

Легочная гипертензия при хронических респираторных заболеваниях

С.Н. Авдеев

Легочная гипертензия (ЛГ) и ее прямое следствие – хроническое легочное сердце – являются частыми осложнениями хронических респираторных заболеваний. Согласно современной классификации ЛГ, принятой на 4-м Всемирном симпозиуме по легочной артериальной гипертензии (Dana Point, США, 2008 г.), данные формы ЛГ относятся к группе “ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией”. Поскольку к этой же группе ЛГ отнесены и внелегочные заболевания, основным проявлением которых служит гиповентиляция, то более корректно название “ЛГ при хронических респираторных заболеваниях”.

Клиническая классификация ЛГ (Dana Point, 2008):

1. Легочная артериальная гипертензия:

- 1.1. идиопатическая;
- 1.2. семейная:
 - 1.2.1. связанная с BMP2 (рецептор костного морфогенетического белка 2-го типа);
 - 1.2.2. связанная с ALK1 (ген активин-рецепторподобной киназы-1), эндоглином с наследственной геморрагической телеангиоэктазией или без нее;
 - 1.2.3. неизвестной природы;
- 1.3. индуцированная лекарственными препаратами или токсинами;
- 1.4. ассоциированная с:
 - 1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ);
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией;
 - 1.4.3. портальной гипертензией;
 - 1.4.4. врожденными заболеваниями сердца;
 - 1.4.5. шистосомозом;
 - 1.4.6. хронической гемолитической анемией;
- 1.5. персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

1'. Легочная веноокклюзионная болезнь и/или капиллярный гемангиоматоз.

2. Легочная гипертензия, обусловленная заболеваниями левых отделов сердца:

- 2.1. систолическая дисфункция;
- 2.2. диастолическая дисфункция;
- 2.3. поражение клапанов.

3. Легочная гипертензия, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксемией:

- 3.1. хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ);
- 3.2. интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ);
- 3.3. другие легочные заболевания со смешанными респираторными и обструктивными нарушениями;
- 3.4. нарушения дыхания во время сна;
- 3.5. заболевания с альвеолярной гиповентиляцией;
- 3.6. длительное пребывание в высокогорье;
- 3.7. аномалии развития.

4. Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия.

5. Легочная гипертензия с неясными или многофакторными механизмами:

- 5.1. гематологические нарушения: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия;
- 5.2. системные заболевания: саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, васкулиты;
- 5.3. метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы;
- 5.4. другие: обструкция опухолью, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность с гемодиализом.

Критерием наличия ЛГ при хронических респираторных заболеваниях является повышение **среднего давления в легочной артерии (Ppa)** в условиях покоя выше 20 мм рт. ст. (в норме Ppa находится в пределах $14,0 \pm 3,3$ мм рт. ст., не зависит от пола и мало зависит от возраста).

В контексте ЛГ часто используется термин *cor pulmonale* – **легочное сердце**. Комитет экспертов Всемирной организации здравоохранения предложил следующее определение: “*Cor pulmonale* – гипертрофия правого желудочка, которая является следствием заболеваний, нарушающих функцию и структуру легких”. Однако это определение было дано около 40 лет назад и в настоящее время не совсем удобно для использования в клинической практике, поэтому некоторые эксперты предлагают отождествлять понятия “легочная гипертензия” и “*cor pulmonale*” и использовать такое определение: *cor pulmonale* – легочная артериальная гипертензия, являющаяся следствием заболеваний, нарушающих функцию и/или структуру легких;

Сергей Николаевич Авдеев – профессор, зам. директора НИИ пульмонологии ФМБА России.

Таблица 1. Сравнение функциональных показателей и параметров гемодинамики при различных формах ЛГ

Параметры	Заблевание			
	идиопатическая ЛГ	ХОБЛ	ИЛФ	СОАС
Исследование	Rich et al., 1987	Weitzenblum et al., 1981	Weitzenblum et al., 1983	Chaouat et al., 1996
Число больных	187	62	31	37
Женщины/мужчины	110/77	2/60	8/23	2/35
Возраст, годы	36 ± 15	55 ± 8	58 ± 16	52 ± 11
ОФВ ₁ , л	–	1,17 ± 0,39	1,66 ± 0,65	1,83 ± 0,79
PaO ₂ , мм рт. ст.	–	60 ± 9	68 ± 12	64 ± 9
PaCO ₂ , мм рт. ст.	–	45 ± 6	35 ± 5	44 ± 5
Ppa, мм рт. ст.	60 ± 15	26 ± 6	24 ± 11	26 ± 6
ДЗЛА, мм рт. ст.	8 ± 4	8 ± 2	7 ± 4	8 ± 3
СИ, л/мин/м ²	2,27 ± 0,90	3,8 ± 1,1	3,4 ± 0,8	2,8 ± 0,6
ИЛСС, мм рт. ст./мин/м ²	26 ± 14	4,8 ± 1,4	5,0 ± 3,1	3,0 ± 2,0

Обозначения: ИЛФ – идиопатический легочный фиброз; СОАС – синдром обструктивного апноэ во время сна; PaO₂ – парциальное давление кислорода в артериальной крови; PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа в артериальной крови; ДЗЛА – давление заклинивания в ЛА; СИ – сердечный индекс; ИЛСС – индекс легочного сосудистого сопротивления.

легочная артериальная гипертензия приводит к развитию гипертрофии и дилатации правого желудочка (ПЖ) и со временем может привести к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности.

ЛГ у больных ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких характеризуется ограничением воздушного потока, которое не полностью обратимо; это ограничение воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом дыхательных путей на повреждающие частицы или газы. ЛГ является прогностически неблагоприятным осложнением ХОБЛ. В многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в странах Европы, было показано, что легочное сердце занимает второе место в структуре общей смертности больных ХОБЛ, уступа лишь дыхательной недостаточности.

Распространенность ЛГ

Точных данных о распространенности ЛГ у больных ХОБЛ нет, так как исследования с использованием надежного метода оценки давления в легочной артерии (ЛА) – катетеризации центральных вен – в большой выборке больных ХОБЛ не проводились. Согласно данным аутопсийных исследований, признаки гипертрофии ПЖ встречаются у 40% всех больных, умерших от ХОБЛ. В клинических исследованиях, включавших относительно небольшое число больных, были получены сходные данные: при использовании прямых методов оценки давления Ppa выше 20 мм рт. ст. в покое было выявлено у 35% больных тяжелой ХОБЛ.

Распространенность ЛГ и легочного сердца зависит от тяжести функциональных изменений в легких: при **объеме форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) <600 мл** частота развития легочного сердца достигает 70%. Thabut et al. оценивали легочную гемодинамику у 251 больного ХОБЛ, который был кандидатом для трансплантации легких

или хирургической редукции легочного объема (средний ОФВ₁ 24 ± 12% от должного). Ppa выше 25 мм рт. ст. было обнаружено у 50% больных, причем у большинства больных значения Ppa находились в диапазоне 25–35 мм рт. ст. (рис. 1).

В большинстве случаев ЛГ у больных ХОБЛ характеризуется как легкая или умеренная (табл. 1) в отличие от идиопатической легочной артериальной гипертензии. Однако при ХОБЛ может встречаться и тяжелая ЛГ: в двух работах Ppa >40 мм рт. ст. было отмечено у 27 из 998 больных (2%) и у 16 из 215 больных (7%). У всех больных ХОБЛ с выраженной ЛГ характерными функциональными особенностями служили значительное снижение диффузионной способности легких, тяжелая гипоксемия без гиперкапнии и умеренное снижение ОФВ₁ (около 50% от должного).

Больных ХОБЛ условно можно разделить на две большие группы: “синие отечники” (бронхитический тип) и “розовые пыхельщики” (эмфизематозный тип). Считалось, что развитие ЛГ характерно для “синих отечников”, одна-

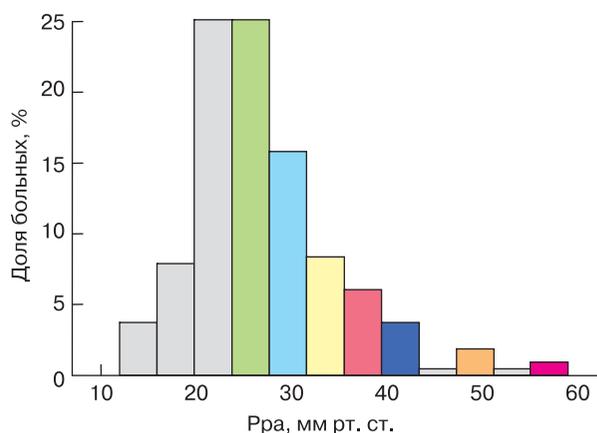


Рис. 1. Распределение Ppa у больных ХОБЛ (Thabut et al., 2005).

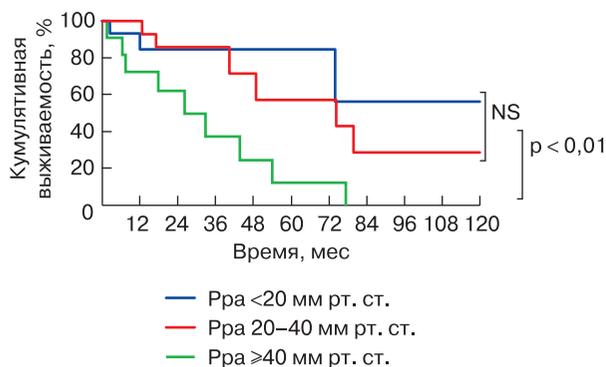


Рис. 2. Выживаемость больных ХОБЛ в зависимости от тяжести ЛГ (Chaouat et al., 2005).

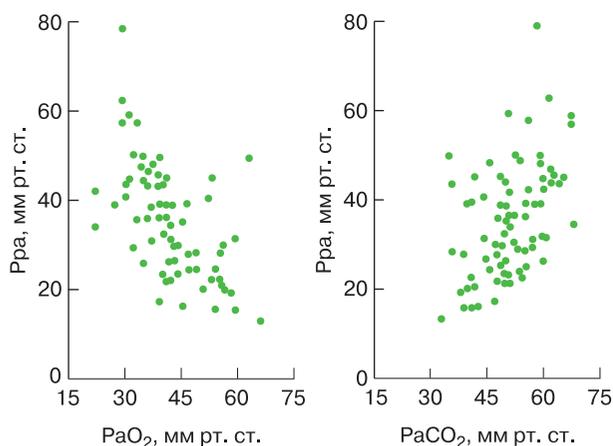


Рис. 3. Корреляции между Ppa и газовым составом артериальной крови (Naeije, McNee, 2003).

ко недавние исследования показали неожиданно высокую частоту ЛГ у больных с эмфиземой легких. В исследовании Scharf et al., включавшем 120 пациентов с тяжелой эмфиземой легких (средний ОФВ₁ 27% от должного), Ppa > 20 мм рт. ст. наблюдалось у 91% больных.

Прогностическое значение ЛГ

ЛГ является одним из важнейших факторов прогноза у больных ХОБЛ. В многочисленных исследованиях была показана прогностическая значимость таких параметров, как Ppa, дисфункция ПЖ и **легочное сосудистое сопротивление** (ЛСС). В ходе 7-летнего наблюдения за 50 больными ХОБЛ было показано, что ЛСС служит одним из наиболее сильных предикторов летальности: ни один из пациентов с уровнем ЛСС > 550 дин с см⁵ не прожил более 3 лет. По совокупным данным нескольких долгосрочных исследований выживаемость больных ХОБЛ тесно связана со степенью ЛГ: при уровне Ppa 20–30 мм рт. ст. 5-летняя выживаемость пациентов составляет 70–90%, при Ppa 30–50 мм рт. ст. – 30%, а при тяжелой ЛГ (Ppa > 50 мм рт. ст.) – стремится к нулю. Близкие данные были получены в недавно опубликованном исследовании Страсбургской группы: при сравнении выживаемости больных ХОБЛ с разным уровнем Ppa

наибольшая летальность была отмечена среди больных с выраженной ЛГ (рис. 2).

Уровень давления в ЛА является также предиктором частоты госпитализаций у больных ХОБЛ. В исследовании Kessler et al., включавшем 64 больных ХОБЛ, повышение Ppa > 18 мм рт. ст. оказалось наиболее сильным независимым фактором риска госпитализации (относительный риск 2,0; p = 0,001). Эта ассоциация указывает на возможность выделить группу наиболее уязвимых больных, нуждающихся в проведении агрессивной терапии: активная коррекция ЛГ у больных ХОБЛ может значительно улучшить их функциональный статус и снизить частоту госпитализаций.

Механизмы ЛГ при ХОБЛ

Сосуды малого круга кровообращения характеризуются малым сопротивлением и высокой податливостью (комплайнсом), поэтому для значимого повышения Ppa у здорового человека необходимо повышение сердечного выброса не менее чем в 2,5 раза. Значительное повышение давления в ЛА происходит только при развитии выраженных изменений легочных сосудов. У больных ХОБЛ легкой и средней тяжести Ppa и ЛСС в покое могут находиться в пределах нормальных значений (или быть несколько повышенными), но они обычно увеличиваются во время физической нагрузки. По мере прогрессирования заболевания Ppa и ЛСС становятся повышенными в покое и еще более возрастают при физической нагрузке.

К развитию ЛГ у больных ХОБЛ, как правило, приводит не один фактор, а комбинация факторов, оказывающих активное или пассивное влияние на легочную гемодинамику.

Основной причиной ЛГ служит **артериальная гипоксемия**. В нескольких исследованиях была доказана зависимость между тяжестью ЛГ и степенью артериальной гипоксемии (рис. 3). Прогрессирование гипоксемии у пациентов с хроническими заболеваниями легких почти всегда сопровождается нарастанием ЛГ. Альвеолярная гипоксия вызывает легочную вазоконстрикцию посредством прямых и непрямых механизмов. Прямой эффект гипоксии связан с деполяризацией гладкомышечных клеток легочных сосудов и их сокращением, к чему приводит изменение функции калиевых каналов клеточных мембран. К непрямому механизму гипоксической легочной вазоконстрикции относится воздействие на стенку сосудов эндогенных медиаторов, таких как лейкотриены, гистамин, серотонин, ангиотензин II и катехоламины. Все эти вещества являются вазоконстрикторами, и их продукция значительно повышается в условиях гипоксии.

Другие нарушения газообмена – **гиперкапния и ацидоз** – также приводят к развитию ЛГ (см. рис. 2). Предполагается, что в основе повышения давления в ЛА в данном случае лежит не прямая вазоконстрикция, а повышение сердечного выброса.

В последние годы активно обсуждается роль **дисфункции эндотелия легочных сосудов** при ЛГ различ-

ного генеза. Хроническая гипоксемия приводит к повреждению эндотелия, что сопровождается снижением продукции эндогенных вазодилататоров: простаглицлина, простагландина E_2 и оксида азота (NO). Особое значение в генезе ЛГ у больных ХОБЛ придается недостаточности высвобождения NO. Синтез эндогенного NO регулируется NO-синтазой, которая постоянно экспрессируется эндотелиальными клетками. Гипоксемия приводит к нарушению продукции NO, причем дисфункция эндотелия легочных сосудов у больных ХОБЛ может быть связана не только с хронической гипоксемией, но и с воспалением, которое значительно снижает экспрессию NO-синтазы и продукцию NO. В адвентиции малых мышечных артерий у больных легкой ХОБЛ обнаруживают инфильтрацию CD8-лимфоцитами, причем выраженность воспалительной реакции коррелирует с утолщением интимы и эндотелиальной дисфункцией.

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, фиброэластозом интимы и утолщением адвентиции (рис. 4). Ремоделирование легочных артерий встречается не только при тяжелой ХОБЛ, но и на ранних стадиях заболевания. К другим структурным факторам, участвующим в развитии ЛГ при ХОБЛ, относятся сокращение площади капиллярного русла, сопровождающее деструкцию паренхимы легких при эмфиземе, и компрессия легочных сосудов в результате выраженной легочной гиперинфляции (что также наблюдается при тяжелой эмфиземе).

Полицитемия, развивающаяся вследствие хронической артериальной гипоксемии, также способствует повышению Ppa и ЛСС у больных ХОБЛ. Полицитемия приводит к повышению вязкости крови и служит фактором риска тромбозов ЛА, что также приводит к повышению Ppa и ЛСС. Кроме того, полицитемия ингибирует эндотелий-зависимую релаксацию сосудов в ответ на ацетилхолин. Данный эффект связан со способностью гемоглобина связывать NO в легочном кровотоке, что, в свою очередь, усиливает гипоксическую легочную вазоконстрикцию.

Еще одной причиной ЛГ у больных ХОБЛ служит значительное отрицательное внутригрудное давление во время вдоха, которое имеет выраженные гемодинамические последствия, в том числе и повышение давления в ЛА.

ЛГ при ИЗЛ

Идиопатический легочный фиброз

ИЛФ является одним из наиболее часто встречающихся ИЗЛ, входя в группу идиопатических интерстициальных пневмоний. Это клиничко-патологические формы ИЗЛ, характеризующиеся многими сходными чертами (неизвестная природа, близкие клинические и рентгенологические признаки), однако имеющие достаточное количество различий (в первую очередь, морфологических). Морфологи-

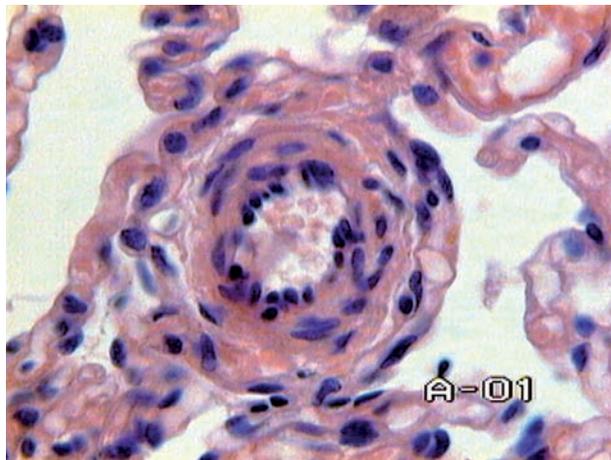


Рис. 4. Ветвь легочной артерии (артериола) у больного ХОБЛ: гиперплазия интимы, умеренно выраженная гипертрофия меди. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

ческая картина ИЛФ соответствует паттерну обычной интерстициальной пневмонии. Средняя выживаемость больных ИЛФ составляет около 3 лет, а наиболее частой причиной смерти служит дыхательная недостаточность. Другими причинами смерти становятся сердечная недостаточность, легочное сердце, бронхогенная карцинома и ишемическая болезнь сердца.

ЛГ является довольно частым осложнением ИЛФ, встречаясь у 32–85% больных. Такой разброс встречаемости ЛГ отражает различные стадии заболевания ИЛФ: на более поздних этапах ЛГ встречается чаще. Это подтверждается данными исследований, в которых проводилось серийное измерение давления в ЛА: при первом обследовании ЛГ выявили у 33% больных ИЛФ, а при втором измерении у этой же группы больных (перед трансплантацией легких) – у 85%. Как и при ХОБЛ, ЛГ у больных ИЛФ чаще всего легкая или умеренная (см. табл. 1).

У больных ИЛФ, имеющих ЛГ, как правило, выявляют более тяжелые нарушения газообмена, снижение диффузионной способности легких ($D_{L_{CO}}$) и толерантности к физическим нагрузкам, чем у пациентов без ЛГ. При этом в большинстве работ не было показано корреляции между Ppa и выраженностью рестриктивных изменений в легких. ЛГ является неблагоприятным прогностическим фактором у больных ИЛФ. По данным Lettieri et al. летальность в течение одного года у больных ИЛФ с ЛГ составляла 28%, а в отсутствие ЛГ – 5,5% ($p = 0,002$). В другом исследовании медиана выживаемости больных с **систолическим давлением в легочной артерии (СДЛА)** по данным эхокардиографии ≥ 50 мм рт. ст. составляла 0,7 года, а при СДЛА < 50 мм рт. ст. – 4 года.

Морфологические изменения сосудов при ЛГ у больных ИЛФ включают изменения интимы и меди, похожие на изменения при ХОБЛ, однако при ИЛФ изменения интимы могут приводить к бесклеточному фиброзу и полной облитерации просвета сосудов. Деструкция легочной па-

ренхимы, сокращение площади капиллярного русла и фиброз сосудов являются важнейшими причинами развития ЛГ при ИЛФ. Плотность сосудистой сети значительно снижается в зонах легочного фиброза, а маркеры эндотелиальных клеток практически полностью отсутствуют в фибробластических фокусах. С другой стороны, при ИЛФ наблюдается не только облитерация сосудов, но и ангиогенез, причем во вновь сформированных сосудах полностью отсутствует эластиновый слой, что приводит к снижению комплайенса сосудов и вносит свой вклад в развитие ЛГ.

ИЗЛ при СЗСТ

Поражения легких в виде ИЗЛ часто наблюдаются при системной склеродермии, ревматоидном артрите и других СЗСТ. Типичными проявлениями ИЗЛ при СЗСТ служат одышка при физической нагрузке и медленное ухудшение функциональных легочных показателей на протяжении многих лет. Быстрое утяжеление симптомов, снижение D_{LCO} и появление гипоксемии могут указывать на развитие ЛГ.

При анализе данных 619 больных **системной склеродермией** было обнаружено, что частота ЛГ возрастает по мере утяжеления рестриктивных нарушений. Среди больных с легкой рестрикцией, у которых общая емкость легких (ОЕЛ) составляла 65–79% от должной, 22% пациентов имели СДЛА >45 мм рт. ст., тогда как среди больных с умеренной рестрикцией (ОЕЛ 50–64% от должной) ЛГ была выявлена у 30%, а при тяжелой рестрикции (ОЕЛ <50% от должной) – у 47%. Выживаемость больных системной склеродермией при наличии ЛГ была значительно хуже, чем в отсутствие ЛГ, и сравнима с выживаемостью больных идиопатической легочной гипертензией.

Саркоидоз, гистиоцитоз X и лимфангиолейомиоматоз

Хотя саркоидоз, гистиоцитоз X и лимфангиолейомиоматоз относятся к группе ИЗЛ, в новой классификации ЛГ они выделены в отдельную группу “Смешанные формы ЛГ”, так как при данных заболеваниях происходит непосредственное вовлечение в патологический процесс легочных сосудов и поэтому нередко встречаются тяжелые формы ЛГ.

Активное гранулематозное воспаление при **саркоидозе** довольно часто затрагивает легочные артерии и вены. Степень поражения сосудов связана с выраженностью изменений легочной паренхимы, что проявляется ассоциацией ЛГ с выраженными рестриктивными и рентгенологическими изменениями. Однако при саркоидозе встречаются тяжелые формы ЛГ и без выраженного фиброза паренхимы легких. Nunes et al. представили описание 22 больных саркоидозом с ЛГ, 15 из которых имели IV стадию саркоидоза легких по данным рентгенографии (выраженный легочный фиброз), а у остальных пациентов при среднем Ppa 52 мм рт. ст. легочные объемы были относительно сохранены (средняя ОЕЛ 84% от должного). У всех больных саркоидозом с ЛГ было отмечено выраженное снижение PaO_2

и D_{LCO} . Как и при других хронических респираторных заболеваниях, ЛГ у больных саркоидозом приводит к снижению толерантности к физической нагрузке и более высокой летальности. Среди больных саркоидозом, ожидающих трансплантации легких, $Ppa >25$ мм рт. ст. имели 74%, а $Ppa >40$ мм рт. ст. – 36%. У потенциальных реципиентов, умерших от саркоидоза, Ppa составляло в среднем 41 мм рт. ст., а у выживших – 32 мм рт. ст., при этом две группы больных исходно не отличались между собой по показателям жизненной емкости легких и ОФВ₁.

При **гистиоцитозе X** описана выраженная пролиферативная воспалительная васкулопатия, в патологический процесс вовлекаются и артерии, и вены. Fartoukh et al. описали 21 больного гистиоцитозом X, ожидавшего трансплантацию легких; все пациенты имели выраженную ЛГ (Ppa 59 мм рт. ст.). Несмотря на значительные изменения легочной паренхимы, у больных не было отмечено корреляции между Ppa и функциональными параметрами. Кроме того, ремоделирование легочных сосудов наблюдалось и в зонах легких с относительно сохранными альвеолами.

При **лимфангиолейомиоматозе** патогномичным морфологическим признаком служит пролиферация гладкомышечных клеток вокруг бронховаскулярных структур, в том числе и легочных артерий. Тяжелые формы ЛГ встречаются нечасто. Изменение сердечно-сосудистого ответа на физическую нагрузку при этом заболевании свидетельствует о вовлечении в патологический процесс легочных сосудов.

ЛГ при расстройствах дыхания во время сна

Эпизодическое, но значительное повышение давления в ЛА происходит во время ночных эпизодов апноэ у больных СОАС, особенно во время REM-фазы сна. Считается, что такая реакция легочных сосудов связана с выраженной гипоксемией, однако большой вклад в развитие ЛГ во время эпизодов апноэ могут вносить и другие факторы – например, значительное отрицательное внутригрудное давление, вследствие которого повышаются венозный возврат и постнагрузка на **левый желудочек** (ЛЖ). Распространенность ЛГ ($Ppa >20$ мм рт. ст.) у больных СОАС составляет около 20%. В большинстве случаев ЛГ при СОАС является легкой/умеренной и Ppa находится в пределах 25–30 мм рт. ст. (см. табл. 1).

Хотя в экспериментах на животных было показано, что интермиттирующая гипоксемия приводит к развитию ЛГ, доказательств существования такого механизма ЛГ у человека пока не получено. В нескольких исследованиях показано, что индекс массы тела и тяжесть ночных десатураций у больных СОАС имеют более сильную связь с ЛГ, чем индекс апноэ–гипопноэ. У больных СОАС с ЛГ, как правило, присутствуют дневные нарушения функции легких и газообмена (снижение ОФВ₁, жизненной емкости легких, PaO_2 , повышение $PaCO_2$). Возможно, это связано с тем, что в большинстве проведенных исследований из группы боль-

ных СОАС не исключали пациентов с сопутствующими заболеваниями, которые сами могут служить независимыми причинами ЛГ, – прежде всего ХОБЛ и синдромом ожирения–гиповентиляции (СОГ).

В исследовании Страсбургской группы проведено сравнение показателей гемодинамики у больных СОАС и СОГ. У больных с “чистым” тяжелым СОАС (средний индекс апноэ–гипопноэ 73 эпизода в час) Ppa составило 15 ± 5 мм рт. ст., и лишь у 9% пациентов оно превышало 20 мм рт. ст. У больных СОГ (индекс массы тела >30 кг/м², PaCO₂ >45 мм рт. ст.) среднее Ppa составило 23 ± 10 мм рт. ст., а 59% пациентов имели Ppa >20 мм рт. ст. Нарушение функции внешнего дыхания и газообмена в дневное время является наиболее вероятной причиной ремоделирования легочных сосудов. Дневная ЛГ у больных СОАС ассоциирована с повышенным вазопрессорным ответом на гипоксию, а изменения отношения давления и потока свидетельствуют в пользу развития сосудистого ремоделирования.

Еще одной причиной развития ЛГ у больных СОАС может стать **диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ**. СОАС является важным фактором риска системной артериальной гипертензии, которая часто приводит к ДД ЛЖ, кроме того, сам СОАС служит независимым фактором риска ДД ЛЖ. Arias et al. выявили эхокардиографические признаки ДД ЛЖ у 9 из 10 больных СОАС с ЛГ, не имевших других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, а в отсутствие ЛГ признаки ДД определялись только у 4 из 13 пациентов. ДЗЛА довольно часто повышено у больных СОАС с ЛГ и имеет прямую корреляцию с Ppa. Поэтому хотя легкая ЛГ относительно часто встречается у больных СОАС, наиболее вероятными ее причинами служат дневные нарушения функции легких и газообмена, а также ДД ЛЖ.

Методы терапии ЛГ при хронических респираторных заболеваниях

Медикаментозная терапия при вторичных ЛГ должна быть направлена прежде всего на терапию основного заболевания. Например, у больных ХОБЛ необходимо использовать в полном объеме все средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости, оптимизации газообмена и контроля воспаления в дыхательных путях. К числу основных препаратов для терапии ХОБЛ относятся антихолинергические препараты, β₂-агонисты, теофиллин, ингаляционные глюкокортикостероиды, при развитии инфекционных обострений – антибиотики. Интересно отметить, что β₂-агонисты и теофиллин помимо бронхорасширяющего эффекта обладают также умеренным дилатирующим действием на сосуды малого круга кровообращения, т.е. способны снизить Ppa и ЛСС, а также увеличить фракцию выброса ПЖ у больных ХОБЛ. В недавно проведенном исследовании Cazzola et al. было показано, что одна ингаляция β₂-агонистов длительного действия (формотерола или салметерола) приводит к снижению СДЛА в течение 1 ч на 3–4 мм рт. ст.

Вазодилататоры

Предпринималось множество попыток найти оптимальный вазодилататор, уменьшающий ЛГ у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями. Для этой цели предлагалось использовать блокаторы кальциевых каналов, празозин, нитраты и гидралазин. Несмотря на то что в некоторых краткосрочных исследованиях была показана способность данных препаратов улучшать показатели легочной гемодинамики, данных об их положительном действии в течение длительного времени (более 3–6 мес) практически нет.

Серьезные нежелательные эффекты вазодилататоров ограничивают их использование у легочных больных. Основным нежелательным эффектом становится усугубление артериальной гипоксемии, связанное с дилатацией легочных сосудов в плохо перфузируемых зонах легких. Кроме того, все вазодилататоры неселективны, вследствие чего они воздействуют как на легочное, так и на системное кровообращение, вызывая системную гипотензию и тахикардию.

В ряде исследований показана способность **нифедипина** снижать Ppa и повышать сердечный выброс у больных ХОБЛ с ЛГ (как в покое, так и при физических нагрузках). Однако нифедипин усиливает перфузию плохо вентилируемых зон легких, что ведет к ухудшению вентиляционно-перфузионных (V_A/Q) отношений и снижению PaO₂, т.е. наблюдается подавление гипоксической легочной вазоконстрикции. Кроме того, благоприятного действия антагонистов кальция на легочную гемодинамику у больных ХОБЛ с ЛГ не наблюдалось при длительной терапии (недели и месяцы).

Аналогичная ситуация наблюдается и при назначении **нитратов**: острые пробы демонстрируют умеренное снижение Ppa и ЛСС, которое сопровождается ухудшением газообмена, а длительные исследования – отсутствие положительного эффекта на легочную гемодинамику.

Данные об эффективности **ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)** довольно противоречивы. С одной стороны, на фоне терапии ингибиторами АПФ наблюдается снижение Ppa и ЛСС, а также повышение сердечного выброса. С другой стороны, эффективность ингибиторов АПФ у больных хроническими респираторными заболеваниями не была подтверждена в длительных плацебоконтролируемых исследованиях. Вероятно, эффективность ингибиторов АПФ зависит от полиморфизма гена АПФ, определение аллелей которого в будущем сможет способствовать подбору эффективной терапии ЛГ.

В качестве перспективных препаратов для терапии вторичных форм ЛГ рассматриваются **антагонисты рецепторов к ангиотензину II**. Morrell et al. провели плацебоконтролируемое исследование эффективности лозартана, который назначали в дозе 50 мг/сут 40 больным ХОБЛ с ЛГ. В течение 12 мес наблюдения в группе плацебо была отмечена тенденция к повышению давления в ЛА – транс-

трикуспидальный градиент (ТТГ) увеличился с 43,4 до 48,4 мм рт. ст., а в группе лозартана давление в ЛА было стабильным (ТТГ 42,8 и 43,6 мм рт. ст.). Наибольший положительный гемодинамический эффект лозартана наблюдался у больных с ТТГ >40 мм рт. ст.: в группе лозартана ТТГ снизился на 16%, а в группе плацебо – повысился на 4%.

Сердечные гликозиды и диуретики

Эффективность сердечных гликозидов у больных с легочным сердцем была показана только при наличии сочетанной патологии левого желудочка; сердечные гликозиды могут также быть полезны при развитии мерцательной аритмии. Надо учитывать повышенный риск развития дигиталисной интоксикации у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями в условиях гипоксемии и приема β_2 -агонистов.

Уменьшение внутрисосудистого объема жидкости может приводить к улучшению легочной гемодинамики, газообмена и клинических симптомов у больных с легочным сердцем. Для этих целей обычно используют терапию диуретиками. Диуретики следует назначать осторожно, с небольших доз, так как при развитии правожелудочковой недостаточности сердечный выброс больше зависит от преднагрузки – следовательно, чрезмерное сокращение внутрисосудистого объема жидкости может привести к уменьшению объема наполнения ПЖ и снижению сердечного выброса, а также к повышению вязкости крови. Простым методом для оценки внутрисосудистого объема служит контроль концентрации мочевины и креатинина крови. Стабильные значения данных параметров говорят о сохранной перфузии почек и других органов, а их ухудшение требует сокращения терапии диуретиками. Серьезным нежелательным эффектом мочегонной терапии является метаболический алкалоз, который у больных с дыхательной недостаточностью может приводить к угнетению активности дыхательного центра и ухудшению газообмена.

Флеботомия

Флеботомия (кровопускание) является эффективным методом для уменьшения объема внутрисосудистой жидкости и вязкости крови. Флеботомия может привести к снижению давления в легочной артерии и улучшению газообмена, повысить толерантность больных к физическим нагрузкам и улучшить их нейропсихический статус. Показанием к кровопусканию является повышение гематокрита

Таблица 2. Изменения параметров гемодинамики у больных ХОБЛ на фоне ДКТ

Параметры	До терапии	Срок ДКТ, годы		
		2	4	6
Рра, мм рт. ст.	25 ± 7	21 ± 4	26 ± 7	26 ± 6
ДЗЛА, мм рт. ст.	7 ± 2	6 ± 2	6 ± 3	7 ± 3
Сердечный выброс, л/мин	4,55 ± 1,5	6,58 ± 0,9	5,87 ± 0,7	4,43 ± 0,5
ЛСС, дин с/см ⁵	313 ± 159	268 ± 110	344 ± 82	332 ± 205

более 65%, а цель процедуры состоит в его снижении до уровня менее 50%.

Кислородотерапия

Альвеолярная гипоксия играет главную роль в развитии ЛГ у легочных больных, поэтому коррекция гипоксии с помощью кислорода является наиболее патофизиологически обоснованным методом терапии ЛГ. Использование кислорода у больных с хронической гипоксемией должно быть постоянным и длительным (как правило, оно проводится в домашних условиях), поэтому такая форма терапии называется **длительной кислородотерапией (ДКТ)**. Первые данные о благоприятном влиянии ДКТ на выживаемость больных с легочным сердцем были получены в начале 1970-х годов, когда Neff и Petty представили данные о том, что у больных ХОБЛ наряду со снижением давления в ЛА и гематокрита отмечается достоверное снижение летальности по сравнению с группой исторического контроля. В дальнейшем эти данные были подтверждены в двух рандомизированных контролируемых исследованиях.

Наиболее вероятны следующие гипотезы, объясняющие благоприятное влияние ДКТ на выживаемость больных с хронической дыхательной недостаточностью:

- ДКТ повышает содержание кислорода в артериальной крови, увеличивая его доставку к сердцу, головному мозгу и другим жизненно важным органам;
- ДКТ уменьшает легочную вазоконстрикцию (снижает Рра и ЛСС), вследствие чего повышается ударный объем и сердечный выброс, уменьшается почечная вазоконстрикция и возрастает экскреция натрия.

Доказательством второй гипотезы является способность ДКТ вызывать обратное развитие или предотвращать прогрессирование ЛГ у больных ХОБЛ, что было убедительно показано в нескольких клинических исследованиях. В исследовании MRC Trial у пациентов контрольной группы происходило повышение Рра в среднем на 2,8 мм рт. ст. в год, а при ДКТ повышения Рра не наблюдалось. По данным небольшого проспективного исследования Weitzenblum et al., контролировавших физиологические эффекты ДКТ у 24 больных ХОБЛ в течение 12–120 мес, ежегодное снижение Рра на фоне ДКТ составило $1,3 \pm 4,5$ мм рт. ст.

Самое длительное проспективное наблюдение за динамикой давления в ЛА и ЛСС было представлено группой Zielinski et al., изучавших влияние ДКТ на параметры легочной гемодинамики и газообмена в течение 6 лет у 95 больных ХОБЛ (табл. 2). Исследование показало, что ДКТ приводит к небольшому снижению давления в ЛА в течение первых 2 лет, а затем оно возвращается к исходному уровню и стабилизируется. Интересной находкой стало повышение сердечного выброса во время проведения ДКТ, что может отражать улучшение функции ПЖ.

Неинвазивная респираторная поддержка

Как уже подчеркивалось ранее, гипоксемия является главной, но не единственной причиной развития ЛГ у па-

циентов с хроническими респираторными заболеваниями. Важную роль играют также гиперкапния и респираторный ацидоз. ДКТ в большинстве случаев не приводит к нарастанию гиперкапнии, однако и не снижает $PaCO_2$. Тем не менее у ряда больных с дыхательной недостаточностью кислородотерапия может приводить к нарастанию гиперкапнии, особенно во время сна. Уменьшить гиперкапнию и ацидоз при хронической дыхательной недостаточности способна только респираторная поддержка (вентиляция легких), которая имеет еще одно преимущество перед ДКТ – способность корригировать избыточное отрицательное внутригрудное давление, способствующее повышению P_{ra} при обструктивных заболеваниях легких. В домашних условиях в подавляющем большинстве случаев используется неинвазивная вентиляция легких при помощи носовых или лицевых масок.

У больных СОАС основным методом терапии служит создание постоянного положительного давления в дыхательных путях (СРАР). Этот метод респираторной поддержки не только устраняет ночную гипоксемию и избыточную дневную сонливость, но и снижает давление в ЛА. Alchanatis et al. показали, что использование СРАР в течение 6 мес у больных СОАС с ЛГ сопровождалось снижением P_{ra} от $25,6 \pm 4,0$ до $19,5 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). В другом исследовании СРАР-терапия в течение 4 мес привела у больных СОАС к снижению P_{ra} от $16,8 \pm 1,2$ до $13,9 \pm 0,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) и общего ЛСС от $231,1 \pm 19,6$ до $186,4 \pm 12,3$ дин $с/см^5$ ($p < 0,05$), причем наибольшие изменения легочной гемодинамики наблюдались у пациентов с более выраженной ЛГ.

Оксид азота

Впервые ингаляционный оксид азота для терапии ЛГ был использован Perke-Zaba et al. в 1991 г. Сейчас ингаляционная терапия NO широко используется для лечения пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом, при различных состояниях, сопровождающихся ЛГ, а также при заболеваниях, приводящих к нарушению газообмена (ХОБЛ и ИЛФ).

В отличие от системных вазодилататоров ингаляционный NO не только обеспечивает мощный вазодилатирующий эффект, но и обладает селективным действием на сосуды малого круга, не вызывая системной гипотензии. Благоприятный гемодинамический эффект ингаляционного NO у больных ХОБЛ с ЛГ был продемонстрирован в ряде исследований: разными авторами отмечалось снижение P_{ra} на 17–22%, а ЛСС – на 26–32% (Germann et al., Moinard et al., собственные данные).

В дополнение к своим гемодинамическим эффектам NO может играть важную роль в предотвращении и обратном развитии ремоделирования легочных сосудов и ПЖ. В работах *in vitro* была продемонстрирована способность NO регулировать утолщение интимы легочных артерий, включая пролиферацию, миграцию и апоптоз гладкомышечных клеток, а также формирование экстрацеллюлярного матрикса.

Оптимальными дозами ингаляционного NO являются концентрации 2–10 ppm, а его высокие концентрации (>20 ppm) способны вызвать чрезмерную дилатацию легочных сосудов и привести к ухудшению V_A/Q -баланса и гипоксемии. Благоприятный эффект NO на газообмен у больных ХОБЛ показан в исследованиях, где оксид азота использовался в сочетании с кислородом. Полученные результаты позволяют думать о том, что комбинация NO и кислорода у пациентов с ХОБЛ и ЛГ может служить альтернативой традиционной терапии.

Новые методы терапии

В течение последних лет появилось несколько перспективных препаратов, эффективность которых уже доказана у больных идиопатической ЛГ. К числу таких препаратов относятся простациклин и его аналоги, антагонисты рецепторов эндотелина и ингибиторы фосфодиэстеразы V типа.

Внутривенное введение **простациклина** у больных тяжелой ХОБЛ и ЛГ приводило к снижению ЛСС, однако уже через сутки терапии эффект препарата полностью нивелировался, кроме того, на фоне терапии простациклином происходило снижение PaO_2 и повышение фракции шунтирования. Такие же неблагоприятные эффекты внутривенного простациклина были отмечены у больных ИЛФ.

Выбор ингаляционного пути доставки простациклина позволяет сохранить положительный эффект препарата на легочную гемодинамику и в то же время устранить неблагоприятное действие на газообмен и системную гемодинамику. Olschewski et al. показали высокую эффективность ингаляционной формы стабильного аналога простациклина **илопроста** у больных с ЛГ на фоне ИЛФ. Препарат приводил к значительному снижению ЛСС, при этом не влияя на PaO_2 и системное артериальное давление. Эффективность ингаляционного илопроста продемонстрирована также у больных с ЛГ на фоне саркоидоза.

Силденафил является селективным ингибитором фосфодиэстеразы V типа: предотвращая деградацию циклического гуанозинмонофосфата, он приводит к снижению давления в ЛА. Эффективность силденафила в дозе 50 мг у больных ИЛФ и ЛГ сравнима с NO по влиянию на P_{ra} и ЛСС, но в отличие от других известных лекарственных препаратов силденафил приводит к повышению PaO_2 . В исследовании Alp et al. терапия силденафилом (50 мг 2 раза в сутки) в течение 3 мес у больных ХОБЛ привела к снижению P_{ra} от $30,2 \pm 5,5$ до $24,6 \pm 4,2$ мм рт. ст. и ЛСС от 401 ± 108 до 264 ± 52 дин $с/см^5$. Кроме того, у больных значительно увеличилась пройденная дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой: от 351 ± 49 до 433 ± 52 м (все изменения достоверны, $p < 0,05$). Приблизительно такие же данные об эффективности силденафила получены у больных ИЛФ с ЛГ: терапия препаратом в течение 3 мес привела к увеличению дистанции, пройденной за 6 мин, в среднем на 49 м.

Бозентан – антагонист рецепторов эндотелина-1, который блокирует рецепторы эндотелина типов А и В. Актив-

ция данных рецепторов на гладкомышечных клетках вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффекты. По данным пилотного исследования терапия босentanом у больных ИЛФ вызывала небольшое, но достоверное снижение Ppa (от 22,4 до 19,7 мм рт. ст.), не приводя к ухудшению V_A/Q-отношений, усилению шунтирования или снижению PaO₂. По данным исследования BUILD-1, в которое было включено 158 больных ИЛФ, терапия босentanом на протяжении 12 мес привела к снижению совокупного риска неблагоприятных исходов (смерти и клинического ухудшения): 23% в группе босентана против 36% в группе плацебо (p = 0,08). Достоверность различий была отмечена у больных ИЛФ, у которых диагноз был доказан при открытой биопсии легких (12 против 38%, p = 0,005). С учетом значительного повышения уровня эндотелина-1 в крови у

больных ХОБЛ существуют предпосылки для использования антагонистов рецепторов эндотелина и у этой категории больных с ЛГ.

Рекомендуемая литература

- Chaouat A. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2005. V. 172. P. 189.
 Chaouat A. et al. // Chest. 1996. V. 109. P. 380.
 Fletcher E.C. et al. // Am. Rev. Respir. Dis. 1992. V. 145. P. 1070.
 Germann P. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 29.
 Girgis R.E., Mathai S.C. // Clin. Chest Med. 2007. V. 28. P. 219.
 Kessler R. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1999. V. 159. P. 158.
 Leuchte H.H. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 744.
 Nathan S. et al. // Chest. 2007. V. 131. P. 657.
 Scharf S.M. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002. V. 166. P. 314.
 Thabut G. et al. // Chest. 2005. V. 127. P. 1531. ●



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Пульмонология и аллергология”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 100 руб., на один номер – 50 руб.

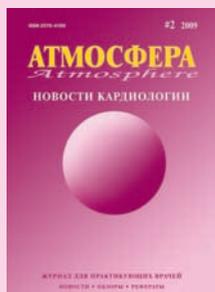
Подписной индекс 81166



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Нервные болезни”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 81610



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.

Подписной индекс 37211



Продолжается подписка на журнал “Лечебное дело” – периодическое учебное издание РГМУ

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ. Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 60 руб., на один номер – 30 руб.

Подписной индекс 20832