

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ВОЕННО-МЕДИЦИНСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА ВОЕННО-ПОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

А. А. КОРОЛЕВА, Ю. Л. ЖУРАВКОВ

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Методические рекомендации



Минск БГМУ 2011

УДК 616.24-008.331.1 (075.8)
ББК 54.12 я73
К68

Рекомендовано Научно-методическим советом университета в качестве
методических рекомендаций 27.04.2011 г., протокол № 8

Рецензенты: доц., канд. мед. наук В. К. Кошелев; д-р мед. наук, доц.
А. С. Рудой

Королева, А. А.

К68 Легочная гипертензия : метод. рекомендации / А. А. Королева, Ю. Л. Журавков. –
Минск : БГМУ, 2011. – 30 с.

ISBN 978-985-528-409-4.

Освещены современные подходы к диагностике, лечению и профилактике легочной гипертензии. Методические рекомендации основаны на решениях ACC/AHA и ESC 2009 года.

Предназначены для студентов 4-6-го курсов военно-медицинского факультета.

УДК 616.24-008.331.1 (075.8)
ББК 54.12 я73

ISBN 978-985-528-409-4

© Оформление. Белорусский государственный
медицинский университет, 2011

Список сокращений

ACC (American College of Cardiology) — Американское общество кардиологов

AHA (American Heart Association) — Американская ассоциация сердца

BNP — мозговой натрийуретический пептид

ESC (European Society of Cardiology) — Европейское общество кардиологов

NYHA — Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация

proBNP — предшественник мозгового натрийуретического пептида

ДЗЛА — давление заклинивания в легочной артерии;

ИЛАГ — идиопатическая легочная артериальная гипертензия

ЛАГ — легочная артериальная гипертензия

ЛГ — легочная гипертензия

МНО — международное нормализованное отношение

ПЖ — правый желудочек

СВ — сердечный выброс

СЗСТ — системные заболевания соединительной ткани

СИ — сердечный индекс

сДЛА — систолическое давление в легочной артерии

ДЛА — давление в легочной артерии

фк — функциональный класс

ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) — тяжелое, достаточно распространенное состояние, место которого в кардиологии зачастую недооценивают, так как истинные заболеваемость и смертность от этой патологии в настоящее время неизвестны. По данным Французского регистра, распространенность ЛГ около 15 на 1 млн человек. Только в США количество больных ЛГ оценивается примерно в 100 тыс. человек [1].

В 2008 г. на 4-м Всемирном симпозиуме по ЛГ, который состоялся в г. Дана-Пойнт (Калифорния, США), эксперты из разных стран проанализировали результаты исследований по данной проблеме и существенно пересмотрели взгляды на эту патологию, утвердили единую классификацию и предложили достаточно четкие алгоритмы диагностики и лечения. Это привело к обновлению рекомендаций по ЛГ в апреле 2009 г. ACC и АНА, а в сентябре 2009 г. — ESC.

Определение и классификация легочной гипертензии

Легочная гипертензия (ЛГ) — это синдром, при котором происходит постепенное повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности и смерти пациентов.

Главный диагностический критерий ЛГ, согласно рекомендациям ESC и ACC/AHA — среднее давление в легочной артерии на уровне ≥ 25 мм рт. ст. в покое [1,2]. При этом эксперты предостерегают, что такой критерий, как повышение среднего ДЛА до уровня > 30 мм рт. ст. при нагрузке, не должен использоваться в клинической практике для диагностики ЛГ (как это было ранее), поскольку, согласно литературным данным, даже у здоровых людей при физической нагрузке может быть гораздо более высокое давление в легочной артерии. Нормальное давление в легочной артерии составляет 14 ± 3 мм рт. ст. в покое, верхняя его граница в норме не превышает 20 мм рт. ст. Клиническое значение повышения ДЛА в рамках 21–24 мм рт. ст. в настоящее время не определено, этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Классификация ЛГ ESC в целом аналогична классификации ACC/AHA. Эксперты рекомендуют ориентироваться на классификацию ЛГ, предложенную ВОЗ в 1998 г. и пересмотренную в 2004 г. Согласно этой классификации, выделяют 5 групп ЛГ:

1 группа — легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

1. Идиопатическая легочная гипертензия.
2. Семейная легочная гипертензия:
 - BMPR2;
 - ALK-1;
 - неизвестная.
3. Индуцированная лекарственными или токсическими воздействиями.
4. Легочная гипертензия, ассоциированная:
 - с системными заболеваниями соединительной ткани;
 - ВИЧ;
 - портальной гипертензией;
 - врожденными пороками сердца, обуславливающими шунтирование крови из большого круга кровообращения в малый;
 - шистосомозом;
 - хронической гемолитической анемией;
 - персистирующей легочной гипертензией новорожденных.

Легочная артериальная гипертензия со значительным вовлечением вен или капилляров:

- легочная веноокклюзивная болезнь;
- легочный капиллярный гемангиоматоз.

II группа — ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца.

1. Систолическая дисфункция.
2. Диастолическая дисфункция.
3. Поражение клапанного аппарата.

III группа — ЛГ, ассоциированная с патологией легких и/или гипоксемией.

1. С ХОБЛ.
2. С интерстициальными заболеваниями легких.
3. С другими заболеваниями легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями.
4. С обструктивным апноэ во сне.
5. С альвеолярной гиповентиляцией.
6. С хроническими патологическими состояниями в условиях высокогорных восхождений (высокогорная легочная гипертензия).
7. С пороками развития легких.

IV группа — хроническая тромбоэмболическая ЛГ.

V группа — ЛГ, обусловленная неизвестными и/или множественными причинами.

1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия.
2. системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты.
3. Метаболические заболевания: патология щитовидной железы, заболевания, связанные с нарушением обмена гликогена.
4. Другие: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастенит, хроническая почечная недостаточность на стадии гемодиализа, саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфоангиоматоз, компрессия легочных сосудов при аденопатии, опухоли, фиброзирующем медиастините.

Таким образом, ЛГ является патофизиологическим и гемодинамическим состоянием, а не клиническим диагнозом. В качестве клинического диагноза можно рассматривать только ее особую форму — ЛАГ, остальные группы ЛГ являются вторичными состояниями при различных заболеваниях и патологических нарушениях.

В табл. 1 приведены гемодинамические варианты ЛГ.

Гемодинамические варианты легочной гипертензии

Варианты	Показатели	Клинические группы*
ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм. рт. ст.	Все группы
Прекапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. СВ в норме или снижен	ЛАГ; ЛГ, ассоциированная с патологией легких; хроническая тромбоэмболическая ЛГ; ЛГ с неизвестными или множественными причинами
Посткапиллярная ЛГ	Среднее ДЛА ≥ 25 мм рт. ст. ДЗЛА > 15 мм рт. ст. СВ в норме или снижен	ЛГ, ассоциированная с патологией левых отделов сердца

* клинические группы представлены в классификации ЛГ.

Этиология и патогенез

ЛГ — это состояние, которое может быть следствием целого ряда заболеваний (см. классификацию), а в ряде случаев ее установить невозможно (идиопатическая).

Как правило, очень сложно обнаружить единственную причину развития ЛГ. Эта патология чаще развивается на фоне различных нарушений, каждое из которых вносит свой вклад в проблему нарушенной гемодинамики в легких и правой половине сердца. В итоге к формированию ЛГ имеют отношение множественные механизмы, реализующиеся на самых разных уровнях — от генетического и молекулярного до системного. В этом отношении ЛГ можно сравнить с атеросклерозом из-за большого количества возможных причин, факторов риска и патогенетических механизмов.

Фактором риска для ЛГ является любой фактор, состояние, потенциально предрасполагающие или способствующие развитию заболевания. Факторы риска включают лекарства и химические вещества (аминорек, фенфлюрамин, дексфенфлюрамин, токсичное рапсовое масло, амфетамины, L-триптофан, кокаин, химиотерапевтические препараты), заболевания (ВИЧ, портальная гипертензия/болезни печени, заболевания соединительной ткани, врожденные шунты между системными и легочными сосудами) и фенотипы (возраст, пол).

Одной из известных первичных причин ЛГ является мутация генов BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor 2) и активин-рецептороподобной киназы 1 (ALK-1). Этот вариант ЛГ называется «семейная ЛГ» и встречается менее чем в 10 % всех случаев. Характерно аутосомно-доминантное наследование с неполной пенетрантностью гена. Однако до-

казано, что существуют также аутосомно-рецессивные формы наследования ЛГ, при этом выделены негенетические причины ЛГ. Кроме того, высокая частота идиопатической ЛГ, когда причину установить невозможно, дает основание предположить, что для развития заболевания требуются дополнительные триггеры.

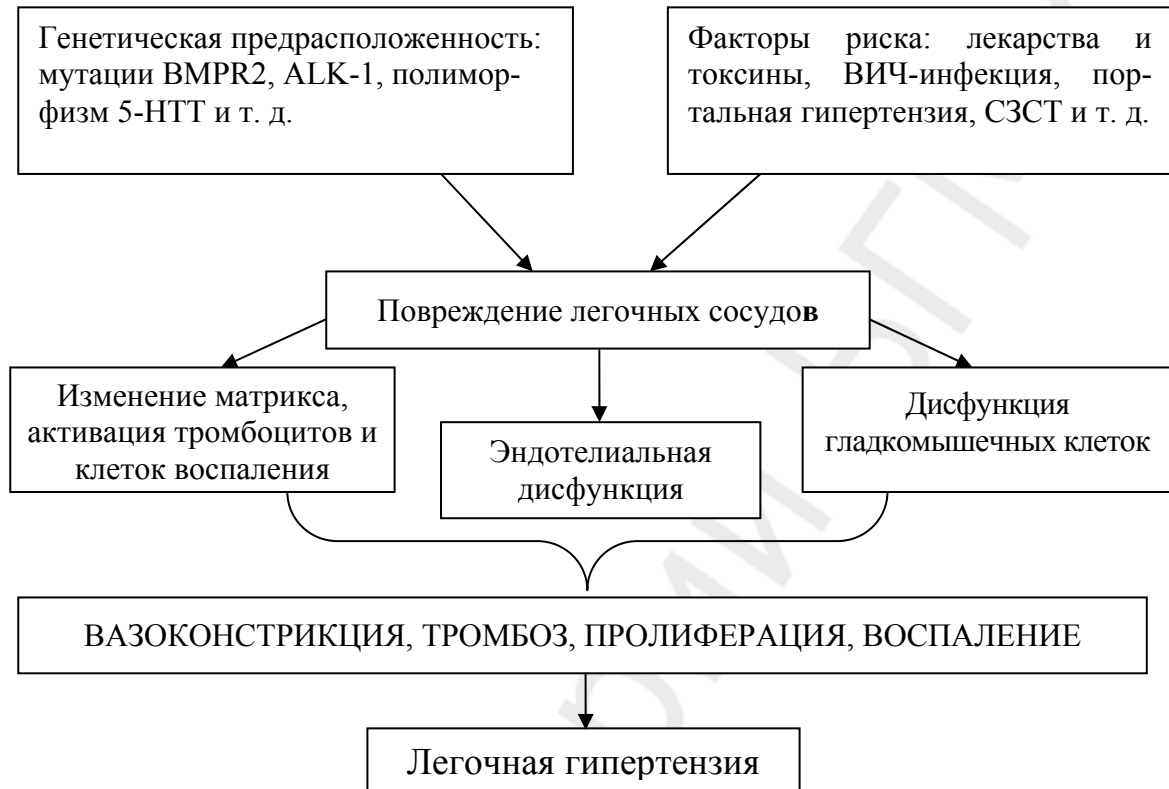


Рис. 1. Патогенез ЛАГ

У пациентов II группы (легочная гипертензия, ассоциированная с патологией левых отделов сердца) не было выявлено никаких специфических генетических нарушений, даже если конституциональные факторы оказывали влияние на развитие ЛГ. ЛГ развивается примерно у 60 % больных с тяжелой систолической дисфункцией левого желудочка и у 70 % больных с изолированной диастолической дисфункцией левого желудочка. У пациентов с клапанными пороками левых отделов сердца частота выявления ЛГ возрастает с увеличением тяжести порока (практически у всех больных с тяжелой симптомной митральной недостаточностью и до 65 % больных с тяжелым симптомным аортальным стенозом).

В одном исследовании было показано, что полиморфизм гена серотонина обуславливает развитие тяжелой ЛГ у больных с гипоксемией и ХОБЛ.

К ЛГ приводит поражение преимущественно легочных артерий малого калибра так называемых резистентных сосудов, которые в наибольшей степени причастны к регулированию тока крови через легкие и, соот-

ветственно, определяющих уровень давления в легочных сосудах в целом. Не зависимо от этиологии у большинства пациентов причиной увеличения давления в малом круге кровообращения является ремоделирование сосудистой стенки, включая гиперплазию интимы, гипертрофию меди и мышечного слоя стенки, нарушения механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, тромбоз *in situ*.

Важным звеном патогенеза ЛГ является эндотелиальная дисфункция, обуславливающая нарушение синтеза простагландинов и простациклинов, а также избыток тромбоксанов и эндотелина-1. Многие из этих нарушений повышают сосудистый тонус и способствуют ремоделированию сосудов. Это приводит к вазоконстрикции, ухудшению кровотока в легочных сосудах и увеличению легочного сосудистого сопротивления.

Повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения отражается на функции правых отделов сердца. Постепенное увеличение нагрузки на ПЖ приводит к его гипертрофии и дилатации, истончению и ремоделированию его стенок, впоследствии — к правожелудочковой сердечной недостаточности.

Перегрузка мышечных клеток легочных артерий кальцием также приводит к избыточной вазоконстрикции.

Схематично патогенез ЛАГ представлен на рис. 1.

ЛАГ является гетерогенным заболеванием, что обуславливает вариабельность клинической картины и гемодинамических нарушений. Хотя многие патобиологические механизмы развития заболевания были идентифицированы, точные взаимодействия между ними в иницировании и прогрессировании патологического процесса на сегодня неизвестны.

Диагностика легочной гипертензии

Клиническая диагностика

Она традиционно представляет собой последовательное исключение других возможных причин соответствующей клинической симптоматики. Симптомы, по которым можно предположить наличие ЛГ, неспецифические: слабость, усталость, одышка, боли в грудной клетке, синкопе, отеки нижних конечностей и сердцебиение. На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно, тем не менее, одышка при физической нагрузке является наиболее частым признаком начала заболевания. Она инспираторного характера различной степени выраженности: от минимальной, возникающей лишь при значительной физической нагрузке, до имеющей место даже в покое. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно нет. Боли в грудной клетке обычно носят неопределенный характер: они давящие, ноющие, ко-

лющие, сжимающие; без четкого начала; продолжительностью от нескольких минут до суток. Усиливаются при физической нагрузке, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У некоторых пациентов с ЛГ наблюдаются типичные приступы стенокардии: интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ИБС. Более чем у половины больных ЛГ отмечаются головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков около 2–5 минут, иногда — 20–25 минут. Большинство больных жалуется на сердцебиения и перебои в работе сердца, при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще наблюдается синусовая тахикардия. На кашель жалуется $\frac{1}{3}$ больных ЛГ. По-видимому, он связан с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах. Кровохарканье (< 10% больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней. Это связано как с тромбозом в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

При осмотре можно выявить акроцианоз, цианоз кожных покровов и видимых слизистых оболочек, набухание вен шеи, эпигастральную пульсацию, асцит, увеличение печени, отеки нижних конечностей, изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол». У больных с системной склеродермией можно обнаружить телеангиэктазии, дигитальные язвы и склеродактилию, а при заболеваниях печени — сосудистые звездочки, атрофию яичек и пальмарную эритему.

При аускультации с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ: систолический шум при относительной трикуспидальной недостаточности, диастолический шум при относительной недостаточности клапана легочной артерии, хрипы в легких.

Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения из-за поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы поражения соединительной ткани указывают на связь ЛГ с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, нарушения (остановки) дыхания во время сна требуют полисомнографического исследования. Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции ПЖ, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физической нагрузке.

Анамнез. Учитывая возможный семейный генез ЛГ необходимо исключить наличие характерной клинической симптоматики у родственни-

ков больного. Необходимо расспрашивать пациентов о возможных факторах риска ЛГ: применение лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло); химиотерапия (циклофосфан); системные заболевания соединительной ткани, портальная гипертензия, ВИЧ-инфекция, врожденные пороки сердца со сбросом крови слева направо, венозные тромбозы.

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

На ЭКГ могут быть выявлены признаки гипертрофии ПЖ, дилатации правых предсердия и желудочка. Гипертрофия ПЖ выявляется на ЭКГ у 87 % больных, а отклонение электрической оси сердца вправо — у 79 % больных с ИЛАГ. Однако ЭКГ недостаточно чувствительный (55 %) и специфичный (70 %) метод исследования для того, чтобы быть скрининговым методом для диагностики ЛГ. Нормальная ЭКГ не исключает наличия тяжелой ЛГ.

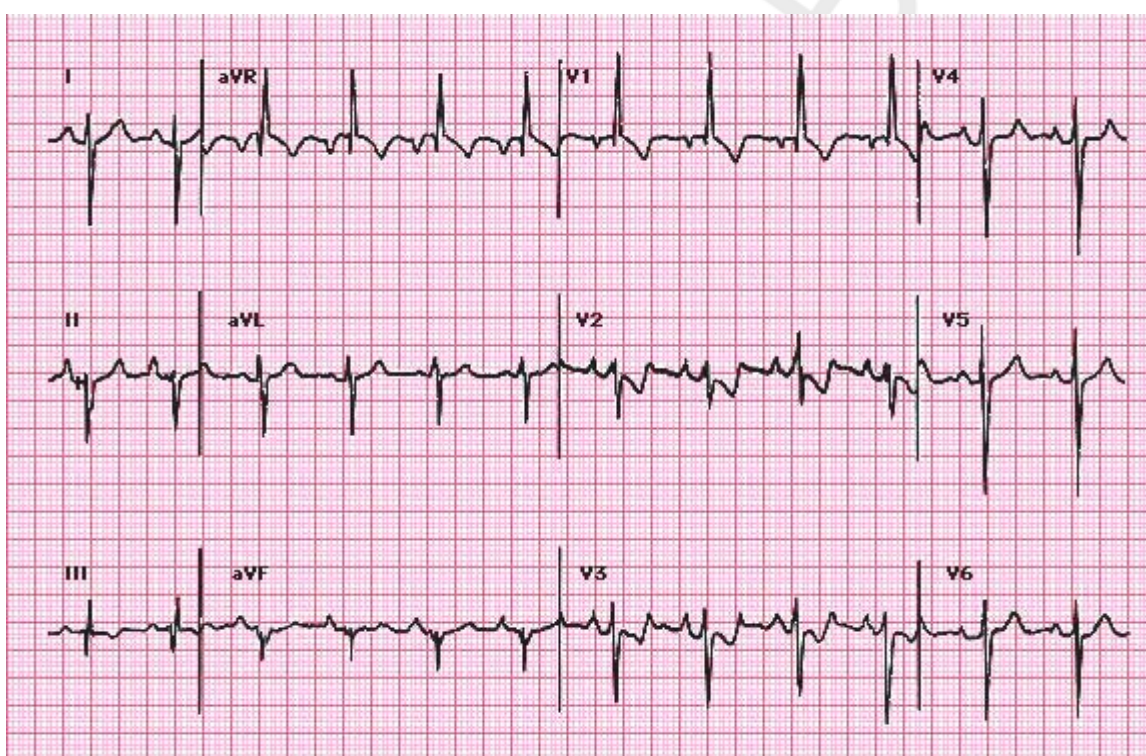


Рис. 2. ЭКГ больного ЛГ

Рентгенография органов грудной клетки. У 90 % больных с ИЛАГ в момент постановки диагноза есть изменения на рентгенограмме органов грудной клетки: расширение легочной артерии, которая при контрастировании «теряет» периферические ветви, увеличение правых предсердия и желудочка (рис. 3). Рентгенография органов грудной клетки позволяет достаточно надежно исключить связанные с ЛГ тяжелые заболевания легких и легочную венозную гипертензию, обусловленную патологией левых отделов сердца. Однако нормальная рентгенограмма органов грудной клетки не исключает наличия ЛГ.

Таким образом, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ позволяют обнаружить увеличение размеров сердца (особенно правых отделов), иногда заметны изменения сосудистого рисунка легких (расширенные и акцентированные крупные легочные сосуды, гиповаскуляризация в периферических отделах легких), типичны признаки гипертрофии и перегрузки ПЖ, дилатации правого предсердия, отклонение электрической оси сердца вправо, инверсия зубца Т в правых грудных отведениях. Но во многих случаях все эти изменения накладываются на другие, связанные с первичным заболеванием.

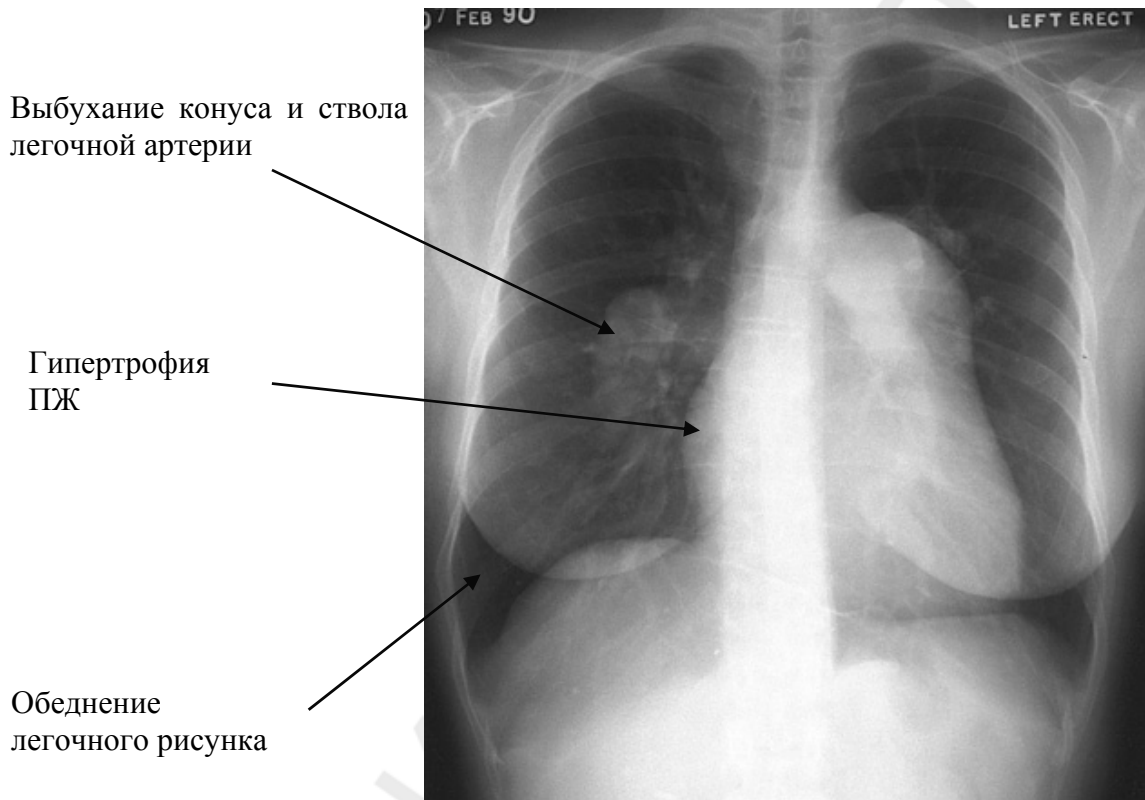


Рис. 3. Рентгенография органов грудной клетки больного ЛГ

Легочные функциональные тесты и газовый анализ артериальной крови. Они помогут оценить вклад лежащих в основе ЛГ заболеваний дыхательных путей или легочной паренхимы. У больных с ЛАГ обычно снижена диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DL_{CO}) (обычно в пределах 40–80 % от должных) и незначительно или умеренно уменьшены легочные объемы. Также можно обнаружить обструкцию дистальных дыхательных путей. В результате альвеолярной гипервентиляции напряжение кислорода в артериальной крови (PaO_2) может слегка снижаться или оставаться нормальным, а напряжение углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) снижается. ХОБЛ как причина гипоксической ЛГ диагностируется на основании выявления необратимой бронхиальной обструкции при измерении объема форсированного выдоха за

1-ю секунду. У таких больных наряду с ограничением воздушного потока и увеличением остаточного объема часто нормальное или повышенное $PaCO_2$, снижено DL_{CO} . КТ высокого разрешения позволяет диагностировать тяжелую эмфизему и интерстициальные заболевания легких. На наличие последнего может указывать снижение легочных объемов при одновременном снижении DL_{CO} . При подозрении на обструктивное апноэ/гипопноэ во сне проводится скрининговая оксиметрия и полисомнография в течение ночи.

Ключевыми для постановки диагноза «легочная гипертензия» являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в легочной артерии. Ориентировочно это можно сделать с помощью доплер-эхокардиографии (Д-ЭхоКГ).

Трансторакальная эхокардиография — хороший неинвазивный скрининговый метод оценки гемодинамики правых отделов сердца и установления возможных причин ЛГ. Измерение давления в легочной артерии основано на оценке пиковой скорости потока систолической регургитации на уровне трехстворчатого клапана. С помощью упрощенного уравнения Бернулли описывается взаимосвязь скорости потока трикуспидальной регургитации v и пикового градиента давления трикуспидальной регургитации, которая равна 4-кратному произведению скорости потока трикуспидальной регургитации в квадрате. При отсутствии обструкции выходного отдела ПЖ систолическое давление эквивалентно систолическому давлению в правом желудочке (сДПЖ). Последний показатель рассчитывается при измерении скорости потока систолической регургитации на уровне трехстворчатого клапана v и давления в правом предсердии (ДПП) по формуле:

$$\text{сДПЖ} = 4v^2 + \text{ДПП}.$$

ДПП рассчитывается по диаметру и дыхательной вариабельности нижней полой вены, а также используется стандартизованная величина 5 или 10 мм рт. ст. Теоретически рассчитать среднее ДЛА возможно с использованием следующей формулы:

$$\text{ср. ДЛА} = 0,61 \cdot \text{сДЛА} + 2 \text{ мм рт. ст.}$$

В большинстве исследований получена выраженная корреляция (0,57–0,93) между величинами сДЛА, измеренными при Д-ЭхоКГ и при катетеризации правых отделов сердца. Но у некоторых больных оценка сДЛА с помощью Д-ЭхоКГ может быть неточной. Использование упрощенного уравнения Бернулли у больных с тяжелой трикуспидальной регургитацией может привести к недооценке уровня сДЛА. С другой стороны, часто встречается переоценка уровня сДЛА > 10 мм рт. ст. Поэтому для скрининговой оценки среднего ДЛА нельзя применять Д-ЭхоКГ больным с умеренной бессимптомной ЛГ.

Дополнительно для диагностики ЛГ используется сравнение скорости потока трикуспидальной регургитации со значениями, выявленными у здоровых пациентов. В идеальном случае необходимо учитывать влияние возраста, пола и массы тела.

Для минимизации ложноположительных результатов при Д-ЭхоКГ важно определить специфические показатели, подтверждающие ЛГ, в том числе размеры и функции правого и левого желудочков, изменения трикуспидального, митрального клапанов и клапана легочной артерии, фракции выброса ПЖ и параметры наполнения левого желудочка, размеры нижней полой вены и перикардальный выпот.

В соответствии с рекомендациями ESC ЭхоКГ применима при скорости потока трикуспидальной регургитации $> 3,4$ м/с, сДЛА > 50 мм рт. ст. с/без дополнительных эхокардиографических изменений (IV); при скорости потока трикуспидальной регургитации $2,9-3,4$ м/с, сДЛА $37-50$ мм рт. ст. с/без дополнительных эхокардиографических изменений (IIa C); при скорости потока трикуспидальной регургитации $\leq 2,8$ м/с, сДЛА ≤ 36 мм рт. ст. но с дополнительными эхокардиографическими изменениями, указывающими на ЛГ (IIa C).

Вентиляционно-перфузионное (V/Q) сканирование легких. При ЛАГ результаты V/Q сканирования могут быть без отклонений. Однако это исследование может выявить маленькие периферические несегментарные дефекты перфузии. Эти участки нормально вентилируются, следовательно, соотношение V/Q будет изменено. V/Q сканирование легких — способ диагностики хронической тромбоэмболической легочной гипертензии.

КТ высокого разрешения, спиральная КТ с контрастированием и ангиопульмонография. КТ высокого разрешения позволяет детально оценить состояние легочной паренхимы и облегчает диагностику интерстициальных заболеваний легких и эмфиземы. Интерстициальные признаки, сходные с теми, что встречаются при левожелудочковой недостаточности (диффузные центральные затемнения по типу «матового стекла» и утолщение междольковых перегородок) позволяют заподозрить легочную веноокклюзивную болезнь. Дополнительными признаками являются лимфоаденопатия, плевральные затемнения и выпот. Диффузное двустороннее утолщение междольковых перегородок и маленькие центрилобулярные округлые затемнения с нечетким контуром дают основание предположить легочный капиллярный гемангиоматоз.

Спиральная КТ легких с контрастным усилением показана больным с ЛГ, у которых V/Q сцинтиграфия легких выявила сегментарные или субсегментарные дефекты перфузии при нормальной вентиляции, т. е. получено изменение V/Q соотношения. Это может быть свидетельством хронической тромбоэмболии легких. КТ-признаками хронической тромбоэм-

болической болезни являются полная окклюзия легочных артерий, дефекты наполнения после тромбов, реканализация и стенозы или сетчатость. Традиционная ангиография легких по-прежнему необходима в диагностике хронической тромбоэмболической ЛГ для более тщательного выявления больных, которым показана эндартериоэктомия, или дистальной обструкции.

В последнее время возросла частота применения МРТ для оценки патологических и функциональных изменений как сердечной, так и легочной циркуляции. МРТ позволяет оценить размеры, морфологию и функцию ПЖ, такие показатели гемодинамики, как ударный объем, СВ, растяжимость правого предсердия и массу миокарда ПЖ. Снижение ударного объема, увеличение конечно-диастолического объема ПЖ и снижение конечно-диастолического объема левого желудочка указывают на неблагоприятный прогноз. Среди этой триады прогностических симптомов увеличение конечно-диастолического объема ПЖ является самым надежным маркером правожелудочковой недостаточности.

Исследование крови и иммунология. Всем больным необходимо выполнение общего и биохимического анализов крови и исследование функции щитовидной железы. Для выявления СЗСТ, ВИЧ и гепатита используются серологические тесты. Около 40 % больных с ИЛАГ имеют положительный, обычно низкий титр антинуклеарных антител ($< 1 : 80$). В связи с высокой встечаемостью ЛГ у больных с системным склерозом необходимо исключение этого заболевания. Следует также выполнить скрининговое обследование на тромбофилию, включающее антифосфолипидные антитела, волчаночный антикоагулянт и антитела к кардиолипину. Все больные должны быть обследованы на ВИЧ. Если результаты вышеперечисленных исследований отрицательные, необходимо исследовать функцию щитовидной железы.

УЗИ органов брюшной полости. При УЗИ органов брюшной полости можно подтвердить или исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию. Использование цветного доплера также помогает отличить пассивную портальную гипертензию в результате правожелудочковой недостаточности от портальной гипертензии, вызванной повышением транспеченочного венозного градиента на фоне цирроза печени.

Катетеризация правых отделов сердца и тест на вазореактивность. Наиболее точным методом («золотым» стандартом диагностики ЛГ) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации. Она используется для подтверждения диагноза ЛАГ, оценки тяжести гемодинамических изменений и исследования реактивности сосудов малого круга кровообращения. При этом всегда следует оценивать следующие параметры: ДЛА (систолическое, диастолическое и среднее), давление в правом предсердии, ДЗЛА, СВ (путем термодилуции

или методом Фика в случаях системно-легочных шунтов), кровяное давление, легочное и системное сосудистое сопротивление, сатурация кислорода артериальной и смешанной венозной крови (сатурация в верхней полой вене в случаях системно-легочных шунтов).

У пациентов с идиопатической ЛГ следует выполнять также острый вазореактивный тест, используя вазодилататоры короткого действия: эппростенол в/в, аденозин в/в, оксид азота ингаляционно (дозы и схемы введения приведены в табл. 2).

Таблица 2

Препараты для проведения острого вазореактивного теста

Препарат	Способ введения	Период полувыведения	Начальная-максимальная дозы	Время введения, мин
Epoprostenol	Внутривенный	3 мин	2–12 нг/кг/мин	10
Adenosine	Внутривенный	5–10 с	50–350 мг/кг/мин	2
Nitric oxide	Ингаляционный	15–30 с	10–20 р. р. м.	5

Проведение острого вазореактивного теста необходимо для определения показаний к назначению блокаторов кальциевых каналов. Пациенты с ИЛАГ, которые демонстрируют хороший ответ на действие вазодилататоров (снижение среднего ДЛА на 10–40 мм рт. ст. с одновременным повышением или, по крайней мере, отсутствием снижения СВ), могут рассматриваться как кандидаты для длительной терапии пероральными блокаторами кальциевых каналов. Острый вазореактивный тест может выполняться только при отсутствии недостаточности правых отделов сердца или гемодинамической нестабильности. Его проведение может быть опасным также в случае значительно повышенного давления наполнения левых камер сердца.

На рис. 4 представлен диагностический алгоритм у больных ЛГ. В первую очередь рекомендуется идентифицировать наиболее частые причины ЛГ (группа 2 — поражение левых отделов сердца и группа 3 — заболевания легких), затем исключаются заболевания 4-й группы (хроническая тромбоэмболическая ЛГ). На конечном этапе проводится дифференциальная диагностика заболеваний, относящихся к 1-й и 5-й группам (ЛАГ и ЛГ, обусловленная неизвестными или смешанными причинами).

Для уточнения диагноза, мониторинга динамики заболевания и оценки эффективности терапии регулярно проводятся функциональные тесты (тест 6-минутной ходьбы (6МТ), тредмил-тест, кардиопульмональный нагрузочный тест (КПНТ)).

6МТ является недорогим и технически простым методом. Он прогнозирует выживаемость при ЛГ и отрицательно коррелирует с оценкой функционального статуса по NYHA. При 6МТ обычно используют шкалу Борга, которая определяет субъективную степень тяжести одышки на фоне физической нагрузки.

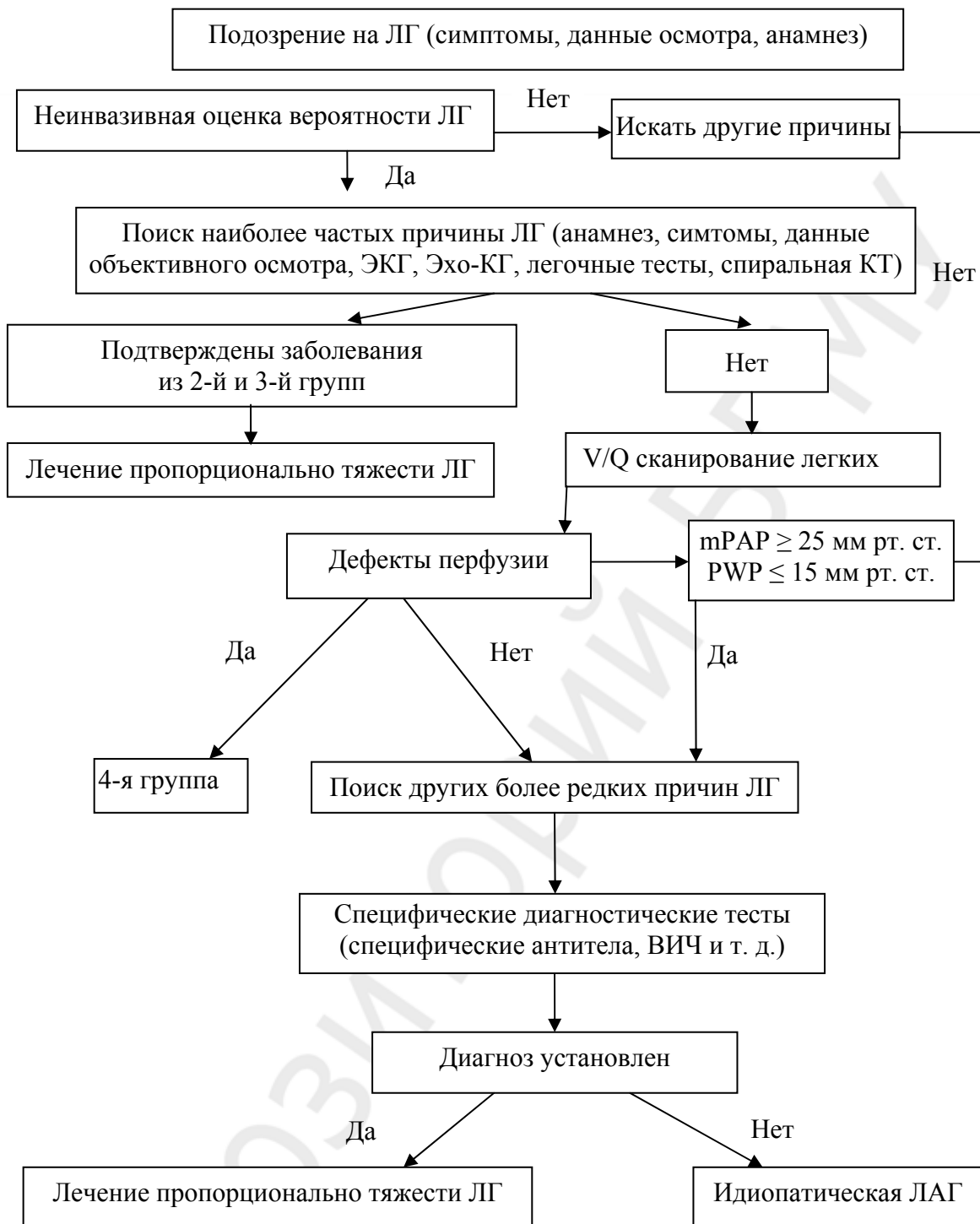


Рис. 4. Диагностический алгоритм при ЛГ

КПНТ позволяет измерять показатели вентиляции и газообмена во время физической нагрузки, что дает дополнительную патофизиологическую информацию помимо той, которую обычно получают при стандартном нагрузочном тестировании. У больных с ЛАГ, как правило, снижаются пиковое VO_2 , пиковая мощность работы, соотношение динамики VO_2 с динамикой мощности работы на фоне нагрузки, анаэробный порог и пико-

вый кислородный пульс; также увеличиваются легочная вентиляция VE и VCO₂, отражающие неэффективность вентиляции. Пиковое VO₂ коррелирует с прогнозом у больных ЛАГ.

Оценка тяжести больного

Она имеет значение как для диагностики, так и для выбора лечения. На выбор тактики ведения пациента оказывают влияние клинические и гемодинамические показатели. Прогноз больного ЛГ зависит от этиологии заболевания. Больные с ЛАГ на фоне СЗСТ имеют более неблагоприятный прогноз, чем больные с ИЛАГ, а ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов прогрессирует медленнее, чем ИЛАГ.

Среди клинических показателей у больных с ЛАГ прогностическое значение имеет исходный фк по NYHA. Классификация ВОЗ, предложенная в г. Эвиане, адаптировала классификацию NYHA для больных ЛАГ (табл. 3). По данным исследований у нелеченых больных с идиопатической или семейной ЛАГ выживаемость у пациентов WHO-фк IV — около 6 месяцев, у WHO-фк III — 2,5 года и около 6 лет для WHO-фк I и WHO-фк II. Возраст больных старше 65 лет и младше 14 лет, синкопальные состояния и правожелудочковая недостаточность являются негативными прогностическими факторами.

Таблица 3

Классификация функционального статуса больных с ЛГ по NYHA/ВОЗ

Класс	Описание
I	Больные с ЛГ без ограничений обычной физической активности; обычная физическая активность не вызывает усиления одышки, утомляемости, болей в грудной клетке или предобморочных состояний
II	Больные с ЛГ, имеющие легкое ограничение физической активности. Они не ощущают дискомфорта в покое, но нормальная физическая активность вызывает усиление одышки, утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
III	Больные с ЛГ с выраженным ограничением физической активности. В покое дискомфорта нет, но при нагрузках меньше обычных усиливается одышка, появляются утомляемость, боли в грудной клетке или предобморочные состояния
IV	Больные с ЛГ, которые не могут переносить никакую физическую нагрузку и у которых в покое могут быть признаки правожелудочковой недостаточности. Одышка и/или утомляемость также могут быть в покое; симптомы усиливаются почти при любой физической активности

Прогностически неблагоприятными являются следующие ЭхоКГ-показатели: перикардиальный выпот, увеличение размеров правого предсердия, индекса эксцентричности левого желудочка, доплеровского правожелудочкового индекса.

У больных с ЛГ часто выявляется гиперурикемия, что связано с гемодинамическими нарушениями и повышенной летальностью при ИЛАГ. Мозговой натрийуретический пептид повышается при перегрузке давлением ПЖ и коррелирует со степенью тяжести правожелудочковой дисфункции и летальностью при ЛАГ. С выживаемостью коррелируют и дополнительные нейрогормональные показатели плазмы, например норадреналин, и уровни тропонинов.

Большое прогностическое значение при ЛАГ имеет 6МТ. Больные с ИЛАГ, проходившие при выполнении 6МТ менее 332 м или менее 250 м и при десатурации артериальной крови $> 10\%$, имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с теми, кто проходил большее расстояние. Пиковое $VO_2 < 10,4$ мг/кг/мин, измеренное при КПНТ, коррелировало с худшим прогнозом у больных с ЛАГ.

В табл. 4 представлены параметры для оценки прогноза у больных ЛАГ.

Таблица 4

Параметры для оценки прогноза и тяжести состояния у больных ЛАГ

Параметры для оценки прогноза	Лучший прогноз	Худший прогноз
Клинические признаки правожелудочковой недостаточности	Нет	Да
Темп прогрессирования симптомов	Медленный	Быстрый
Синкопе	Нет	Да
WHO-фк	I–II	IV
6МТ	> 500 м	< 300 м
КПНТ	Пиковое $VO_2 > 15$ мл/мин/кг	Пиковое $VO_2 < 12$ мл/мин/кг
Уровень BNP/NT-proBNP в плазме крови	Норма или ниже нормы	Значительно повышен либо увеличивается в динамике
Эхокардиографические находки	Нет перикардального выпота, TAPSE > 2 см	Перикардальный выпот, TAPSE $< 1,5$ см
Гемодинамические показатели	Давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст., СИ $\geq 2,5$ л/мин/м ²	Давление в правом предсердии > 15 мм рт. ст., СИ ≤ 2 л/мин/м ²

Лечение больного с легочной гипертензией

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Лечение в значительной степени зависит от основной причины увеличения легочного сосудистого сопротивления и давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако имеются и специфические рекоменда-

ции, направленные непосредственно на терапию этой патологии, прежде всего, на снижение резистентности легочных сосудов и уменьшение нагрузки на правые отделы сердца.

Основные цели при ведении пациентов с ЛГ — уменьшение симптоматики, улучшение качества жизни и повышение выживаемости.

Общие рекомендации включают ограничение влияния усугубляющих факторов и внешних воздействий на больных ЛГ:

1. Лицам с ЛГ показана регулярная физическая активность (аэробные упражнения низкой интенсивности, например, прогулки умеренным шагом, если пациент их нормально переносит). Интенсивная физическая активность и особенно изометрические нагрузки противопоказаны. Следует избегать чрезмерной физической активности, которая приводит к появлению симптомов (одышка, боль в грудной клетке, головокружение и обмороки). Для поддержания нормального состояния скелетной мускулатуры физическую нагрузку необходимо ограничить уровнем, не вызывающим никаких патологических проявлений. Следует избегать физических нагрузок после приема пищи или в условиях высокой и низкой температуры воздуха. Подбор уровня физической активности может улучшить качество жизни больных и снизить частоту патологических проявлений.

2. Ингаляция O_2 у больных с III и IV фк, у которых парциальное давление O_2 менее 8 кПа (60 мм рт. ст.).

3. Вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции (около 7 % летальных исходов больных ЛГ связано с пневмококковой инфекцией).

4. Коррекция психоэмоционального статуса (у многих пациентов развиваются тревожные и депрессивные расстройства, которые приводят к снижению качества жизни).

5. Гипоксия может усилить вазоконстрикцию у больных с ЛАГ, поэтому рекомендуется избегать гипобарической гипоксии, которая начинается на высоте между 1 500 и 2 000 м над уровнем моря.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Блокаторы кальциевых каналов. Гипертрофия меди в мелких легочных артериях, гиперплазия и вазоконстрикция лежит в основе патогенеза ЛГ, что послужило основанием для использования блокаторов кальциевых каналов с середины 80-х гг. прошлого столетия. По данным S. Rich et al. (1992), при хорошем ответе на такую терапию блокаторы кальциевых каналов обеспечивают 95 % 5-летней выживаемости выживаемости. Однако блокаторы кальциевых каналов могут использоваться только у тех больных, у которых был выявлен положительный ответ на острый вазореактивный тест. К сожалению, положительный ответ отмечается обычно только у 10–15 % больных с ЛГ, при этом лишь примерно у половины из них блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) оказывают клинически значимый гемодинамический эффект.

Выбор конкретного БМКК зависит от исходной ЧСС у пациента: при брадикардии препараты выбора — ретардные формы нифедипина и амлодипин, при тахикардии — дилтиазем. Наиболее целесообразны для лечения ЛГ длительно действующие препараты этого ряда: ретардные формы нифедипина (120–240 мг), дилтиазема (240–720 мг), до 20 мг амлодипина. Начинать лечение необходимо с минимальных доз (30 мг 2 раза в день нифедипина замедленного высвобождения, 60 мг 3 раза в день дилтиазема или 2,5 мг 1 раз в день амлодипина) с постепенным увеличением до максимально переносимых. Факторами, ограничивающими дальнейшее увеличение дозы, обычно становятся системная гипотензия и отеки нижних конечностей. Оценка эффективности терапии проводится через 3 месяца лечения, включая вазореактивный тест. Назначение верапамила нежелательно, учитывая его потенциальный отрицательный инотропный эффект.

Одним из наиболее эффективных классов препаратов, которые используются для лечения ЛГ, в настоящее время считают *синтетические аналоги простаглицлина (препараты простаглицлинов)*. Это мощные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов — антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным. Благодаря этому, они не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию. В настоящее время на рынке доступны 3 препарата, которые могут использоваться при ЛГ: эпопростенол, трепростинил, илопрост.

Доказано, что длительное использование внутривенных инъекций эпопростенола улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость пациентов с идиопатической ЛГ. Это препарат выбора у тяжелых больных, прежде всего, при сердечной недостаточности (СН) IV фк. Эксперты АСС/АНА подчеркивают, что на сегодня это единственный аналог простаглицлинов, подтвердивший благоприятное влияние на больных с ЛГ. Эпопростенол назначается в начальной дозе 2–4 нг/кг/мин, оптимальные дозы варьируют у разных пациентов от 20 до 40 нг/кг/мин.

Трепростинил впервые продемонстрировал положительный эффект на функциональные возможности у пациентов с ЛГ (идиопатической, ассоциированной с врожденными пороками сердца и с системными заболеваниями соединительной ткани) и в 2002 г. был одобрен в виде подкожных инъекций в FDA в США для лечения ЛАГ с СН II–IV фк, а в 2004 г. — в виде внутривенных инфузий (при СН II–III фк, а также в случае непереносимости подкожных инъекций).

Илопрост (6–9 раз по 2,5–5 мг на ингаляцию, в среднем — 30 мг в сутки) рекомендован для лечения ЛГ в виде аэрозоля для ингаляций.

В настоящее время также изучаются перспективы применения трепростинила в пероральной и ингаляционной формах и берапроста в пероральной форме.

Еще одной стратегией лечения легочной гипертензии является назначение **антагонистов эндотелиновых рецепторов ET-1**. ET-1, пептид, вырабатываемый преимущественно эндотелиальными клетками сосудов, характеризуется мощным вазоконстрикторным и митогенным воздействием на гладкие мышцы. ET-1 связывается с 2 типами рецепторов: ETA и ETB. Рецепторы ETA находятся в гладкомышечных клетках, рецепторы ETB — в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация этих рецепторов в гладкомышечных клетках и вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект ET-1. Стимуляция эндотелиальных рецепторов ETB способствует клиренсу ET-1 и высвобождению NO и простаглицлина.

Это пероральные препараты, которые улучшают функциональные возможности пациентов, хотя при их использовании необходимо контролировать состояние печени (ежемесячно уровни печеночных ферментов) и гематокрит (каждые 3 месяца). Женщинам детородного возраста, принимающих препараты этого ряда, рекомендовано предусмотреть эффективную контрацепцию из-за тератогенного эффекта.

В настоящее время наиболее изученным препаратом этой группы является *бозентан*, который назначается в стартовой дозе 62,5 мг 2 раза в день с увеличением дозы до 125 мг 2 раза в сутки в течение 4 недель. Бозентан — пероральный антагонист рецепторов ETA и ETB. Повышение печеночных трансаминаз выявлялось у 10 % больных, этот эффект был дозозависимым и обратимым после снижения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятный механизм изменений печеночных ферментов при лечении бозентаном состоит в дозозависимом торможении препаратом и его метаболитами экскреции желчных солей, которые и оказывают цитотоксическое воздействие на гепатоциты.

При назначении бозентана необходимо учитывать возможное взаимодействие с другими препаратами (табл. 4).

Таблица 4

Взаимодействие бозентана с другими препаратами

Механизм взаимодействия	Препарат	Взаимодействие
CYP3A4 индуктор	Силденафил	Уровень силденафила падает до 50 %, бозентана — до 50 %. Может не потребоваться коррекция дозы препаратов
CYP3A4 субстрат	Эритромицин	Уровень бозентана повышается. При назначении коротким курсом не требуется коррекция дозы
CYP3A4 субстрат	Циклоспорин	Уровень циклоспорина падает до 50 %, бозентана — повышается в 4 раза. Комбинация противопоказана
CYP3A4 субстрат	Кетоконазол	Уровень бозентана повышается в 2 раза

Механизм взаимодействия	Препарат	Взаимодействие
СУР3А4 субстрат	Глибенкламид	Повышается уровень трансаминаз, снижается гипогликемический эффект глибенкламида. Комбинация противопоказана
СУР3А4 и СУР2С9 субстраты	Флюконазол Амиодарон	Повышается уровень бозентана. Комбинация нежелательна
СУР3А4 и СУР2С9 индукторы	Рифампицин Фенитоин	Уровень бозентана может повышаться до 58 %. Нужна ли коррекция дозы — неясно
СУР2С9 индуктор	Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы	Уровень симвастатина (аторвастатина) снижается до 50 %, необходимо мониторинг уровня холестерина
СУР2С9 индуктор	Варфарин	Ускоряется метаболизм варфарина. Необходима коррекция дозы варфарина
СУР3А4 и СУР2С9 индукторы	Гормональные контрацептивы	Уровень гормонов снижается, контрацепция неэффективна

Ситаксентан — селективный пероральный антагонист рецепторов ЕТА. Препарат улучшает переносимость физических нагрузок, гемодинамические и клинические показатели. Частота изменения функциональных показателей печени, обратимого во всех случаях, составила 3–5 % при дозе 100 мг/сут и 9,5 % при дозе 300 мг/сут. Ситаксентан может увеличивать МНО или протромбиновое время за счет ингибирования фермента СУР2С9 Р450, основного фермента печени, участвующего в метаболизме варфарина. Это взаимодействие можно регулировать, снижая дозу варфарина до необходимого уровня МНО. Кроме того, ситаксентан может взаимодействовать с циклоспорином, подавляя транспортер протеиназ, что приводит к повышению уровня ситаксентана в крови. Комбинация этих препаратов противопоказана.

Амбрисентан — несульфаниламидный селективный пероральный антагонист рецепторов ЕТА; одобрен для лечения пациентов со II-м и III-м фк. Он назначается в начальной дозе 5 мг в день, при необходимости доза может быть увеличена до 10 мг в день. При приеме амбрисентана нарушение функциональных показателей печени встречается реже (от 0,8 до 3 %), могут быть периферические отеки.

Если лечение перечисленными препаратами противопоказано или не было успешным, следует рассмотреть возможность назначения **ингибиторов фосфодиэстеразы-5** (ФДА-5), фармакологический эффект которых связан с повышением внутриклеточной концентрации цГМФ. Увеличение концентрации этого нуклеотида оказывает релаксирующее и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки сосудов. ФДЭ-5 нахо-

дится в большом количестве в малом круге кровообращения, и при хронической ЛГ повышаются экспрессия и активность гена ФДЭ-5.

В настоящее время в ведении пациентов с ЛГ в качестве наиболее перспективных могут рассматриваться силденафил и тадалафил.

Силденафил — пероральный селективный ингибитор ФДА-5. В крупном двойном-слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании SUPER-1 и множестве неконтролируемых исследований силденафил продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, а также ассоциированной с оперированными врожденными пороками сердца). Препарат заметно улучшил функциональные показатели и уменьшил уровень давления в легочной артерии по сравнению с плацебо. Исследования с силденафилом продолжаются очень активно, становятся все более масштабными и собирают все больше новых данных о перспективах монотерапии этим препаратом и его использовании в комбинации с другими средствами для лечения ЛГ. Но есть относительно небольшое число побочных эффектов, обусловленных сосудорасширяющим действием (например, головная боль, заложенность носа, носовые кровотечения). Применяется силденафил в дозах 20, 40 или 80 мг 3 раза в день. Хотя все дозы препарата снижали среднее ДЛА к 12-й неделе лечения примерно на 3–5 мм рт. ст., долгосрочные эффекты (до года) показаны только при приеме 80 мг 3 раза в день.

Тадалафил — селективный ингибитор ФДЭ-5, применяется для лечения эректильной дисфункции. В исследовании PHIRST в дозах 5, 10, 20 или 40 мг 1 раз в день было показано благоприятное влияние на переносимость физических нагрузок, легочно-сердечную гемодинамику. Тадалафил продолжает изучаться в клинических исследованиях и пока не одобрен FDA США для применения при ЛГ. Профиль побочных эффектов такой же, как у силденафила.

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ БАЗИСНОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевой принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее пациент и чем более у него выражена сердечная недостаточность, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего, эпопростенол, трепростинил, илопрост. В более легких случаях (при СН II ФК, ранних признаках СН III фк) могут успешно применяться антагонисты эндотелиновых рецепторов или ингибиторы ФДЭ-5. Вероятно, имеет смысл использовать комбинацию разных препаратов, учитывая различные точки приложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза ЛГ, однако, этот вопрос требует дальнейшего изучения. Но при комбинированной терапии встает сложный вопрос о суммировании побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто небезопасны. В небольших

плацебо-контролируемых исследованиях показана перспективность комбинированной терапии илопростом и бозентаном, а также силденафилом и эпопростенолом, попытка комбинирования эпопростенола и бозентана оказалась неудачной.

ВСПОМОГАТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ

Всем пациентам с идиопатической ЛГ показана длительная **антикоагулянтная терапия** варфарином. Такие выводы были сделаны на основании данных, полученных в 3 неконтролируемых исследованиях: одном проспективном и двух ретроспективных (V. Fuster et al., 1984; S. Rich et al., 1992; H. Frank et al., 1997). Также может рассматриваться возможность применения антикоагулянтов у пациентов с ЛГ, развившейся на фоне основного заболевания (например, системной склеродермии или врожденного порока сердца). Эксперты рекомендуют при применении варфарина у лиц с ЛГ удерживать МНО в рамках 1,5–2,5 в Северной Америке и 2–3 в Европе [1,2].

Правожелудочковая недостаточность приводит к повышению венозного давления, увеличению печени и асциты. При наличии признаков перегрузки ПЖ назначают **диуретики**. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков следует аккуратно титровать во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного АД. Применяются петлевые диуретики: 20–120 мг/сут фуросемида, 5–10 мг/сут торасемида. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона — 25–150 мг/сут спиронолактона. Во всех случаях применения диуретиков необходимо тщательно контролировать содержание электролитов в крови, а также состояние функции почек.

Альвеолярная гипоксия как следствие неадекватной вентиляции альвеол — локальной или генерализованной — имеет место при любой форме ЛГ и является мощным стимулом вазоконстрикции легочных артериол, резко ухудшая течение ЛГ. Одышка, которую пациенты с ЛГ часто отмечают при минимальной физической активности и даже в покое, — часто единственный симптом заболевания. У многих пациентов с ЛАГ выявляется существенное снижение оксигенации артериальной крови, особенно в ночное время. Даже успешная медикаментозная терапия ЛГ не обеспечивает клинического улучшения в присутствии гипоксемии. А некоторые виды лечения могут усугублять нарушения газового состава крови — артериальную гипоксемию. При необходимости показана **оксигенотерапия** (для поддержания парциального давления кислорода более 8 кПа (60 мм рт. ст.).

Снижение сократимости ПЖ при ЛГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования СН. Назначение дигоксина у больных ЛГ способствует некоторому повышению СВ и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в плазме крови. Сердечные гликозиды могут назначаться больным ЛГ с тахиаритмиями для урежения желудочкового ритма.

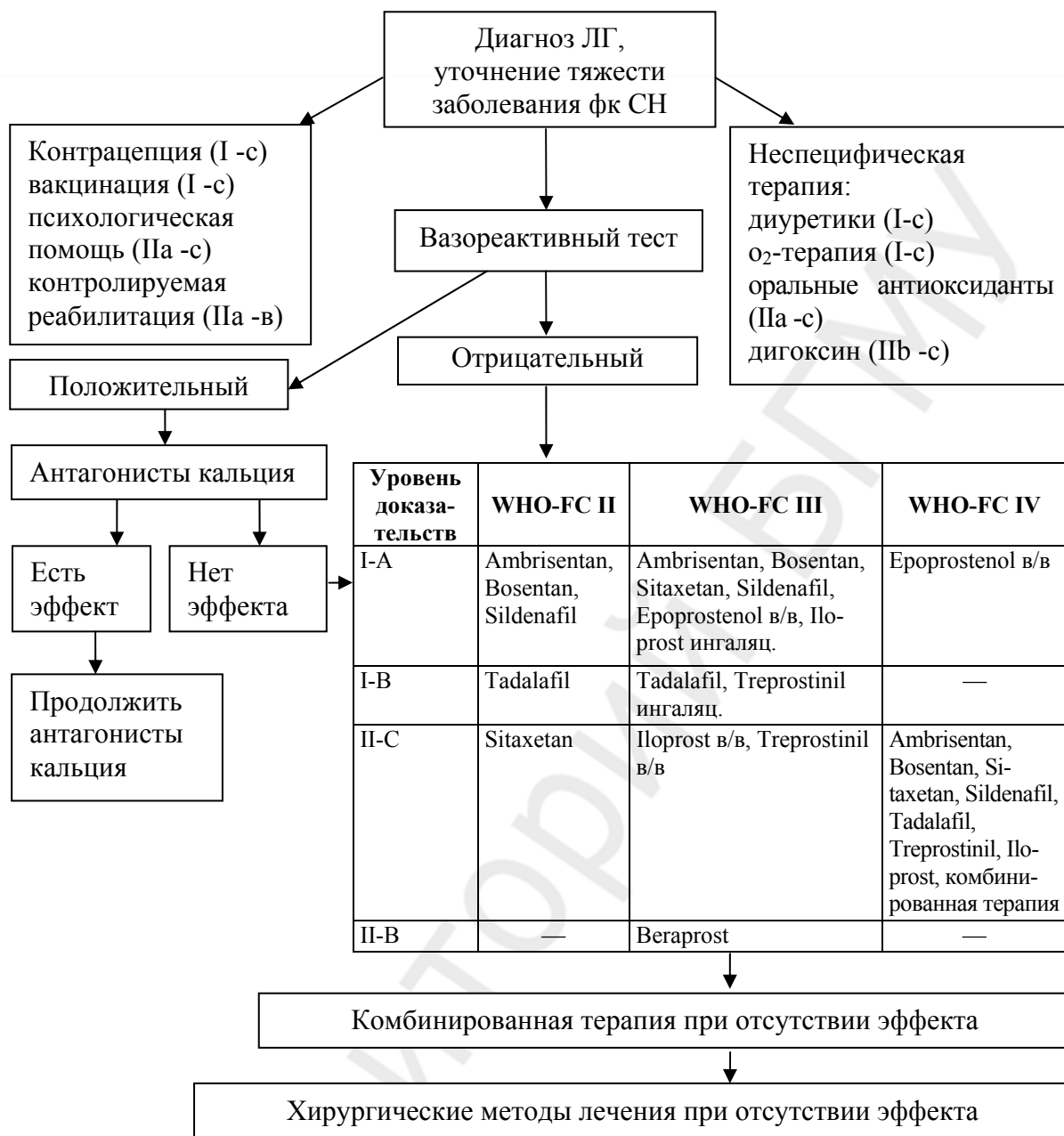


Рис. 5. Алгоритм лечения ЛГ

Пациентам с ЛГ, у которых, невзирая на активную фармакотерапию (включая средства, специфические для лечения ЛГ, и инотропные препараты), прогрессирование заболевания продолжается, а прогноз остается плохим, показано оперативное лечение. Как правило, в таких случаях проводится билатеральная трансплантация легких (при необходимости — с одновременным устранением порока сердца) или легочно-сердечного комплекса.

Еще одним вариантом оперативного вмешательства является предсердная септостомия. При тяжелой прогрессирующей ЛГ с выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца искусственное создание внутрипредсердного шунта

для сбрасывания части крови из правого предсердия в левое может быть оправданным. У отдельных тяжелых пациентов, не отвечающих на фармакотерапию, предсердная септостомия может стать эффективным паллиативным методом, улучшающим функциональные возможности.

Больные с посттромбоэмболической ЛГ должны быть проконсультированы в кардиохирургических центрах для решения вопроса о возможности и целесообразности проведения легочной тромбэндартерэктомии. В случае операбельной посттромбоэмболической ЛГ такая операция является методом выбора, обеспечивая улучшение гемодинамики и функционального статуса и увеличивая выживаемость пациентов.

Таким образом, простейший алгоритм лечения легочной гипертензии можно представить следующим образом (рис. 5).

ПЕРСПЕКТИВЫ В ЛЕЧЕНИИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Среди наиболее перспективных методов лечения ЛГ, которые могут быть рекомендованы в ближайшие годы (после соответствующего изучения в экспериментальных и клинических исследованиях), эксперты отмечают применение ингибиторов киназы пируватдегидрогеназы, транспортеров серотонина (5-НТТ), антиапоптотического протеина сурвивина и некоторых других веществ. Многие авторы сегодня активно изучают ангиопролиферативный процесс в легких и ищут возможности контролировать его. В данном контексте потенциальными средствами фармакотерапии этого заболевания могут стать антипролиферативные агенты (иматиниб и другие ингибиторы тирозинкиназы, статины). Большое значение имеет и развитие фармакогенетики.

Прогноз при ЛГ на сегодня остается неблагоприятным. В среднем около 15 % пациентов, получающих лечение, соответствующее современным рекомендациям, все же погибают в течение года. При этом выживаемость больных в значительной степени зависит от этиологии ЛГ: при ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией или с тромботическими/эмболическими заболеваниями, прогноз хуже, чем при идиопатической ЛГ; при ЛГ, развившейся на фоне ВИЧ, прогноз примерно такой же, как при идиопатической ЛГ; при ЛГ, связанной с врожденными пороками сердца, прогноз обычно лучше, чем при идиопатической ЛГ (это может быть связано с более молодым возрастом больных, с лучшими функциональными резервами правых отделов сердца и другими факторами).

Факторы неблагоприятного исхода:

- III–IV фк по NYHA;
- низкая переносимость физической нагрузки (плохие результаты теста 6-минутной ходьбы, тредмил-теста или кардиопульмонального нагрузочного теста);

- плохие гемодинамические показатели (высокое среднее ДЛА, высокое давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс);
- выраженная дисфункция ПЖ;
- наличие подтвержденной правожелудочковой недостаточности, значительно повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента его предшественника;
- быстрое прогрессирование симптоматики, а также системная склеродермия и тромбозы/эмболии как основная причина легочной гипертензии.

Следует отметить, что прогноз лучше при хорошем ответе на острый вазореактивный тест (соответственно, при последующей адекватной терапии блокаторами кальциевых каналов) — до 95 % 5-летней выживаемости.

Литература

1. *McLaughlin, V. V.* ACCF/AHA 2009 Expert consensus document on pulmonary hypertension / V. V. McLaughlin, S. L. Archer, D. B. Badesh // *Circulation*. 2009. 119 (16).
2. *Galie, N.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension / N. Galie, M. M. Hoeper, M. Humbert // *Eur. Heart J.* 2009. Aug. 27.

Оглавление

Список сокращений.....	3
Введение	4
Определение и классификация легочной гипертензии.....	5
Этиология и патогенез	7
Диагностика легочной гипертензии	9
Клиническая диагностика.....	9
Инструментальные и лабораторные методы диагностики	11
Оценка тяжести больного	18
Лечение больного с легочной гипертензией.....	19
Общие рекомендации	19
Фармакологическое лечение	20
Общие принципы базисной медикаментозной терапии.....	24
Вспомогательная терапия и профилактика осложнений.....	25
Перспективы в лечении легочной гипертензии	27
Литература.....	28

Учебное издание

Королева Алина Анатольевна
Журавков Юрий Леонидович

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Методические рекомендации

Ответственный за выпуск С. С. Горохов
Редактор А. В. Михалёнок
Компьютерный набор А. А. Королевой
Компьютерная верстка В. С. Римошевского

Подписано в печать 28.04.11. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Кюм Люкс».
Печать офсетная. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1.86. Уч.-изд. л. 1,5. Тираж 40 экз. Заказ 431.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.

Репозиторий БГМУ