легеневій артерії <7 мм рт. ст. [15].

На п'ятому WSPH було уточнено ще два положення. Терміни «тиск у легеневих капілярах» і «тиск заклинювання легеневих капілярів» не рекомендовано використовувати, якщо вони стосуються ТЗЛА. Єдиним рекомендованим терміном від часу проведення цього WSPH є «ТЗЛА». Як нульовий рівень для КПС рекомендувалося використовувати середньогрудну лінію в пацієнта, який лежить на спині, тобто на півшляху між передньою частиною грудини та поверхнею ліжка, що відповідає рівню лівого передсердя [16]. Раніше часто ставилася мета встановити це значення на рівні правого передсердя.

Рекомендації ESC/ERS 2015 року з діагностики та лікування ЛГ слідували основним рекомендаціям п'ятого WSPH. Вони знову підтвердили, що ЛГ визначається як підвищення срТЛА ≥ 25 мм рт. ст. у спокої за оцінкою КПС, і не підтримали використання терміна «ЛГ під час фізичного навантаження» [17]. ЛАГ гемодинамічно визначалася як ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. та ЛСО >3 одиниці Вуда. Цікаво, що прекапілярна ЛГ визначалася як срТЛА ≥ 25 мм рт. ст. та ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. без урахування об'єму ЛСО.

Визначення посткапілярної ЛГ залишилося незмінним (срТЛА ≥ 25 мм рт. ст., ТЗЛА >15 мм рт. ст.). Однак визначення

підгруп посткапілярної ЛГ було переглянуто. Тепер термін «ізольована посткапілярна ЛГ» рекомендувався при ДГТ <7 мм рт. ст. та/або ЛСО ≤ 3 одиниці Вуда, тоді як термін «комбінована пре- та посткапілярна ЛГ» рекомендувався при ДГТ ≥ 7 мм рт. ст. та/або ЛСО >3 одиниці Вуда. Встановивши порогове значення ЛСО на додаток до порогового значення ДГТ для визначення різних типів посткапілярної ЛГ, автори прагнули до узгодженості з визначенням ЛГ. Крім того, в пацієнтів з ЛГ та серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду ЛСО ≥ 3 одиниці Вуда був пов'язаний з підвищеною смертністю [18], тоді як раніше описана прогностична значущість ДГТ не могла бути відтворена в незалежній когорті [19].

На шостому WSPH у 2018 році, знову в Ніцці, поріг срТЛА було знижено з ≥ 25 до >20 мм рт. ст. У матеріалах цього симпозиуму стверджувалося, що від часу першого WSPH у 1973 році ЛГ довільно визначалася як срТЛА ≥ 25 мм рт. ст. Оскільки верхня межа нормального срТЛА становить 20 мм рт. ст. [7], запропоноване нове визначення більше не буде довільним, а ґрунтуватиметься на науковому підході. Крім того, недавні дослідження надали докази того, що підвищення срТЛА >20 мм рт. ст. пов'язане з безперервним зростанням смертності [20, 21] та збільшенням ризику прогресування серцево-легеневих і судинних захворювань [22]. Однак самого аномального підвищення срТЛА може бути недостатньо для визначення цієї групи захворювань, оскільки це може бути також пов'язано зі збільшенням серцевого викиду або ТЗЛА. Отже, було рекомендовано включити ЛСО ≥ 3 одиниці Вуда у визначення всіх форм прекапілярної ЛГ (як пропонувалося на п'ятому WSPH). Відповідно, прекапілярна ЛГ визначалася за рівнів срТЛА >20 мм рт. ст., ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. та ЛСО ≥ 3 одиниці Вуда одночасно, що підкреслювало необхідність проведення КПС з обов'язковим вимірюванням серцевого викиду та точним вимірюванням ТЗЛА.

Після докладного розгляду в загальному визначенні ЛГ гемодинамічні складові посткапілярної ЛГ також були адаптовані й охоплювали тільки срТЛА, ТЗЛА та ЛСО. Термін «ізольована посткапілярна ЛГ» було запропоновано для гемодинамічного стану із срТЛА >20 мм рт. ст., ТЗЛА >15 мм рт. ст. та ЛСО <3 одиниці Вуда, тоді як «комбінована пре- й посткапілярна ЛГ» стала розглядатися при дотриманні трьох умов: срТЛА >20 мм рт. ст., ТЗЛА >15 мм рт. ст. та ЛСО ≥ 3 одиниці Вуда. Ба більше, останні дані показали, що ЛСО, ДГТ, ТПГ і легеневий артеріальний комплаєнс – ЛАК (розтягливість легеневих артерій) також пов'язані з виживаністю пацієнтів і захворюванням лівих відділів серця [23, 24]. Було роз'яснено розуміння ЛАК як показника, що описує здатність легеневих артерій змінювати свій об'єм у відповідь на зміну тиску в них, і вище значення комплаєнсу вказує на кращу здатність артерій розтягуватися, а отже, на легше, з меншим опором, «перекачування» крові серцем. Тому у визначенні ЛГ запропоновано враховувати ці гемодинамічні маркери для точнішого клініко-гемодинамічного прогнозу пацієнтів.

Сьомий WSPH за підтримки Асоціації з ЛГ (Pulmonary Hypertension Association – PHA), Європейської довідкової мережі з респіраторних захворювань (European Reference

Network on Respiratory Diseases – ERN-LUNG), ERS, Міжнародного товариства з трансплантації серця та легень (International Society for Heart and Lung Transplantation – ISHLT), PHA Europe, PHA Japan, PHA Korea, PHA Latin America, PHA UK, PHA USA та Франкомовного пневмологічного товариства (Société de Pneumologie de Langue Française – SPLF) відбувся в Барселоні, Іспанія (29 червня – 1 липня 2024 року).

Знаменно, що симпозиум 2024 року вперше розпочався з перспективи пацієнтів, показуючи важливість їхніх поглядів. Розглядалися результати сучасних досліджень з ЛГ. Обговорювалися розробки нових підходів до терапії, безпосередньо націленої на фактори ремоделювання легневих судин шляхом інгібування сигналізації активіну [10], й оновленого алгоритму лікування, заснованого на доказах, що оптимізує інструменти стратифікації ризику. Удосконалені підходи до лікування хронічної тромбоемболічної ЛГ підкреслили взаємодоповнюваність різних методів лікування, націлених на різні механізми хвороби. Широко обговорювалися трансплантація легень, технології з'єднання та підтримки, паліативна допомога, ведення вагітних з ЛГ й особливості надання педіатричної допомоги. Також розглядалися нові методи мультимодальної візуалізації та новітні технології, які дають змогу краще зрозуміти взаємодію правого шлуночка й легневих судин [25].

У 2025 році відбувся Всесвітній симпозиум з фармакології та фармацевтики ЛГ як проміжне оновлення WSPH, який традиційно проводиться щорічно. Зважаючи на стрімкий розвиток досліджень у галузі ЛГ, організатори вирішили, що важливо проводити ці конференції з оновлення результатів у період між основними заходами.

Професорка Валлері Мак-Лафлін (Vallerie McLaughlin) презентувала огляд 48 досліджень ЛАГ, проведених з 1990 року, що охоплюють чотири медичні протоколи, останній з яких нещодавно представив сотатерцепт. Вона обговорила еволюцію кінцевих точок випробувань і пояснила, як після симпозиуму в Дейна-Пойнті 2008 року було дано рекомендацію використовувати параметр у вигляді часу до клінічного погіршення (time to clinical worsening – TTCW) як кінцевої точки дослідження, оскільки не було виявлено прямого зв'язку між тестом із 6-хвилинною ходьбою та результатами. Це призвело до великого дослідження GRIPHON, у якому взяли участь понад 1100 осіб і яке тривало майже 1,5 року. У цьому дослідженні часові межі не було встановлено заздалегідь, оскільки вони залежали від того, коли в пацієнтів виникне клінічне погіршення. Нині ситуація дещо змінилася, і професорка Мак-Лафлін зазначила, що 2025 року типовою первинною кінцевою точкою в дослідженнях II фази є зміни в ЛСО, а прийнятними кінцевими точками III фази є результат тесту з 6-хвилинною ходьбою, TTCW або захворюваність і смертність. Нові кінцеві точки, як-от показники ризику та багатокомпонентне поліпшення, все ще потребують перевірки, тоді як вторинні кінцеві точки, як-от гемодинаміка, функція правого шлуночка та якість життя, залишаються актуальними.

Порядок денний конференції охоплював широкий спектр доповідей щодо нових терапевтичних засобів, як-от сотатерцепт та інших, які наразі проходять випробування, нових біомаркерів, діагностичних інструментів, хірургічних

утручань, інтервенційних процедур, економіки охорони здоров'я й нерівності в доступі до медичної допомоги в галузі громадського здоров'я, а також результатів, орієнтованих на пацієнта та якість його життя.

Доктор Девід Монтані (David Montani) розповів про клінічні наслідки генетичних досягнень у лікуванні ЛГ. Він почав з огляду генів, які нині відомі як такі, що схиляють до розвитку ЛАГ. Їх число, здається, постійно зростає, але мутації BMPR2 залишаються найпоширенішими. Сьогодні генетичне тестування особливо рекомендується пацієнтам з ідіопатичною ЛАГ. Також доктор Монтані зазначив, що ми можемо вчитися, спостерігаючи за здоровими людьми, які є носіями цих мутацій і в яких згодом розвивається ЛАГ. Це може допомогти дослідникам виявити фактори довкілля, вагітності або інші гормональні фактори, що провокують початок хвороби. У майбутньому науковці, можливо, зможуть виділити підгрупи пацієнтів з генними мутаціями, котрим може бути корисне профілактичне лікування. У своїй доповіді Д. Монтані обговорив ефективність сотатерцепту як у носіїв, так і в неносіїв мутацій BMPR2. На завершення він підкреслив, що генетичне тло може, зрештою, вплинути на ефективність і безпеку інноваційних методів лікування.

Докторка Атенаїс Буклі (Athénaïs Boucly) доповіла про роль біомаркерів у разі ЛГ. Вона поділила біомаркери на тканинні та циркулювальні й пояснила, що їх можна використовувати як діагностичні, прогностичні або терапевтичні маркери. А. Буклі зосередилася на циркулювальних біомаркерах і представила дослідження, що аналізує 208 різних білків, які, очевидно, відрізняються в здорових людей і пацієнтів з ЛАГ. Однак жоден з них наразі не використовується для діагностики ЛАГ. Галузь аналізу таких білків називається протеомікою. Такі підходи можуть допомогти ідентифікувати різні підгрупи ЛГ, як-от ЛАГ, ЛГ внаслідок захворювання лівих відділів серця, ЛГ внаслідок захворювання легень і хронічна тромбоемболічна ЛГ. Докторка також обговорила спроби прогнозування хвороби з використанням білкових профілів. У дослідженні 4000 різних білків шість було ідентифіковано як прогностичні маркери, не залежні від тесту з 6-хвилинною ходьбою та мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Утім, NT-proBNP залишається найнадійнішим прогностичним біомаркером на сьогодні та використовується для стратифікації ризику. Також багатонадійною є перспектива використання аналізу білка для прогнозування відповіді на терапію, хоча це ще проблематично.

Історичний розвиток визначення ЛГ протягом останніх п'яти десятиліть демонструє постійну еволюцію наукових поглядів, що ґрунтувалася на накопиченні клінічних даних, удосконаленні діагностичних технологій і поглибленні розуміння патофізіологічних механізмів хвороби.

Від первинного емпірично встановленого порогу срТЛА ≥ 25 мм рт. ст. на першій нараді BOO3 1973 року до науково обґрунтованого зниження до >20 мм рт. ст. на шостому WSPH 2018 року простежується чітка тенденція до точнішої діагностики та більш раннього виявлення хвороби. Важливим етапом стало встановлення додаткових гемодинамічних критеріїв, зокрема ЛСО, що дало змогу точніше диференціювати різні форми ЛГ.

Еволюція класифікації від простого поділу на первинну та вторинну ЛГ до складної багатокомпонентної системи з урахуванням прекапілярних і посткапілярних механізмів відображає зростання клінічного розуміння гетерогенності цієї хвороби. Запровадження таких понять, як ТПГ, ДГТ та ЛАК, значно розширило можливості прогностичної стратифікації пацієнтів.

Сучасні дослідження в галузі генетики, протеоміки та персоналізованої медицини відкривають нові перспективи для раннього виявлення, прогнозування перебігу й індивідуалізації терапевтичних підходів. Розвиток інноваційних методів лікування, як-от сотатерцепт, і вдосконалення

наявних терапевтичних алгоритмів підкреслюють важливість точної діагностики та своєчасного початку лікування.

Незважаючи на значний прогрес, залишаються невирішеними питання доступності сучасних методів діагностики та лікування для пацієнтів у всьому світі, що потребує подальших зусиль медичної спільноти для забезпечення рівного доступу до якісної медичної допомоги. Майбутній розвиток галузі має бути спрямований на створення ліків, які змінюють перебіг хвороби, та впровадження персоналізованих підходів до лікування на підставі генетичного профілю й біомаркерів пацієнта.

Література/References

1. WHO Expert Committee on Chronic Cor Pulmonale & World Health Organization. Chronic cor pulmonale: report of an Expert Committee [meeting held in Geneva from 10 to 15 October 1960]. Geneva, WHO, 1961.
2. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S., et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2019; 53: 1801913. DOI: 10.1183/13993003.01913-2018.
3. Hatano S., Strasser T. Primary pulmonary hypertension: report on a WHO meeting, Geneva, 15-17 October 1973. Geneva, WHO, 1975.
4. Rich S. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension 1998, Evian, France, September 6-10. Geneva, WHO, 1998.
5. Barst R.J., McGoon M., Torbicki A., et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43: 40S-47S. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.02.032.
6. Semen Kh.O. Osoblyvosti diahnozyky lehenevoi arterialnoi hipertenzii. *Medytsyna transportu.* 2015; 2: 72-80.
7. Kovacs G., Olschewski H. The definition of pulmonary hypertension: history, practical implications and current controversies. *Breathe.* 2021; 17 (3): 210076. DOI: 10.1183/20734735.0076-2021.
8. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B., et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in collaboration with the American College of Chest Physicians; American Thoracic Society, Inc.; and the Pulmonary Hypertension Association. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 53: 1573-1619. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
9. Kovacs G., Herve P., Barbera J.A., et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur. Respir. J.* 2017; 50: 1700578. DOI: 10.1183/13993003.00578-2017.
10. Kovacs G., Berghold A., Scheidl S., et al. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 888-894. DOI: 10.1183/09031936.00145608.
11. Galie N., Hoeper M.M., Humbert M., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 1219-1263. DOI: 10.1183/09031936.00139009.
12. Badesch D.B., Champion H.C., Sanchez M.A., et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54: S55-S66. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.011.
13. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R., et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2013; 62: D42-D50. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
14. Harvey R.M., Enson Y., Ferrer M.I. A reconsideration of the origins of pulmonary hypertension. *Chest.* 1971; 59: 82-94. DOI: 10.1378/chest.59.1.82.

15. Naeije R., Vachiery J.L., Yerly P., et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 217-223. DOI: 10.1183/09031936.00074312.
16. Gerges C., Gerges M., Lang M.B., et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in 'out-of-proportion' pulmonary hypertension. *Chest.* 2013; 143: 758-766. DOI: 10.1378/chest.12-1653.
17. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L., 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: 903-975. DOI: 10.1183/13993003.01032-2015.
18. Rapp A.H., Lange R.A., Cigarroa J.E., et al. Relation of pulmonary arterial diastolic and mean pulmonary arterial wedge pressures in patients with and without pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.* 2001; 88: 823-824. DOI: 10.1016/S0002-9149(01)01864-1.
19. Chatterjee N.A., Lewis G.D. Characterization of pulmonary hypertension in heart failure using the diastolic pressure gradient: limitations of a solitary measurement. *JACC Heart Fail.* 2015; 3: 17-21. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.09.002.
20. Maron B.A., Hess E., Maddox T.M., et al. Association of borderline pulmonary hypertension with mortality and hospitalization in a large patient cohort: insights from the veterans affairs clinical assessment, reporting, and tracking program. *Circulation.* 2016; 133: 1240-1248. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020207.
21. Douschan P., Kovacs G., Avian A., et al. Mild elevation of pulmonary arterial pressure as a predictor of mortality. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 197: 509-516. DOI: 10.1164/rccm.201706-1215OC.
22. Valerio C.J., Schreiber B.E., Handler C.E., et al. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1074-1084. DOI: 10.1002/art.37838.
23. Caravita S., Dewachter C., Soranna D., et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2018; 51: 1702427. DOI: 10.1183/13993003.02427-2018.
24. Vanderpool R.R., Saul M., Nouraei M., et al. Association between hemodynamic markers of pulmonary hypertension and outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA Cardiol.* 2018; 3: 298-306. DOI: 10.1001/jamacardio.2018.0128.
25. Humbert M., Galie N., Rubin L.J. The Seventh World Symposium on Pulmonary Hypertension: our journey to Barcelona European Respiratory Journal. 2024; 2401222. DOI: 10.1183/13993003.01222-2024.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Ходош Едуард Михайлович

Професор кафедри інфекційних хвороб, дитячих інфекційних хвороб, паразитології, фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету; завідувач пульмонологічного відділення № 1 Комунального недержавного підприємства «Міська клінічна лікарня № 13» Харківської міської ради.
Канд. мед. наук.
137, просп. Аерокосмічний, м. Харків, 61124, Україна.
ORCID id: orcid.org/0000-0003-0572-4932

Яковенко Олег Костянтинович

Завідувач кафедри внутрішньої та сімейної медицини медичного факультету Волинського національного університету ім. Лесі Українки.
Д-р мед. наук.
13, просп. Волі, м. Луцьк, 43025, Україна.
ORCID id: orcid.org/0000-0002-9865-4314

Кожин Михайло Іванович

Професор кафедри внутрішньої медицини № 2, клінічної імунології та алергології ім. Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету.
Канд. мед. наук.
4, просп. Науки, м. Харків, 61022, Україна.
ORCID id: orcid.org/0000-0002-8359-8890

Khodosh Eduard Mykhailovych

Professor of the Department of Infectious Diseases, Pediatric Infectious Diseases, Parasitology, Phthisiology and Pulmonology, Kharkiv National Medical University; Head of the Pulmonology Department No. 1 of the Municipal Non-Profit Enterprise "City Clinical Hospital No. 13" of the Kharkiv City Council.
PhD in Medicine.
137, Aerokosmichnyi ave., Kharkiv, 61124, Ukraine.
ORCID id: orcid.org/0000-0003-0572-4932

Yakovenko Oleg Kostiantynovych

Head of the Department of Internal and Family Medicine, Faculty of Medicine, Lesya Ukrainka Volyn National University.
MD.
13, Voli ave., Lutsk, 43025, Ukraine.
ORCID id: orcid.org/0000-0002-9865-4314

Kozhyn Mykhailo Ivanovych

Professor of the L.T. Mala Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergy, Kharkiv National Medical University.
PhD in Medicine.
4, Nauky ave., Kharkiv, 61022, Ukraine.
ORCID id: orcid.org/0000-0002-8359-8890

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Ходош Едуард Михайлович

137, просп. Аерокосмічний, м. Харків, 61124, Україна.
Тел.: +380 (67) 254-88-55.
E-mail: gen.khodosh@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-8-2025-4-49-54