

# Легочные гипертензии: диагностика и лечение

 Е.Н. Попова\*, Л.М. Куделя\*\*

\* Кафедра терапии и профболезней ММА им. И.М. Сеченова

\*\* Кафедра внутренних болезней Новосибирской государственной медицинской академии

**Легочной гипертензией (ЛГ)** называется повышение среднего давления в **легочной артерии (ЛА)** более 25 мм рт. ст. в покое и/или более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке. ЛГ также диагностируют, если систолическое давление в ЛА, измеренное с помощью доплерографии, превышает

40 мм рт. ст. ЛГ может возникать при различных заболеваниях, являясь следствием их прогрессирования или отражая активность поражения легочной ткани с вовлечением сосудистого русла, или быть самостоятельной нозологической формой (табл. 1).

**Таблица 1.** Клиническая классификация легочной гипертензии (пересмотр 2003 г.)

Форма	Варианты
Легочная артериальная гипертензия	<p>Идиопатическая</p> <p>Семейная</p> <p>Связанная с:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ)</li> <li>• врожденными шунтами из большого круга кровообращения в малый</li> <li>• портальной гипертензией</li> <li>• ВИЧ-инфекцией</li> <li>• лекарствами и токсинами</li> <li>• другими факторами – заболеваниями щитовидной железы, гликогенозы (болезнь Гирке), болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера–Рандю–Вебера), гемоглобинопатии, миелопролиферативные заболевания, состояние после спленэктомии</li> </ul> <p>Обусловленная преимущественным поражением легочных капилляров или вен:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• легочная веноокклюзионная болезнь</li> <li>• легочный капиллярный гемангиоматоз</li> </ul> <p>Персистирующая ЛГ новорожденных</p>
ЛГ, обусловленная поражением левых отделов сердца	<p>Поражение левого предсердия или желудочка</p> <p>Поражение аортального или митрального клапана</p>
ЛГ, связанная с заболеваниями легких и/или гипоксией	<p>Хроническая обструктивная болезнь легких</p> <p>Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ)</p> <p>Обструктивное апноэ во время сна</p> <p>Альвеолярная гиповентиляция</p> <p>Длительное пребывание в условиях высокогорья</p> <p>Аномалии развития</p>
ЛГ, обусловленная хроническими эмболическими или тромботическими заболеваниями	<p>Тромбоэмболии проксимальных ветвей ЛА</p> <p>Тромбоэмболии дистальных ветвей ЛА</p> <p>Нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразиты, инородные тела)</p>
Различные формы	<p>Саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, сдавление легочных вен (лимфаденопатии, опухоли, фиброзирующий медиастинит)</p>

## Первичная легочная гипертензия

Идиопатическая легочная гипертензия характеризуется повышением давления преимущественно в прекапиллярном сосудистом русле. Факторы риска ее не установлены. Описаны семейные случаи ЛГ, частота которых среди всех пациентов с **первичной ЛГ (ПЛГ)** составляет около 6%.

Значительное увеличение распространенности ПЛГ в 1960–1970-х годах связывают с использованием средств, подавляющих аппетит (аноректических препаратов центрального действия). Роль аминорекса была установлена наиболее достоверно, так как запрещение продаж препарата привело к снижению частоты ПЛГ. Повторное увеличение распространенности ПЛГ было зарегистрировано при применении аноректика фенфлюрамина и его производных, а также фентермина. При употреблении этих аноректиков риск ПЛГ возрастает более чем в 10 раз, а при постоянном приеме в течение 3 мес и более – в 23 раза.

Среди других факторов, провоцирующих формирование ПЛГ (табл. 2), называ-

ют токсическое рапсовое масло – вспышка заболевания отмечена при употреблении его в пищу в Испании. Увеличение частоты ПЛГ происходит у ВИЧ-инфицированных, а также у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с портальной гипертензией. Описан летальный исход у беременной с ПЛГ, сочетавшейся с множественной очаговой гиперплазией печени и портальной гипертензией.

Обследование семей, члены которых страдали ПЛГ, позволило выявить мутации гена, приводящие к развитию заболевания. Ген **VMRP2** (bone morphogenetic protein receptor – рецептор костного морфогенетического белка) локализован на участке 2-й хромосомы (2q33), частота его мутаций при семейных случаях ПЛГ превосходит 50%, а при спорадических составляет более 20%.

**В патогенезе ПЛГ** ведущее значение придают дисфункции эндотелия. При ПЛГ значительно увеличивается продукция тромбксана с одновременным снижением образования простаглицина (табл. 3), что по крайней мере частично связано с угне-

**Таблица 2.** Факторы, предрасполагающие к развитию ПЛГ

Группа факторов	Факторы
Установленные	Аноректические препараты центрального действия (аминорекс, производные фенфлюрамина) Токсическое рапсовое масло Женский пол ВИЧ-инфекция
Весьма вероятные	Амфетамины L-триптофан Портальная гипертензия
Возможные	Кокаин Беременность Спленэктомия Заболевания щитовидной железы Гемоглобинопатии (серповидно-клеточная анемия, β-талассемия) Гликогенозы (болезнь Гирке) Болезнь Гоше Наследственные геморрагические телеангиэктазии (болезнь Ослера–Рандю–Вебера)
Сомнительные	Антидепрессанты Эстрогенсодержащие препараты Ожирение Курение

Таблица 3. Компоненты патогенеза ПЛГ

Механизм	Компоненты
Дисфункция эндотелия	Гиперпродукция тромбоксана (стойкая вазоконстрикция) Снижение активности простаглицинсинтазы и образования простаглицина (снижение интенсивности вазодилатации) Увеличение образования эндотелина-1 Угнетение активности эндотелиальной NO-синтазы и синтеза NO
Гиперпродукция серотонина	Увеличение синтеза серотонина и захвата его гладкомышечными клетками сосудов малого круга кровообращения
Склонность гладкомышечных клеток легочных сосудов к спазму	Уменьшение экспрессии вольтаж-зависимых калиевых каналов гладкомышечными клетками легочных сосудов и накопление в них ионов кальция
Пролиферация гладкомышечных клеток сосудов малого круга кровообращения	Увеличение восприимчивости гладкомышечных клеток к факторам, регулирующим клеточную пролиферацию и рост
Локальные легочные нарушения фибринолиза	Аллели гена, кодирующие ингибитор активатора плазминогена типа 1, которые предрасполагают к увеличению его активности

тением простаглицинсинтазы в мелких ветвях ЛА. Показано, что индукция экспрессии простаглицинсинтазы препятствует формированию ЛГ у животных.

В настоящее время общепризнано, что центральным звеном патогенеза ПЛГ служит **эндотелиальная дисфункция**, характеризующаяся нарушениями регуляции тонуса сосудов (склонность к вазоспазму), активацией эндотелий-зависимого звена гемостаза, а также последующей индукцией пролиферации гладкомышечных клеток. Большинство изменений функции эндотелия при ПЛГ регистрируют только в сосудах малого круга кровообращения.

Специфических **лабораторных маркеров** ПЛГ не обнаружено. У многих больных выявляют гиперурикемию, коррелирующую с тяжестью поражения легочного сосудистого русла и указывающую на высокий риск смерти. Формирование нарушений сократимости правого желудочка отражает увеличенная плазменная концентрация натрийуретического пептида В-типа (как и при левожелудочковой сердечной недостаточности), которая также служит неблагоприятным прогностическим признаком наряду с ростом сывороточных уровней

норадреналина и эндотелина-1 и появлением в крови тропонина Т в диагностически значимой концентрации. Все названные лабораторные параметры у больных ПЛГ рекомендуют оценивать исходно и при лечении препаратами простаглицлинов.

Для **клинической оценки** больных ПЛГ используют классификацию New York Heart Association (NYHA) и тест с 6-минутной ходьбой, общепринятые для хронической левожелудочковой сердечной недостаточности. Прогноз пациента с ПЛГ оценивают на основании результатов клинико-лабораторного и инструментального обследования (табл. 4).

Самым распространенным и надежным методом скрининга ЛГ служит трансторакальная **эхокардиография** (ЭхоКГ), при которой определяют систолическое давление в ЛА, эквивалентное систолическому давлению в правом желудочке. Ориентировочный диапазон его нормальных величин составляет 23–32 мм рт. ст. Этот показатель растет по мере увеличения возраста и индекса массы тела. Данные трансторакальной ЭхоКГ, как правило, коррелируют с параметрами, определенными при диагностической катетеризации правых отделов

сердца. При трансторакальной ЭхоКГ у части больных удается установить причину повышения давления в малом круге кровообращения (например, выявив порок митрального и аортального клапана, поражение миокарда). Таким образом, трансторакальная ЭхоКГ — предпочтительный неинвазивный метод диагностики ЛГ и динамического наблюдения за больными, в том числе оценки ответа на лечение.

## ЛГ при хронических обструктивных заболеваниях легких

ЛГ различной степени выраженности осложняет течение обструктивных заболеваний легких более чем у половины пациентов. Тяжесть нарушений гемодинамики в ЛА и, как следствие, формирование сердечной недостаточности определяется нозологическими особенностями.

**Таблица 4.** Параметры, используемые для оценки прогноза больных ПЛГ (European Society of Cardiology, 2004; с изменениями)

Параметры	Изменение / наличие параметра	Влияние на риск неблагоприятного исхода
<b>Клинические</b>		
функциональный класс по NYHA	↑	↑
функциональный класс по NYHA на фоне постоянного применения эпопростенола	↓	↓
правожелудочковая сердечная недостаточность	+	↑
<b>Толерантность к физическим нагрузкам</b>		
дистанция, пройденная за 6 мин	↓	↑
дистанция, пройденная за 6 мин, на фоне постоянного применения эпопростенола	↑	↓
пиковое потребление кислорода	↓	↑
<b>Эхокардиографические</b>		
выпот в полости перикарда	+	↑
размер левого предсердия	↑	↑
эксцентрический индекс левого желудочка	↑	↑
доплерографический индекс правого желудочка (индекс Tei)	↑	↑
<b>Гемодинамические</b>		
давление в правом желудочке	↑	↑
среднее давление в ЛА	↑	↑
сердечный выброс	↓	↑
сатурация O <sub>2</sub> венозной крови	↓	↑
положительный ответ на острые пробы с вазодилататорами	+	↓
уменьшение легочного сосудистого сопротивления на 30% после 3 мес лечения эпопростенолом	+	↓
<b>Лабораторные</b>		
гиперурикемия	+	↑
натрийуретический пептид В-типа плазмы исходно	↑	↑
натрийуретический пептид В-типа плазмы после 3 мес лечения эпопростенолом	↓	↓
тропонин Т плазмы в диагностически значимой концентрации	+	↑
норадреналин плазмы	↑	↑
эндотелин-1 плазмы	↑	↑

Обозначения: ↑ — увеличение, ↓ — уменьшение, + — наличие фактора.

ЛГ может сама по себе приводить к смерти пациентов, страдающих **хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ)**, опережая нарастание дыхательной недостаточности. Выживаемость больных ХОБЛ, имеющих ЛГ, почти в 2 раза ниже, чем больных с нормальным давлением в ЛА (36 против 62%). При этом величина давления в ЛА оказывает большее влияние на прогноз, чем выраженность гипоксемии и гиперкапнии.

Тактика лечения ЛГ при ХОБЛ радикально не отличается от других вариантов ЛГ. При назначении ингаляционных бронхолитиков целесообразно использовать селективные препараты для уменьшения кардиотоксических влияний. Кроме того, технологии, позволяющие увеличить респираторную фракцию препаратов (технология Модулит), имеют преимущества по эффективности благодаря более точному дозированию и более эффективной доставке лекарственных препаратов в дистальные дыхательные пути.

### **ЛГ при интерстициальных заболеваниях легких**

Патогенез ЛГ при ИЗЛ остается предметом интенсивного изучения. Наряду с хорошо известной редукцией сосудистого русла, связанной с уменьшением просвета и, в последующем, числа сосудов за счет прогрессирующей фиброзной трансформации легочной ткани, расшифрованы механизмы ЛГ, аналогичные по признакам дисфункции эндотелия при ПЛГ. Установлено значительное снижение экспрессии основного медиатора вазодилатации — эндотелиальной NO-синтазы — с одновременным увеличением продукции эндотелина-1. Кроме того, увеличивается активность сосудистого эндотелиального фактора роста, что само по себе способствует ремоделированию легочного сосудистого русла. При ХОБЛ в качестве ведущих факторов эндотелиальной дисфункции называют продук-

ты сгорания табака. Продемонстрировано значительное снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы у курильщиков.

При **идиопатическом легочном фиброзе** наблюдают достоверное угнетение продукции оксида азота по сравнению с больными ИЗЛ в рамках СЗСТ или пациентами с экзогенным аллергическим альвеолитом. Наименьшая интенсивность продукции NO отмечена на стадии “сотового легкого”, когда плазменная концентрация NO оказалась достоверно ниже по сравнению с более ранними стадиями этого заболевания. Последствием эндотелиальной дисфункции, усугубляющим ЛГ при ИЗЛ, можно считать активацию прокоагулянтных систем, концентрация маркеров которых (тромбин—антитромбинового комплекса и тромбоцитарного фактора 4) максимальна при активном интерстициальном поражении (при компьютерной томографии высокого разрешения затемнения по типу “матового стекла” занимают не менее 50% легочной ткани). ЛГ при ИЗЛ сопровождается также избыточным синтезом гистамина, эффекты которого направлены не только на сосудистую стенку, но и индуцируют фиброз и пролиферацию в легких.

### **ЛГ при СЗСТ**

Легочную гипертензию наблюдают при различных СЗСТ — системной склеродермии, системной красной волчанке, несколько реже — при дерматомиозите, ревматоидном артрите и болезни Шегрена. Нередко формирование ЛГ отражает эволюцию поражения легких (прогрессирующего интерстициального фиброза и/или альвеолита), свойственного СЗСТ.

Патогенез ЛГ при СЗСТ определяется прогрессирующим интерстициальным фиброзом, наблюдающимся не менее чем у 70% больных. Кроме того, существенное значение имеет прямое поражение сосудов малого круга кровообращения, развивающееся при участии ряда патофизиологи-

ческих феноменов, в том числе антиэндотелиальных антител (“легочный синдром Рейно”); преимущественно в процесс вовлекается микроциркуляторное русло.

Формирование ЛГ при **системной склеродермии** (ССД) дополняется нарушениями сократимости левого желудочка, обусловленными склеродермическим поражением сердца. С.В. Моисеев (2000 г.) обнаружил клинически явное вовлечение сердца (сердечная недостаточность, боли типа стенокардии, нарушения ритма) у 19 (18,3%) из 104 обследованных больных ССД.

Следует иметь в виду, что склеродермическое поражение сердца может длительное время оставаться практически бессимптомным, выявляясь только с помощью инструментальных методов исследования. При ЭхоКГ изменения обнаруживаются у 69% больных ССД. Чаще всего (у 39%) регистрируют незначительный плевральный выпот, у 29% выявляются нарушения сократимости левого желудочка (снижение фракции выброса, дилатация полости, зоны гипокинезии). Диагностическая значимость ЭхоКГ в выявлении ЛГ при системной склеродермии очень высока.

Диагностику поражения легочного интерстиция у больных ССД с ЛГ осуществляют с помощью компьютерной томографии. Может быть оправдана диагностическая катетеризация правых отделов, подтверждающая повышение давления в малом круге кровообращения.

Продолжительность жизни пациентов с ЛГ, обусловленной ССД, заметно ниже, чем при неосложненном течении заболевания, смертность составляет не менее 40% в год. Терапия основного заболевания далеко не всегда позволяет затормозить прогрессирование поражения легочных сосудов.

### Лечение ЛГ

Лечение большинства вариантов ЛГ остается более трудным и менее эффективным, чем лечение хронической левожелу-

дочковой сердечной недостаточности. Число действенных при ЛГ лекарственных препаратов сравнительно невелико, а контролируемые исследования, посвященные оценке их эффективности и безопасности, немногочисленны.

**Антагонисты кальция** относят к препаратам первого ряда, используемым для лечения различных вариантов ЛГ, хотя их применение основано на относительно небольших по объему клинических исследованиях. Можно говорить о пользе длительного применения этих препаратов в высоких дозах, наибольшее число данных накоплено в отношении нифедипина и дилтиазема. Лечение рекомендуют начинать с малых доз, титрование их должно быть очень осторожным, особенно если острая проба с вазодилататорами исходно не проводилась.

Одним из наиболее эффективных классов препаратов, которые используются для лечения ЛГ, в настоящее время считают синтетические **аналоги простаглицина** (препараты простаглицлинов). В основном в клинических испытаниях этих препаратов принимали участие больные ПЛГ или ЛГ, обусловленной СЗСТ. Использование эпопростенола позволяет значительно улучшить переносимость физических нагрузок и, в некоторых исследованиях, выживаемость пациентов с ЛГ.

При большинстве форм ЛГ показано значительное увеличение выживаемости больных при приеме **варфарина**. Контроль эффективности терапии при использовании препарата следует проводить с учетом международного нормализованного отношения, поддерживая его на уровне 2–3.

При ЛГ особенно актуальны терапевтические воздействия на микроциркуляторное русло легких. Препараты, снижающие агрегацию тромбоцитов и вызывающие вазодилатацию (ацетилсалициловая кислота, пентоксифиллин, дигидроэргокриптин и др.), препятствуют образованию микротромбов, и, следовательно, ремоделирова-

нию сосудистого русла легких в условиях гипоксической вазоконстрикции. Эти препараты достаточно широко используются в ангионеврологии. При СЗСТ повышение давления в ЛА нередко совпадает с общими проявлениями синдрома Рейно (возникающего, например, в ответ на холодное воздействие). При этом поддержание периферического артериального кровотока при назначении **дигидроэргокриптина (Вазобра-ла)** благоприятно сказывается на легочной гемодинамике благодаря не только быстрому купированию вазоспазма, но и торможению реакций перекисного окисления липидов.

Показания для **кислородотерапии** при ЛГ определяются, прежде всего, тяжестью гипоксемии, которая обусловлена хроническим заболеванием легких и сопровождается повышением давления в малом круге кровообращения. При ЛГ, формирующейся в отсутствие хронических болезней легких, кислородотерапия, по-видимому, не позволяет увеличить толерантность к физическим нагрузкам и продолжительность жизни пациентов (продемонстрировано для синдрома Эйзенменгера).

Таким образом, лечение ЛГ по-прежнему сопряжено с множеством проблем. Сочетанное применение препаратов с учетом их органопротективных свойств в условиях прогрессирующей сердечной недостаточности позволит предотвратить осложнения и улучшить тем самым отдаленный прогноз больных.

### Рекомендуемая литература

- Behr J., Maier K., Degenkolb B. et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. V. 156. P. 1897–1901.
- Cottin V., Capron F., Grenier P. et al. Idiopathic interstitial pneumonias International multidisciplinary consensus classification by the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. Clinico-pathological entities, and diagnosis // *Rev. Mal. Respir. (France)*. 2004. V. 21. № 2. P. 299–318.
- Davies H.R., Richeldi L., Walters E.H. Immunomodulatory agents for idiopathic pulmonary fibrosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003. № 3. CD 003134.
- Dembinski R., Henzler D., Rossaint R. Modulating the pulmonary circulation: an update // *Minerva Anesthesiol.* 2004. V. 70. № 4. P. 239–243.
- Iwai K., Mori T., Yamada N. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994. V. 150. P. 670–675.
- Keane M.P., Strieter R.M. The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease // *Respir. Res.* 2002. № 3. P. 5–13.
- King T.E., Schwartz M.I., Brown K. et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: relationship between histopathologic features and mortality // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1025–1032.
- Kirchengast M., Luz M. Endothelin receptor antagonists: clinical realities and future directions // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005. V. 45. № 2. P. 182–191.
- Liu C., Cheng J. Endothelin receptor antagonists for pulmonary arterial hypertension // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. № 1. CD 004434.
- Paolini R., Armigliato M., Zamboni S. Pulmonary hypertension and systemic diseases // *Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy.* 2004. V. 3. № 4. P. 459–467.
- Rabinowitz B., Schollmayer E., Weiss M. Prostaglandin E1 in heart disease: review and perspective // *Amer. J. Ther.* 1997. V. 4. P. 353–358.
- Raghu G., Mageto Y.N., Lockhart D. et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study // *Chest.* 1999. V. 116. P. 1168–1174.
- Tobin M.J. Tuberculosis, lung infections, and interstitial lung disease in AJRCCM 2000 // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. V. 164. P. 1774–1788.
- Via G., Braschi A. Pathophysiology of severe pulmonary hypertension in the critically ill patient // *Minerva Anesthesiol.* 2004. V. 70. № 4. P. 233–237.