

Легочная гипертензия как междисциплинарная проблема: подходы к диагностике и лечению

Н.А. Шостак, А.А. Клименко, И.В. Новиков, Н.А. Демидова

Легочная гипертензия (ЛГ) – это состояние, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) с постепенным формированием правожелудочковой сердечной недостаточности (ПЖСН) и преждевременной гибелью пациентов [1, 2]. В связи с наличием разнообразных клинических вариантов ЛГ, недостаточной ясностью патофизиологических механизмов, поздней диагностикой этого состояния и неблагоприятным прогнозом интерес к изучению ЛГ в последние десятилетия всё возрастает.

Наиболее частыми причинами ЛГ являются: хронические заболевания легких и болезни, сопровождающиеся гипоксемией, поражение левых отделов сердца, хронические эмболии и/или тромбозы легочных артерий (ТЭЛА), первичное поражение сосудов легких [1, 2]. Клиническая классификация ЛГ была пересмотрена на международном симпозиуме, который состоялся в США в 2008 г. (табл. 1) [1].

Легочная гипертензия, за исключением идиопатической легочной артериальной гипертензии (ИЛАГ), является вторичным состоянием при различных заболеваниях и патологических нарушениях. Согласно консенсусу экспертов, диагноз ЛГ правомерен, если среднее давление в легочной артерии (ЛА) превышает 25 мм рт. ст. в покое при давлении заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст. (измеряются с помощью катетеризации ЛА) и ЛСС >3 мм рт. ст./л/мин (или единиц Вуда) [1].

Для характеристики тяжести течения ЛГ используется функциональная классификация, предложенная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для пациентов с недостаточностью кровообращения [3].

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова.

Надежда Александровна Шостак – профессор, зав. кафедрой.

Алеся Александровна Клименко – канд. мед. наук, доцент кафедры.

Иван Владимирович Новиков – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Наталья Александровна Демидова – канд. мед. наук, ассистент кафедры.

Класс I – больные ЛГ без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс II – больные ЛГ, приводящей к некоторому снижению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки или слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс III – больные ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. В покое они ощущают себя комфортно, небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс IV – больные ЛГ, неспособные выполнять любую физическую нагрузку без перечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут отмечаться даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Легочная артериальная гипертензия

Первичная (идиопатическая) легочная артериальная гипертензия – это повышение ЛСС и давления в ЛА в отсутствие видимых причин. Она была описана еще 100 лет

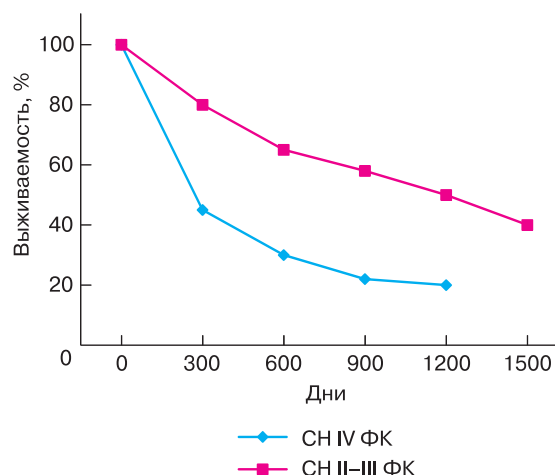


Рис. 1. Оценка 5-летней выживаемости пациентов с ИЛАГ в зависимости от функционального класса (ФК) сердечной недостаточности (СН).

назад у пациента с тяжелой ПЖСН, у которого при аутопсии был выявлен лишь артериосклероз [4]. Тогда это заболевание расценили как сифилитический легочный артериит. Термин “первичная легочная гипертензия” впервые применили D.T. Dresdale et al. [4]. В 1967 г. были проведены широкомасштабные эпидемиологические исследования ИЛАГ в Европе, после чего на очередном симпозиуме ВОЗ были обсуждены критерии постановки диагноза ИЛАГ и тактика ведения таких пациентов [5].

Распространенность ИЛАГ составляет примерно 6 случаев на 1 млн. человек, женщины заболевают чаще мужчин (1,7 : 1,0). Как правило, ИЛАГ диагностируется в возрасте 30–40 лет [1]. Легочная гипертензия с подтвержденным наследованием встречается в 6–10% случаев, при этом у большинства таких пациентов (50–90%) причиной заболевания становится мутация гена BMPR2. Однако и возраст пациента на момент диагностирования ЛГ, и скорость ее прогрессирования могут быть различными, учитывая неполную пенетрантность мутации.

В основе гемодинамических нарушений при ИЛАГ лежит повышение ЛСС. Давление заклинивания в ЛА очень долго, вплоть до поздней стадии, остается в норме. Оно начинает повышаться, когда межжелудочковая перегородка выпячивается в левый желудочек и нарушает его диастолическое наполнение. Длительная перегрузка правого желудочка (ПЖ) давлением приводит к снижению его сократимости, развивается ПЖСН, повышаются давление в правом предсердии (ПП) и конечно-диастолическое давление в ПЖ. Диагноз ИЛАГ устанавливается при исключении всех случаев вторичной ЛГ. Больные умирают в среднем через 2–3 года после постановки диагноза (рис. 1) [3, 4].

Вторичная легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) чаще всего развивается вследствие системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ) и врожденных пороков сердца (ВПС). Большую проблему для практического врача составляет ранняя диагностика и лечение больных СЗСТ, имеющих поражения легких, особенно осложнившиеся ЛГ. Характерной особенностью системной красной волчанки являются широко распространенные и многообразные поражения сосудов [6]. Воспалительные изменения нередко связаны с локальным отложением иммунных комплексов, в то время как тромботические – с синтезом антител к фосфолипидам. В основе развития поражения легких, а в дальнейшем и ЛГ лежит капиллярит, который проявляется легочными альвеолярными геморрагиями и сопровождается высокой летальностью (40–92%). Следует отметить, что хроническое умеренное нарушение коагуляции наблюдается у многих больных с активной системной красной волчанкой. Системная склеродермия характеризуется дегенерацией, воспалением и прогрессирующим фиброзом кожи, кровеносных сосудов, синовиальной оболочки, скелетной мускулатуры и внутренних органов (желудочно-кишечного тракта, легких, сердца, почек) [7]. Изменения в легких проявляются базальным или диффузным

Таблица 1. Клиническая классификация ЛГ (Дана-Пойнт, 2008) [1]

1. Легочная артериальная гипертензия	1.1. Идиопатическая (первичная) 1.2. Наследственная 1.2.1. Ген BMPR2 1.2.2. Ген ALK1, эндоглин (с наличием наследственной геморрагической телеангиоэктазии или без нее) 1.2.3. Неизвестной этиологии 1.3. Связанная с лекарственными и токсическими воздействиями 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани 1.4.2. ВИЧ-инфекцией 1.4.3. портальной гипертензией 1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты) 1.4.5. шистосомозом 1.4.6. хронической гемолитической анемией 1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных
1а. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз	
2. ЛГ, ассоциированная с поражением левых отделов сердца	2.1. Систолическая дисфункция 2.2. Диастолическая дисфункция 2.3. Поражения клапанного аппарата сердца
3. ЛГ, ассоциированная с болезнями легких и/или гипоксемией	3.1. Хронические обструктивные заболевания легких 3.2. Интерстициальные заболевания легких 3.3. Легочная патология со смешанными обструктивно-рестриктивными нарушениями 3.4. Нарушения дыхания во время сна 3.5. Альвеолярная гиповентиляция 3.6. Высокогорная ЛГ 3.7. Пороки развития
4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ	
5. ЛГ с неизвестными и/или многофакторными механизмами	5.1. Гематологические заболевания: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия 5.2. Системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз легочных клеток Лангерганса, лимфангиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты 5.3. Метаболические расстройства: гликогенозы, болезнь Гоше, патология щитовидной железы 5.4. Другие: опухолевая обструкция, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность

пневмофиброзом, причем у 10% пациентов развивается тяжелая ЛГ.

Развитием ЛГ осложняются при естественном течении большинство ВПС, протекающих с гиперволемией малого круга кровообращения (МКК) и артериовенозным сбросом крови – так называемой прекапиллярной артериальной гипертензией; это наблюдается при дефектах межпредсердной и межжелудочковой перегородок, общем артериальном стволе, открытом артериальном протоке и др. [8]. Легочная гипертензия может быть обусловлена хронической левожелудочковой недостаточностью и застоем в МКК при

поздних стадиях ВПС, протекающих с перегрузкой левых отделов сердца, когда развивается посткапиллярная венозная гипертензия (например, при изолированной недостаточности митрального клапана или стенозе левого атриовентрикулярного отверстия, коарктации аорты). Определенное значение могут иметь тромбоэмболические нарушения в системе ЛА при ВПС. Наиболее рано возникает и прогрессивно нарастает ЛГ при пороках, характеризующихся большим объемом артериовенозного сброса крови в МКК и гемодинамической передачей системного давления в ЛА (общий артериальный ствол, короткий и широкий открытый артериальный проток и др.). Однако кроме чисто гемодинамических причин развития ЛГ у больных с ВПС, вероятно, играют роль и врожденные особенности строения сосудов, из-за которых после рождения сохраняются некоторые черты эмбрионально-гиперпластического их строения.

Легочная гипертензия, ассоциированная с поражением левых отделов сердца

Легочная гипертензия является типичным осложнением ревматической болезни сердца (РБС); она выявляется практически у всех пациентов с клинически манифестным ревматическим поражением митрального клапана и примерно у 65% больных с аортальным стенозом [2]. Важным звеном формирования ЛГ при РБС является дефект клапанной структуры (так называемый “первый барьер”), нагляднее всего это можно рассмотреть на примере митрального стеноза (МС). При МС для изгнания крови через суженное митральное отверстие компенсаторно повышается давление в полости левого предсердия (ЛП) и удлиняется его систола. Трансмитральный диастолический градиент давления при МС является фундаментальным его выражением [9]. Если в норме даже при очень значительном увеличении кровотока давление в ЛП не повышается, то при сужении митрального отверстия до 1 см² среднее давление в ЛП и легочных капиллярах колеблется в пределах 15–26 мм рт. ст., а при физическом напряжении достигает 35 мм рт. ст., причем дальнейшее его повышение может привести к отеку легких [10]. Некоторое время гемодинамическая компенсация осуществляется за счет гипертрофии стенки ЛП и дилатации его полости, которая определяется его “податливостью” (комплаинс). Для ревматического МС характерно снижение комплаинса ЛП (“жесткое” предсердие), что является важным предиктором повышения давления в ЛА [11–13]. Дальнейшее увеличение давления в полости ЛП ретроградно приводит к повышению давления в легочных венах и капиллярах – развивается пассивная (венозная, посткапиллярная) ЛГ. Подобная гипертензия не бывает высокой (давление в ЛА обычно не превышает 60 мм рт. ст.) [14]. Тем не менее на данной стадии прогрессирования МС к гипертрофии ЛП присоединяется гипертрофия ПЖ. У части больных (до 28%) при повышении давления в ЛП и легочных венах выше 20 мм рт. ст. возникает рефлекторное сужение мелких

ЛА на прекапиллярном уровне (“второй барьер”), что предохраняет капиллярную сеть легких от переполнения кровью [15]. При этом резко повышается давление в ЛА, достигая 180–200 мм рт. ст.; развивается так называемая реактивная (диспропорциональная) ЛГ [2, 13]. Причины развития реактивной ЛГ у части больных с клапанным поражением левых отделов сердца до сих пор остаются плохо изученными; помимо указанных механизмов активно обсуждается вклад дисфункции эндотелия ветвей ЛА в процессы легочной вазоконстрикции и сосудистого ремоделирования. Последнее затрагивает все слои сосудистой стенки. Так, S.G. Haworth et al. в 1988 г. при проведении биопсии легких у больных МС выявили следующие изменения в сосудах легких, главным образом в проксимальных и дистальных отделах капиллярного русла: утолщение соединительнотканной мембраны в гематоальвеолярном барьере и соединительной ткани в сосудистой стенке, гипертрофию и фиброз преальвеолярных и постальвеолярных сосудов [13]. Эти изменения приводят к снижению диффузионной способности легких и дальнейшему прогрессированию ЛГ за счет гипоксемии. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию путем прямого (деполяризация гладкомышечных клеток сосудов и их сокращение) и непрямого (вазоконстрикторное действие на сосудистую стенку гуморальных факторов) механизмов.

Длительно существующая гипоксическая вазоконстрикция и связанные с ней изменения в стенках легочных сосудов сопровождаются повышенной агрегацией тромбоцитов и образованием пристеночных тромбов, что лежит в основе нарушений микроциркуляции в МКК и ведет к дальнейшему стойкому повышению ЛСС. Увеличивается склонность к тромбозу *in situ* и развитию тромбоэмболических осложнений.

При РБС легочная гипертензия развивается постепенно, стенка ПЖ гипертрофируется и приобретает способность преодолевать систолическое давление в ЛА выше 80–100 мм рт. ст. Компенсаторные возможности ПЖ меньше, чем левого желудочка, поэтому развивается ПЖСН с типичными клиническими проявлениями (набухание шейных вен, периферические отеки, гепатомегалия). При развитии тяжелой ЛГ, проявляющейся одышкой в покое, продолжительность жизни пациентов составляет от 2 до 5 лет.

Легочная гипертензия, ассоциированная с болезнями легких и/или гипоксемией

Легочная гипертензия и ее прямое следствие – хроническое легочное сердце являются наиболее частыми и прогностически неблагоприятными осложнениями хронических заболеваний органов дыхания, особенно хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [16]. Точных данных по распространенности ЛГ у больных с заболеваниями легких нет, так как исследования с использованием надежных методов оценки давления в ЛА (катетеризация) в большой выборке никогда не проводились. По данным аутопсийных исследований, признаки гипертрофии ПЖ

встречаются у 40% всех больных, умерших от ХОБЛ [17]. В клинических исследованиях, включавших относительно небольшое число больных, были получены сходные данные: при использовании прямых методов оценки давление в ЛА >20 мм рт. ст. в покое выявлено у 35% больных ХОБЛ тяжелого течения [16].

Легочная гипертензия является одним из важнейших факторов неблагоприятного прогноза у больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была выявлена отрицательная прогностическая значимость таких факторов, как дисфункция ПЖ, давление в ЛА и ЛСС [16–18]. По данным нескольких долгосрочных исследований, летальность больных ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ: при уровне давления в ЛА 20–30 мм рт. ст. 4–5-летняя выживаемость пациентов составляет 70–90%, при его значениях 30–50 мм рт. ст. – 30%, а при тяжелой ЛГ (давление >50 мм рт. ст.) 5-летняя выживаемость больных практически равна нулю [16].

Причиной развития и становления ЛГ у больных ХОБЛ, как правило, является не один фактор, а комбинация нескольких факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику. Основной причиной ЛГ является артериальная гипоксемия. Впервые роль альвеолярной гипоксии в развитии легочной вазоконстрикции была установлена в 1946 г. U.S. Von Euler и G. Liljestrand [19].

В нормально функционирующем легком существует сложный механизм регуляции местного кровотока, зависящего от парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе. Этот механизм известен под названием рефлекс Эйлера–Лильестранда. Если в физиологических условиях в относительно небольшом участке легкого снижается парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе, то в этом же участке рефлекторно возникает местная вазоконстрикция, которая приводит к адекватному ограничению кровотока. В результате местный легочный кровоток как бы приспосабливается к интенсивности легочной вентиляции, и нарушений вентиляционно-перфузионных отношений не происходит. Если альвеолярная гиповентиляция выражена в большей степени и распространяется на обширные участки легочной ткани (например, при выраженном фиброзе легких или обструктивных заболеваниях легких и т.д.), развивается генерализованное повышение тонуса легочных артериол, ведущее к увеличению общего сосудистого сопротивления и ЛГ.

Механизм гипоксической легочной вазоконстрикции до конца не ясен. Вероятно, он реализуется при участии симпатoadреналовой системы, а также вазоконстрикторных эндотелиальных факторов. Эндотелины и ангиотензин II прямо стимулируют сокращение гладкой мускулатуры сосудистой стенки, тогда как снижение синтеза простагландина PGI_2 , эндотелиального релаксирующего фактора (NO) еще больше усиливает эти вазоконстрикторные влияния. Другие нарушения газообмена, такие как гиперкапния (повышение парциального давления углекислого газа) и ацидоз, также приводят к развитию ЛГ; предполагается,

что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а увеличение сердечного выброса [18, 19].

Развитие хронической ЛГ у больных ХОБЛ практически всегда ассоциировано с развитием структурных изменений сосудистого русла – ремоделированием легочных сосудов, характеризующимся пролиферацией меди, миграцией и пролиферацией гладкомышечных клеток в интиму, ее фиброэластозом, утолщением адвентиции [20]. Однако ремоделирование ЛА встречается не только при далеко зашедших стадиях ХОБЛ, но и на ранних этапах развития заболевания. К другим структурным факторам, ведущим к развитию ЛГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких, компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции.

Полицитемия вследствие хронической артериальной гипоксемии также служит независимым от гипоксемии фактором, вызывающим повышение давления в ЛА и ЛСС у больных ХОБЛ [20]. Полицитемия приводит к увеличению вязкости крови, а кроме того, является фактором риска развития тромбоэмболий, что также ведет к повышению давления в ЛА и ЛСС [18]. Еще одним механизмом повышения ЛСС при полицитемии является ее ингибиторное действие на эндотелийзависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин.

Выделяют также следующую причину развития ЛГ у больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей: высокая амплитуда отрицательного инспираторного внутригрудного давления имеет выраженные гемодинамические последствия, в том числе и повышение давления в ЛА [17].

Хроническая тромбоэмболическая ЛГ

Среди различных вариантов ЛГ особое место занимает хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЛГ) – патологическое состояние, вызванное хронической окклюзией или стенозом легочного артериального русла после перенесенной ТЭЛА, в некоторых случаях приводящее к развитию хронического легочного сердца [1]. Считается, что ХТЛГ – редкий исход ТЭЛА [21]. Однако, учитывая высокую частоту легочной эмболии, ХТЛГ как отдаленное осложнение ТЭЛА является актуальной проблемой медицины. Ежегодно легочная эмболия возникает у 100–200 человек на 100 000 населения, причем ее частота увеличивается с возрастом, достигая 1% среди людей старше 75 лет [22]. В Германии ежегодно регистрируется 350 000 случаев ТЭЛА, из них свыше 40 000 случаев имеют летальный исход [23]. Отмечено, что среди госпитализированных пациентов 70% приходится на долю терапевтических больных.

По данным большинства исследователей, у 2/3 пациентов с ТЭЛА происходит полное растворение тромбов, однако у некоторых больных по невыясненным пока причинам тромбоэмбол трансформируется в фиброзную ткань в течение нескольких месяцев/лет и становится частью

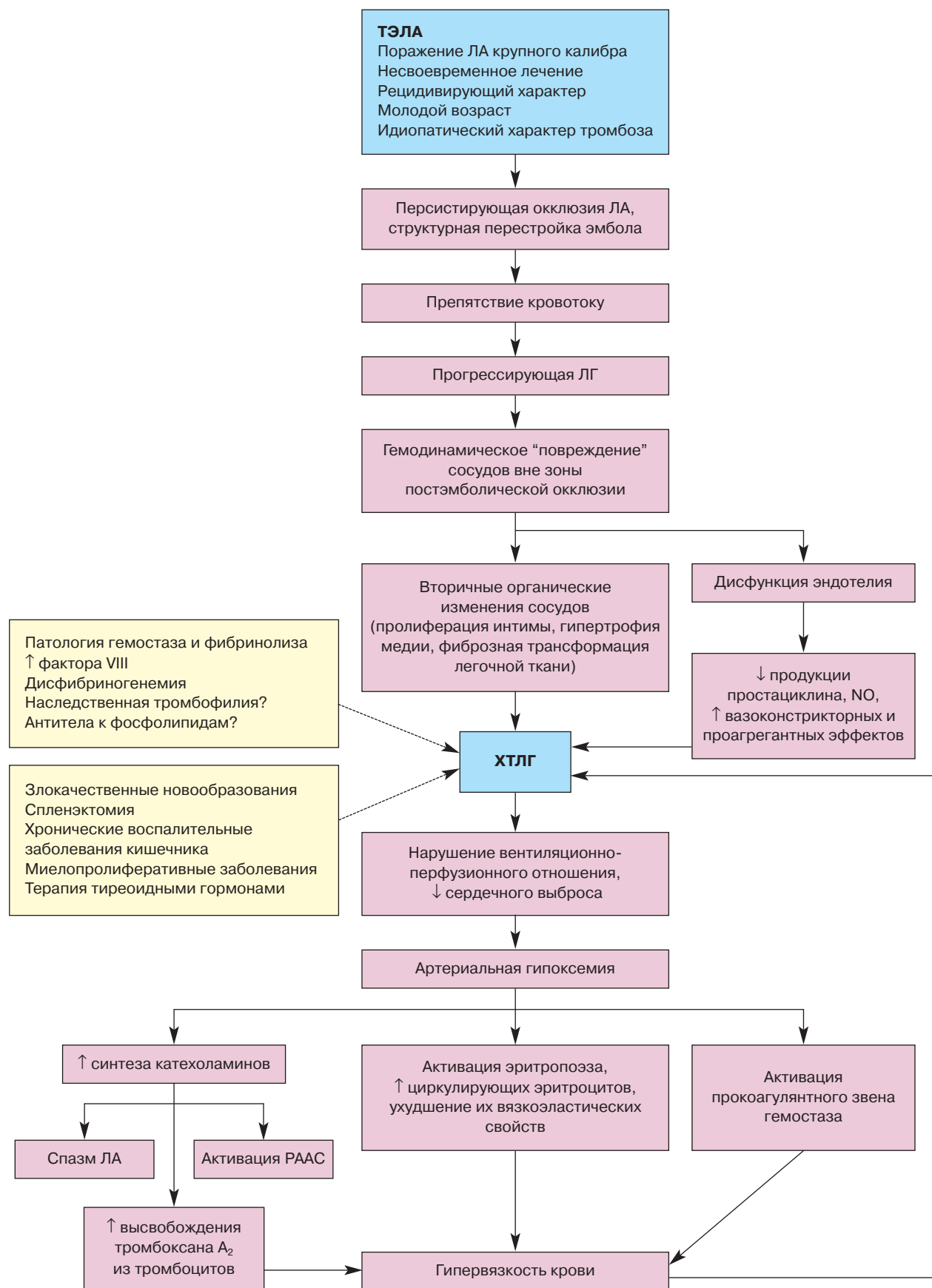


Рис. 2. Патогенетические механизмы формирования ХТЛГ. РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

интимы и меди [24]. В большинстве случаев при ХТЛГ обструкции подвергается более 40% сосудистого русла.

В процессе формирования ХТЛГ важную роль играют нарушения гемостаза и фибринолиза. Установлено, что к развитию ХТЛГ после перенесенной ТЭЛА могут приводить различные аномалии структуры фибрина. Так, в исследовании Т.А. Morris et al. у 15% пациентов с ХТЛГ были обнаружены 5 различных видов дисфибриногенемий [25]. Наличие аномального фибриногена в кровяном сгустке приводит к тому, что волокна фибрина становятся более толстыми и хуже подвергаются лизису. Вероятность развития ХТЛГ увеличивается при повышении уровня фактора VIII в крови, наличии волчаночного антикоагулянта и повышенных титров антифосфолипидных антител [26]. Влияние гипергомоцистеинемии, дефицита антитромбина, протеинов С и S, антифосфолипидных антител на формирование и течение ХТЛГ нуждается в дальнейшем изучении.

Патофизиологические этапы прогрессирования ЛГ в раннем периоде еще хорошо не изучены. Сосудистая обструкция – главная причина развития ХТЛГ. Гемодинамически развитие и прогрессирование данного вида ЛГ связывают с повторными ТЭЛА и тромбозом *in situ*, а в дальнейшем и с ремоделированием легочных сосудов и развитием тромботической и гипертензивной легочной артериопатии [27–29] (рис. 2).

Вследствие поражения крупных ЛА при легочной эмболии постепенно развивается микроваскулярная артериопатия и формируется выраженная прекапиллярная гипертензия МКК. Увеличение ЛСС у пациентов с ЛГ приводит к повышению систолического и диастолического давления в ЛА, формированию хронического легочного сердца, при этом в миокарде, преимущественно ПЖ, наблюдаются изменения в виде гипертрофии, дистрофии, атрофии и некроза кардиомиоцитов. Это приводит к нарушению систолической и диастолической функции ПЖ.

Картина ХТЛГ может быть асимптоматической в течение от нескольких месяцев до нескольких лет. У многих пациентов с ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, и они поступают в клинику уже с признаками декомпенсации ПЖСН. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана. Важно то, что у многих больных ХТЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, и это затрудняет своевременную диагностику. Наличие признаков перенесенного венозного тромбоза у больного с подозрением на ХТЛГ является важным доказательством перенесенной ТЭЛА, однако отсутствие признаков посттромботической болезни нижних конечностей (трофические расстройства, отек, вторичное варикозное расширение вен) не исключает данную патологию. Окончательно диагноз ХТЛГ позволяют установить сцинтиграфия легких, компьютерная томография с внутривенным болюсным контрастированием ЛА, ангиопульмонография.

Таким образом, вне зависимости от причин развития ЛГ в ее патогенезе следует выделить четыре основных патофизиологических феномена, сочетание которых раскры-

вает сущность процессов ремоделирования легочных сосудов [5]:

- 1) вазоконстрикция;
- 2) редукция легочного сосудистого русла;
- 3) снижение эластичности легочных сосудов;
- 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

Клиническая картина и диагностика

Основными клиническими признаками существующей ЛГ являются [1, 2]:

- инспираторная одышка различной степени выраженности (отмечается в покое, усиливается при незначительной физической нагрузке, сохраняется в положении сидя);
- боли в грудной клетке (из-за расширения ствола ЛА и ишемии миокарда ПЖ);
- головокружения и обмороки (как правило, провоцируются физической нагрузкой);
- сердцебиения и нарушения сердечного ритма;
- кашель (чаще сухой);
- кровохарканье.

Помимо оценки клинической картины заболевания важны данные инструментальных и лабораторных исследований, позволяющие оценить причину и степень тяжести ЛГ. С этой целью проводят рентгенографию органов грудной клетки, электро- и фонокардиографию, эхокардиографию (ЭхоКГ), оценку функции внешнего дыхания и другие функциональные пробы, вентилиционно-перфузионную сцинтиграфию легких, ангиопульмонографию, катетеризацию правых отделов сердца, а также выполняют анализы крови (клинический, биохимический, иммунологический, коагулограмма) [1]. Для оценки тяжести ЛАГ применяются такие показатели, как наличие признаков ПЖСН и быстрое прогрессирование ее симптомов, появление синкопальных состояний, функциональный класс ЛГ по ВОЗ, концентрация в плазме BNP/Nt-proBNP, а также показатели ЭхоКГ (наличие перикардального выпота и др.) и гемодинамические показатели (давление в ПП, сердечный индекс).

Для постановки диагноза ЛГ ключевыми являются только те методы обследования, которые позволяют определить давление в ЛА. Ориентировочно это можно сделать с помощью такого неинвазивного метода, как доплер-ЭхоКГ, но наиболее точным методом ("золотым стандартом" диагностики ЛГ) является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации.

Эхокардиография является одним из информативных методов оценки давления в ЛА (табл. 2). Преимущества ЭхоКГ заключаются в том, что неинвазивно можно оценить состояние всех отделов сердца, опре-

Таблица 2. Классификация ЛГ по степени тяжести [33]

Степень тяжести ЛГ	СДЛА, мм рт. ст.
Легкая	30–50
Средняя	50–80
Тяжелая	>80

Обозначения: СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

Таблица 3. Антагонисты кальция для лечения больных ЛГ

Препарат	Начальная доза, мг	Прирост дозы каждые 3–5 дней, мг	Суточная доза, мг		
			СДЛА <50 мм рт. ст.	СДЛА 50–100 мм рт. ст.	СДЛА >100 мм рт. ст.
Нифедипин	20,0–40,0	+20,0	40,0–60,0	80,0–120,0	120,0–180,0
Исрадипин	2,5–5,0	+2,5–5,0	7,5–10,0	10,0–12,5	12,5–15,0
Амлодипин	2,5–5,0	+2,5	10,0	12,5	15,0
Лацидипин	2,0–4,0	+2,0	4,0	4,0–8,0	8,0
Дилтиазем	30,0–60,0	+30,0	120,0–180,0	180,0–240,0	240,0–360,0

делить степень ЛГ, исключить ряд причин вторичной ЛГ (пороки митрального клапана, дилатационная кардиомиопатия и др.), оценить изменение давления в ЛА и функцию ПЖ в динамике.

Катетеризация правых отделов сердца и ЛА в настоящее время является наиболее точной методикой в диагностике ЛГ, однако в клинической практике метод имеет ограничения, связанные с инвазивностью, что препятствует возможности динамического наблюдения пациентов. “Прямой” метод позволяет с наибольшей точностью измерить давление в ПП и ПЖ, ЛА, давление заклинивания в ЛА, рассчитать сердечный выброс (чаще используется метод термодилуции, реже – метод Фика), определить уровень оксигенации смешанной венозной крови (PvO_2 и SvO_2). Данный метод позволяет оценить тяжесть ЛГ и дисфункции ПЖ, а также используется для оценки эффективности вазодилататоров (обычно острые пробы).

Согласно современным представлениям, диагноз ЛГ может быть поставлен, если среднее давление в ЛА при катетеризации правых отделов сердца составляет >25 мм рт. ст. [1, 2]. Существовавшее ранее определение ЛГ как увеличения среднего давления в ЛА >30 мм рт. ст. при физической нагрузке не нашло клинического подтверждения, так как у здоровых лиц этот показатель на фоне нагрузки может достигать и больших величин [2]. Для дифференциальной диагностики прекапиллярной и посткапиллярной форм ЛГ необходима дополнительная оценка показателей давления заклинивания в легочных капиллярах, транспульмонарного градиента давления и сердечного выброса.

Магнитно-резонансная томография является относительно новым методом диагностики ЛГ. С ее помощью можно достаточно точно оценить толщину стенки и объем полости ПЖ, фракцию выброса ПЖ. Исследование функции внешнего дыхания позволяет определить вклад поражения дыхательных путей или паренхиматозного заболевания легких в развитие ЛГ: выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких.

Основные подходы к лечению

Исходя из основных аспектов патогенеза выделяют главные задачи терапии ЛГ [5]:

- вазодилатация – релаксация гладкомышечных клеток легочных сосудов;

- предотвращение или регресс ремоделирования легочных сосудов;
- хроническая антикоагулянтная терапия – предотвращение эмболии легочных сосудов и/или тромбоза in situ.

Для релаксации гладкомышечных клеток легочных сосудов показаны антагонисты кальция [1, 2]. Важно подчеркнуть, что терапию данной группой препаратов следует начинать под строгим гемодинамическим контролем только у тех больных ЛГ, у которых имеется ответ на применение вазодилататоров. Следует учитывать исходную частоту сердечных сокращений. При частоте сердечных сокращений >80 в 1 мин предпочтение отдается дилтиазему, а при частоте <80 в 1 мин – препаратам дигидропиридинового ряда (например, амлодипину) (табл. 3). Назначение верапамила не показано, учитывая его потенциальный отрицательный инотропный эффект.

Для предотвращения эмболии легочных сосудов и/или развития тромбоза in situ при ЛГ используют непрямые антикоагулянты. Легочная гипертензия сопровождается гиперкоагуляцией и снижением фибринолитического потенциала, что объясняет значительную частоту тромботических поражений легочных сосудов у таких больных. Высокое ЛСС и низкий сердечный выброс приводят к резкому снижению скорости кровотока и повышению вероятности тромбозомболических осложнений. Применение варфарина практически удваивает 3-летнюю выживаемость больных с первичной ЛГ, причем улучшается прогноз как у пациентов, у которых имеется ответ на терапию антагонистами кальция, так и у больных, у которых отсутствует ответ на нее [2]. Стартовая доза варфарина должна составлять 5 мг. Дальнейший режим дозирования устанавливается индивидуально под контролем международного нормализованного отношения до уровня 2–3. Полную дозу препарата следует принимать 1 раз после вечернего приема пищи.

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. В этой связи ясна целесообразность проведения кислородотерапии – длительных ингаляций кислорода (2 л/мин) у больных ЛГ.

Одним из новых направлений в лечении ЛГ является применение простаноидов. Простаноиды – мощные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов

(антиагрегационным, антипролиферативным, цитопро-
тективным) [1, 2]. Благодаря этому простаноиды не толь-
ко успешно снижают давление в ЛА, но и замедляют ре-
моделирование легочных сосудов, препятствуя тромбо-
образованию в них.

Среди всех простаноидов значимое предпочтение от-
дается ингаляционному илопросту (Вентавис, “Байер”), так
как проведение постоянных внутривенных инфузий повы-
шает риск инфекционных осложнений и способствует зна-
чительному удорожанию лечения, при том что простаноиды
сами по себе являются дорогостоящими препаратами. Ило-
прост – первый простаноид, рекомендованный для ле-
чения ЛГ в виде аэрозоля для ингаляционного применения.
Благоприятное влияние этого препарата на функциональ-
ные возможности пациентов впервые было подтверждено в
многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируе-
мом рандомизированном исследовании, проведенном
H. Olschewski et al., в котором илопрост применялся инга-
ляционно у больных ЛГ различной этиологии (идиопатиче-
ской, ассоциированной с СЗСТ, приемом анорексигенных
веществ, неоперабельной хронической ТЭЛА) [30]. В ис-
следовании было выявлено значительное и достоверное
улучшение функциональных показателей на фоне приема
илопроста по сравнению с плацебо. Частота регистрации
комбинированной конечной точки (снижение функциональ-
ного класса на 1 уровень и улучшение теста с 6-минутной
ходьбой как минимум на 10% при отсутствии признаков
клинического ухудшения) составила 16,8% в группе ило-
проста и 4,9% в группе плацебо ($p = 0,007$), а влияние пре-
парата на результаты теста с 6-минутной ходьбой вырази-
лись в их увеличении в среднем на 36 м ($p = 0,007$). Эти пре-
имущества илопроста были обусловлены как улучшением
функциональных показателей на фоне его приема, так и их
прогрессирующим ухудшением в группе плацебо.

В некоторых исследованиях были получены первые
многообещающие результаты влияния илопроста на долго-
срочный прогноз, хотя эти данные пока остаются противоречивыми. В частности, M.M. Hoepfer et al. выявили улучшение переносимости физической нагрузки и гемодинамики на фоне терапии илопростом на протяжении 1 года [31]. C.F. Opitz et al. продемонстрировали благоприятное влияние илопроста на выживаемость больных идиопатической ЛГ: согласно полученным данным, выживаемость пациентов без клинически значимых событий (т.е. без необходимости в трансплантации, постоянной внутривенной терапии или добавления в схему лечения пероральных препаратов) при терапии илопростом составила 53, 29 и 20% в течение 1, 2 и 3 лет лечения соответственно, а выживаемость в целом (вне зависимости от наличия значимых событий) – 79, 70 и 59% соответственно [32]. Это превышало цифры прогнозируемой американскими экспертами NIN расчетной выживаемости в те же сроки (68, 55 и 46% соответственно) [32].

Препарат илопрост используется в виде ингаляций при лечении среднетяжелой и тяжелой стадии ЛГ в случае ИЛАГ, наследственной ЛАГ, при ЛАГ, обусловленной забо-

леванием соединительной ткани либо действием лекарст-
венных средств или токсинов, а также при ХТЛГ, когда от-
сутствует возможность хирургического лечения.

Каждый сеанс ингаляционной терапии начинают с при-
менения илопроста в дозе 2,5 мкг, доставляемого через
мундштук небулайзера. Доза илопроста может быть увели-
чена до 5 мкг, в соответствии с индивидуальной потребно-
стью и переносимостью. Ингаляции следует проводить от
6 до 9 раз в день в течение 4–10 мин, в соответствии с ин-
дивидуальной потребностью пациента и переносимостью
препарата. Чтобы минимизировать случайное воздейст-
вие препарата, рекомендуется использовать илопрост в
небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-
пусковой системой, а также хорошо проветривать поме-
щение. Следует внимательно наблюдать за пациентами с
низким системным артериальным давлением во избежа-
ние усугубления гипотензии.

Прогноз ЛГ определяется ранней диагностикой и адек-
ватной терапией первопричины развития этого состояния,
что требует внимательного анализа клинической картины
заболевания и данных обследования больного.

Список литературы

- McLaughlin V.V. et al. // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 2250.
- Galiè N. et al. // *Eur. Heart J.* 2009. V. 30. P. 2493.
- Rubin L.J. // *Chest*. 2004. V. 126. Suppl. 1. P. S7.
- Dresdale D.T. et al. // *Am. J. Med.* 1951. V. 11. P. 686.
- Simonneau G. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004. V. 43. Suppl. 12S. P. S5.
- Morelli S. et al. // *Lupus*. 1993. V. 2. P. 367.
- Morgan J.M. et al. // *Chest*. 1991. V. 99. P. 551.
- Braunwald E. // *Heart Disease* / Ed. by E. Braunwald et al. 6th ed. N.Y., 2001. P. 1643–1713.
- Kapoor A. et al. // *Indian Heart J.* 2004. V. 56. P. 27.
- Connolly H.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 1997. V. 337. P. 581.
- Маколкин В.И. Приобретенные пороки сердца. 4-е изд. М., 2008.
- Wood P. *Diseases of the Heart and Circulation*. Philadelphia, 1956.
- Haworth S.G. et al. // *Int. J. Cardiol.* 1988. V. 18. P. 405.
- Rounds S., Cutait M.I. // *Textbook of Pulmonary Diseases* / Ed. by G. Baum et al. 6th ed. Philadelphia; N.Y., 1998.
- Коноплева Л.Ф. и др. // *Врач. дело*. 1990. № 10. С. 30.
- Weitzenblum E., Demedts M. // *Eur. Respir. Mon.* 1998. V. 7. P. 180.
- Fishman A.P. // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1976. V. 114. P. 775.
- Hida W. et al. // *Respiration*. 2002. V. 7. P. 3.
- Von Euler U.S., Liljestrand G. // *Acta Physiol. Scand.* 1946. V. 12. P. 301.
- Barbera J.A. et al. // *Eur. Respir. J.* 2003. V. 21. P. 892.
- Moser K.M. et al. // *Circulation*. 1990. V. 81. P. 1735.
- Goldhaber S.Z. // *Lancet*. 2004. V. 363. P. 1295.
- Torbicki A. et al. // *Eur. Heart J.* 2008. V. 29. P. 2276.
- Wagenvoort C.A. // *Chest*. 1995. V. 107. Suppl. 1. P. S10.
- Morris T.A. et al. // *Blood*. 2009. V. 114. P. 1929.
- Wolf M. et al. // *Eur. Respir. J.* 2000. V. 15. P. 395.
- Савельев В.С. и др. *Флебология: Руководство для врачей* / Под ред. В.С. Савельева. М., 2001.
- Bonderman D. et al. // *Thromb. Haemost.* 2003. V. 90. P. 372.
- Khan M.G., Palmer L.B. // *Pulmonary Disease Diagnosis and Therapy. A Practical Approach* / Ed. by M.G. Khan, J.P. Lynch. Baltimore, 1997. P. 585–601.
- Olschewski H. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2002. V. 347. P. 322.
- Hoepfer M.M. et al. // *N. Engl. J. Med.* 2000. V. 342. P. 1866.
- Opitz C.F. et al. // *Eur. Heart J.* 2005. V. 26. P. 1895.
- Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Т. 5 / Под ред. В.В. Митькова, В.А. Сандрикова. М., 1998. ●