

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра внутренних болезней № 1

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов

Гомель
ГомГМУ
2015

УДК 616.24:616.131-008.331.1(072)

ББК 54.10я73

Л 38

Авторы:

*Е. Г. Малаева, О. Б. Ходунов, И. И. Мистюкевич, А. Н. Цырульникова,
Т. В. Алейникова, О. А. Ярмоленко, А. А. Укла, Е. В. Цитко*

Рецензенты:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры общей врачебной практики
Белорусской медицинской академии последипломного образования

Н. Н. Силивончик;

кандидат медицинских наук, доцент,
доцент 3-й кафедры внутренних болезней
Белорусского государственного медицинского университета

Е. И. Адаменко

Л 38 **Легочная гипертензия:** учеб.-метод. пособие для студентов 5 и 6 курсов
всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов / Е. Г. Малаева [и др.]. — Гомель: ГомГМУ, 2015. — 28 с.

ISBN 978-985-506-707-9

В учебно-методическом пособии отражены современные знания об эпидемиологии, патофизиологии, классификации, клинических проявлениях, методах скрининга и диагностики, консервативного и оперативного лечения легочной гипертензии. Более подробно изложены вопросы диагностики и лечения легочной артериальной гипертензии на основе международных согласительных документов.

Предназначено для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов, врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов.

Утверждено и рекомендовано к изданию научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 29 декабря 2014 г., протокол № 8.

УДК 616.24:616.131-008.331.1(072)

ББК 54.10я73

ISBN 978-985-506-707-9

© Учреждение образования
«Гомельский государственный
медицинский университет», 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список условных обозначений	4
Введение	5
1. Определение легочной гипертензии	6
2. Эпидемиология легочной гипертензии	6
3. Классификация легочной гипертензии	6
4. Факторы риска легочной гипертензии	8
5. Патофизиология легочной артериальной гипертензии	9
6. Клинические проявления легочной гипертензии	11
7. Диагностика легочной гипертензии	12
7.1. Первичная диагностика легочной гипертензии	12
7.2. Верификация диагноза легочной гипертензии	13
7.3. Установление клинического класса легочной гипертензии	16
7.4. Оценка легочной гипертензии	17
8. Осложнения и прогноз легочной гипертензии	19
9. Менеджмент пациентов с легочной гипертензией	19
9.1. Общие рекомендации	20
9.2. Медикаментозное лечение	20
9.3. Хирургическое лечение	23
Ключевые моменты	25
Библиографический список	26

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПГ	— ангиопульмонография
ВИЧ	— вирус иммунодефицита человека
ВКГ	— векторкардиография
ВПС	— врожденный порок сердца
ДЗЛА	— давление заклинивания в легочной артерии
ДЛА	— давление в легочной артерии
ДМПП	— дефект межпредсердной перегородки
КПОС	— катетеризация правых отделов сердца
КТ	— компьютерная томография
ЛАГ	— легочная артериальная гипертензия
ЛГ	— легочная гипертензия
ЛСС	— легочное сосудистое сопротивление
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НПВ	— нижняя полая вена
ОФП	— острые фармакологические пробы
ОЦК	— объем циркулирующей крови
СВ	— сердечный выброс
ТЭЛА	— тромбоэмболия легочной артерии
ФВД	— функция внешнего дыхания
ФК	— функциональный класс
ФКГ	— фонокардиография
ФР	— фактор риска
ЦВД	— центральное венозное давление
ЭРА	— антагонисты рецепторов эндотелина
ЭКГ	— электрокардиограмма
ЭхоКГ	— эхокардиография
ACC (AmericanCollegeofCardiology)	— Американское общество кардиологов
АНА (AmericanHeartAssociation)	— Американская ассоциация сердца
ERS (EuropeanRespiratorySociety)	— Европейское респираторное общество
ESC (EuropeanSocietyofCardiology)	— Европейское общество кардиологов
ISHLT (International Society of Heart and Lung Transplantation)	— Международное общество трансплантации сердца и легких
WHO (WorldHealthOrganization)	— Всемирная организация здравоохранения

ВВЕДЕНИЕ

Повышение давления в малом круге кровообращения наблюдается при многих заболеваниях, в том числе сердечно-сосудистой системы.

Первое патологоанатомическое описание ЛГ датировано 1865 г., когда немецкий исследователь Julius Klob сообщил о находках при аутопсии в виде выраженных сужений мелких ветвей легочной артерии у пациента, имевшего прогрессирующие отеки, одышку и цианоз. В 1891 г. патоморфологическую картину ЛАГ неизвестной этиологии с выраженной гипертрофией правого желудочка сердца описал Ernst von Romberg. В 1897 г. Victor Eisenmenger представил пациентку, которая с детства страдала одышкой и цианозом. Впоследствии у нее возникло фатальное легочное кровотечение. При аутопсии был выявлен большой дефект межжелудочковой перегородки. Спустя 10 лет в 1901 г. аргентинский врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией. Два его ученика F. Arrillaga и P. Escudero впоследствии назвали этот синдром болезнью Аэрза.

Таким образом, уже около полутора столетий проблема ЛГ не теряет своей актуальности и привлекает внимание широкой медицинской общественности.

Практические руководства и научные соглашения, посвященные ведению пациентов с легочной гипертензией, разрабатываются и европейскими, и американскими специалистами (ACC, ESC, АНА, Американским обществом торакальных врачей, ISHLT). Всемирные симпозиумы по проблеме ЛГ созываются каждые 5 лет. Последний пятый, состоявшийся в 2013 г. в Ницце (Франция) оказался рекордным по количеству участников — более 1000 врачей, исследователей, фармацевтов, производителей лекарственных препаратов. На нем было принято решение о поддержании общей систематизации ЛГ, разработанной ранее в 1998, 2003 и 2008 гг. в Эвиане, Венеции и ДанаПойнт.

Американские и европейские эксперты практически одновременно пришли к необходимости пересмотреть подходы к ведению пациентов с ЛГ, которая до недавнего времени рассматривалась как одна из самых сложных кардиологических проблем, в том числе по причине отсутствия четкого алгоритма диагностики и лечения, убедительной доказательной базы и эффективных подходов к ее терапии. В настоящее время происходит значительный качественный сдвиг в этом отношении — клинические исследования, посвященные ЛГ, проводятся все более активно, в рутинной практике широко используются современные методы обследования, обеспечивающие достаточно точную и раннюю диагностику ЛГ, а на рынке появились пока еще дорогостоящие, но очень эффективные лекарственные средства, позволяющие контролировать симптоматику и улучшать клинические исходы, в том числе повышать выживаемость пациентов. Это дает надежду на то, что в ближайшее время ведение пациентов с ЛГ будет не более сложной задачей, чем лечение и профилактика других распространенных кардиоваскулярных проблем.

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

ЛГ — это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Критериями ЛГ являются: среднее давление в легочной артерии > 25 мм рт. ст. в покое (должно быть измерено при катетеризации сердца), давление заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст., легочное сосудистое сопротивление > 3 ед. Вуда.

2. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Как правило, идиопатическая ЛГ диагностируется в среднем возрасте (30–40 лет). ЛГ с подтвержденным наследованием встречается в 6–10 % случаев, при этом у большинства (50–90 %) таких пациентов причиной заболевания становится мутация гена BMPR2. Но и возраст пациента на момент диагностирования ЛГ, и скорость ее прогрессирования могут быть различными, учитывая неполную пенетрантность мутации.

Кроме того, ЛГ является относительно хорошо изученным осложнением ряда сердечно-сосудистых, легочных и системных заболеваний. Однако, хотя гистопатологические изменения, характерные для ЛГ, выявляются на аутопсии у довольно большого количества таких больных (например, при системных заболеваниях — до 80 % всех пациентов; при серповидноклеточной анемии — у 10–30 % больных; на фоне портальной гипертензии — в 6 раз чаще, чем в общей популяции; при ВИЧ — в 6–12 раз чаще, чем в общей популяции), клинически явная ЛГ часто либо не успевает развиваться, либо маскируется симптоматикой основного заболевания и не диагностируется.

Из лекарственных средств и токсинов, способствующих развитию ЛГ, следует отметить анорексигенные вещества. Так, в конце 60 х гг. в Европе было отмечено значительное увеличение числа случаев ЛГ, что удалось связать с широким назначением популярного в те годы средства, подавляющего аппетит — аминорексафумарата. К возникновению ЛГ могут также иметь отношение фенфлурамин, дексфенфлурамин, рапсовое масло, L-триптофан, метамфетамин, кокаин.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Согласно классификации (2009) выделяют 5 групп вариантов ЛГ:

1. Легочная артериальная гипертензия

1.1. Идиопатическая.

1.2. Семейная.

- 1.2.1. Ген BMPR2.
- 1.2.2. Ген ALK1, эндоглин (с/без наследственной геморрагической телеангиоэктазией).
- 1.2.3. Неизвестной этиологии.
- 1.3. Ассоциированная с:
 - 1.3.1. Болезнями соединительной ткани.
 - 1.3.2. Врожденными системно-легочными шунтами.
 - 1.3.3. Портальной гипертензией.
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией.
 - 1.3.5. Лекарствами и токсинами.
 - 1.3.6. Другими заболеваниями (щитовидной железы, гликогенозами, болезнью Gaucher's, наследственной геморрагической телеангиэктазией, гемоглобинопатиями, хроническими миелопролиферативными заболеваниями, спленэктомией).
- 1.4. ЛГ, ассоциированная с болезнями вен или капилляров:
 - 1.4.1. Легочная веноокклюзивная болезнь.
 - 1.4.2. Легочной капиллярный гемангиоматоз.
- 1.5. Постоянная ЛГ новорожденного.
- 2. Легочная гипертензия при заболеваниях левых отделов сердца:**
 - 2.1. Систолическая дисфункция.
 - 2.2. Диастолическая дисфункция.
 - 2.3. Поражения клапанного аппарата сердца.
- 3. Легочная гипертензия, связанная с болезнями легких/или гипоксемией:**
 - 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких.
 - 3.2. Интерстициальная болезнь легких.
 - 3.3. Нарушения дыхания во сне.
 - 3.4. Альвеолярные гиповентиляционные нарушения.
 - 3.5. Высокогорная ЛГ.
 - 3.6. Пороки развития легких.
- 4. Легочная гипертензия вследствие хронического тромбоза/или эмболии:**
 - 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий.
 - 4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий.
 - 4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухоль, паразиты, инородные материалы).

5. Легочная гипертензия, обусловленная другими причинами (саркоидоз, гистиоцитоз Х, фиброзирующий медиастинит, лимфоангиоматоз, компрессия легочных сосудов при аденопатии, опухолях).

Согласно представленной классификации, варианты «классической» ЛГ, подразумевающие первичное и (или) первоочередное вовлечение легочного артериального русла, объединены в I группу под названием «легочная артериальная гипертензия» (этот термин не является синонимом

термина «легочная гипертензия» вообще, а рассматривается как одна из разновидностей ЛГ). Следует помнить, что у многих пациентов с признаками ЛГ на первый план могут выступать симптомы поражения левых отделов сердца (II группа), самих легких или системного газообмена в целом (III группа), тромбозов/эмболий легочных сосудов (IV группа), некоторых других специфических заболеваний (V группа). И в рутинной клинической практике кардиолога, пульмонолога, семейного врача такие варианты ЛГ встречаются относительно часто.

4. ФАКТОРЫ РИСКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Факторы риска ЛГ — это любой экзогенный либо эндогенный фактор, состояние или заболевание, которое может играть предрасполагающую роль или способствовать развитию ЛГ. Факторами риска могут быть фенотипические признаки (возраст, пол), лекарственные препараты, химические вещества, инфекционные агенты и т. д.

Абсолютный риск развития ЛГ при наличии известных ФР достаточно низкий, поэтому индивидуальная чувствительность или генетическая предрасположенность, по-видимому, играет приоритетную роль. Все ФР можно классифицировать в соответствии со степенью ассоциации с ЛГ и наличия установленной причинной связи (таблица 1).

Таблица 1 — Факторы риска легочной гипертензии

Факторы риска ЛГ			
определенные	вероятные	возможные	маловероятные
<i>Лекарственные препараты и токсины</i>			
Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Рапсовое масло	Амфетамин L-триптофан	Метаамфетамины Кокаин Химиотерапия	Антидепрессанты Оральные контрацептивы Эстрогены Табакокурение
<i>Демографические и медицинские условия</i>			
Пол	Беременность Системная гипертензия	—	Ожирение

Различают «определенные» ФР ЛГ, что означает наличие взаимосвязей, подтвержденных несколькими независимыми наблюдениями, включая контролируемые исследования; «вероятные», о которых свидетельствует ряд не противоречащих друг другу наблюдений, в том числе серии случаев, однако им не приписывается роль установленной причины; «возможные», когда причинно-следственная связь предполагается на основании серии клинических наблюдений, регистров, мнении экспертов; «маловероятные», с наличием которых связывались случаи ЛГ, но в контролируемых исследованиях причинно-следственная связь не была доказана.

5. ПАТОБИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Увеличение легочного кровотока и давления, действующих на легочный эндотелий, инициируют процессы, приводящие к эндотелиальной дисфункции. Первоначальные морфологические изменения (гипертрофия и пролиферации интимы) являются потенциально обратимыми. Однако по мере прогрессирования заболевания развиваются более выраженные патологические изменения (артериит), которые являются необратимыми. Моноклональная пролиферация эндотелиальных клеток, определяющаяся при идиопатической форме ЛГ, не встречается при других видах ЛГ. Предположительно это обусловлено различиями в клеточных механизмах роста.

В патогенезе заболевания следует выделить четыре основных патофизиологических феномена:

1. Вазоконстрикция.
2. Редукция легочного сосудистого русла.
3. Снижение эластичности легочных сосудов.
4. Облитерация легочных сосудов (тромбоз *insitu*, пролиферация гладкомышечных клеток).

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящей к нарушению баланса между вазоконстриктивными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции. Освобождение неидентифицированных хемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *insitu*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простаглицина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки, различные типы клеток — эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты. В адвентиции отмечается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин и тенасцин. Воспалительные клетки и тромбоциты также играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови больных с ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина.

При исследовании вазоактивных субстанций была показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эн-

дотелиального происхождения с митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток — эндотелина-1, дефицит вазодилататора простациклина и оксида азота.

У большинства больных с семейной ЛГ выявлена ассоциация с мутациями гена, локализующегося на 2-й хромосоме и кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Однако до сих пор не установлена патобиологическая взаимосвязь между генетическими нарушениями и развитием ЛГ. Низкая пенетрация при семейной ЛГ (примерно 20 % мутаций приводит к манифестации заболевания) указывают на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Это может быть полиморфизм генов, кодирующих NO-синтазу, карбимилфосфатсинтазу, синтез переносчиков серотонина, или другие стимулы, ответственные за контроль роста легочных сосудистых клеток. У отдельных пациентов, а также в семьях с наследственной геморрагической телеангиэктазией (болезнь Ослера — Вебера — Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли β , активин-подобной киназы 1, эндоглина.

ЛГ не является локальным процессом, а связана с системными изменениями в организме. В результате недавно проведенных исследований было установлено, что мезенхимальные клетки-предшественники участвуют в регуляции фиброгенеза легочных артерий. У пациентов с ЛГ установлена прямая взаимосвязь между наличием циркулирующих фиброцитов костного мозга в периферической крови и риском развития легочной гипертензии.

«Эстрогенный» парадокс заключается в том, что по экспериментальным данным эстрогены являются профилактическим фактором в отношении развития ЛГ, однако у женщин частота ЛАГ выше, чем у мужчин.

Взаимосвязь между степенью дефицита железа в организме и тяжестью ЛАГ продолжает изучаться.

Таким образом, отдельные патобиологические процессы в клетках и тканях больных ЛГ установлены, однако взаимодействия этих механизмов в развитии и прогрессировании заболевания точно неизвестны. Теоретически можно предположить, что наследственная предрасположенность реализуется под воздействием факторов риска, что приводит к изменениям различных типов клеток (тромбоцитов, гладкомышечных, эндотелиальных, воспалительных клеток), а также экстрацеллюлярного матрикса микроциркуляторного русла легких.

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстриктивными факторами и механизмами обратного действия (антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими) способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле и приводит к развитию и прогрессированию патологических обструктивных процессов в легочных сосудах, увеличению легочного сосудистого сопротивления, перегрузке и декомпенсации правого желудочка.

6. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Клинические проявления ЛГ включают в себя центральный цианоз, одышку, усталость, кровохарканье, обмороки и проявления правожелудочковой сердечной недостаточности на поздних стадиях.

Симптомы, по которым можно заподозрить ЛГ, неспецифичны (слабость, усталость, одышка, боль в грудной клетке, синкопе, отеки нижних конечностей и сердцебиение) и чаще встречаются при других заболеваниях.

- Одышка инспираторного характера различной степени выраженности: от минимальной, возникающей лишь при значительной физической нагрузке, до имеющей место даже в покое. В отличие от сердечной недостаточности одышка не уменьшается в положении больного сидя. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. Приступов удушья обычно не наблюдается.

- Боль в грудной клетке у пациентов с ЛГ обычно носит не определенный характер: давящая, ноющая, колющая, сжимающая; без четкого начала; продолжительностью от нескольких минут до суток; усиливается при физической нагрузке; обычно не купируется при приеме нитроглицерина. У ряда пациентов с ЛГ наблюдаются типичные приступы стенокардии: интенсивная приступообразная боль сжимающего характера, локализуемая за грудиной, иногда иррадиирующая в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ВПС.

- Головокружения и обмороки, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков — 2–5 мин, иногда 20–25 мин.

- Аритмии, чаще — синусовая тахикардия.

- Сухой (непродуктивный) кашель может быть связан с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах.

- Возможно появление охриплости голоса вследствие сдавления возвратного нерва расширенным стволом легочной артерии.

- Кровохарканье (< 10 % больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с тромбоэмболией в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

Поскольку у пациентов с уменьшением насыщения артериальной крови кислородом наблюдаются изменения системы гемостаза, в том числе тромбоцитопения, они имеют повышенный риск в отношении как кровотечений, так и тромбозов. В частности, париеальный тромбоз проксимальных легочных артерий может быть обнаружен как минимум у 20 % пациентов. Это может быть причиной периферической эмболизации и легочных инфарктов сопровождаться бивентрикулярной дисфункцией и снижением скорости легочного потока.

7. ДИАГНОСТИКА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Для постановки диагноза «легочная гипертензия» необходимо определить давление в легочной артерии. «Золотым стандартом» диагностики ЛГ является инвазивное измерение давления в легочных сосудах с помощью их катетеризации. Ориентировочно это можно сделать с помощью ЭхоКГ.

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

Комплексное обследование пациента (осмотр, аускультация, рентгенография органов грудной клетки, ЭКГ, ангиопульмонография, вентиляционно-перфузионное сканирование) позволяет обнаружить увеличение размеров сердца (особенно правых отделов), изменения сосудистого рисунка легких (расширенные и акцентированные крупные легочные сосуды, гиповаскуляризация в периферических отделах легких, наличие тромбов), признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации правого предсердия.

Эксперты АСС/АНА считают целесообразным подвергать категории пациентов с повышенным риском развития ЛГ (с мутацией гена BMPR2, системными заболеваниями соединительной ткани, портальной гипертензией) регулярному скринингу.

У пациентов с идиопатической ЛГ необходимо выполнить острый вазореактивный тест с помощью вазодилататоров короткого действия (эпопростенол внутривенно, аденозин внутривенно, оксид азота ингаляционно) для определения показаний к назначению блокаторов кальциевых каналов. Острый вазореактивный тест может выполняться только при условии отсутствия недостаточности правых отделов сердца или гемодинамической нестабильности. Пациенты с идиопатической ЛГ, которые демонстрируют хороший ответ на действие вазодилататоров (снижение среднего давления в легочной артерии на 10–40 мм рт. ст. с одновременным повышением или, по крайней мере, отсутствием снижения сердечного выброса), могут рассматриваться как кандидаты для длительной терапии пероральными блокаторами кальциевых каналов и имеют благоприятный прогноз.

Алгоритм диагностики ЛГ включает следующие этапы:

1. Подозрение на наличие у больного ЛГ (ЛГ — предварительный диагноз).
2. Верификация диагноза ЛГ.
3. Установление клинического класса ЛГ.
4. Оценка ЛГ (тип, функциональный класс).

7.1. Первичная диагностика легочной гипертензии

Для постановки предварительного диагноза ЛГ нужно учитывать:

- анамнестические сведения;
- клинические признаки и симптомы;
- симптомы прогрессирования ЛГ;

- симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями;
- данные физикального обследования.

Анамнестические сведения

Необходимо исключить наличие ЛГ у родственников пациента, системных заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, ВПС со сбросом крови слева направо, венозных тромбозов, уточнить прием некоторых лекарственных препаратов, веществ, которые относятся к факторам риска.

Клинические признаки описаны выше.

Симптомы прогрессирования ЛГ

Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности.

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывает на повышение венозного давления и застойные явления в малом круге кровообращения вследствие поражения левых отделов сердца. Артралгии, кожные проявления, лихорадка и другие симптомы заболеваний соединительной ткани указывают на связь одышки с системными заболеваниями соединительной ткани. Храп и ночное апноэ, связь одышки с нарушениями дыхания во время сна требует проведения полисомнографического исследования.

Физикальное обследование

При осмотре пациентов с ЛГ наиболее часто выявляется акроцианоз, при длительном течении болезни — изменение фаланг пальцев по типу «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменение формы грудной клетки у больных с эмфиземой легких («бочкообразная» грудная клетка). При развитии правожелудочковой сердечной недостаточности у больных отмечаются набухшие шейные вены, гепатомегалия, периферические отеки, асцит. При аускультации можно выявить акцент II тона над легочной артерией, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема–Стилла.

7.2. Верификация диагноза легочной гипертензии

Для верификации диагноза ЛГ необходимо провести:

- катетеризацию правых отделов сердца и легочной артерии;
- ЭКГ;
- ВКГ, ФКГ;
- рентгенографию органов грудной клетки;
- ЭхоКГ;
- ОФП.

КПОС должна проводиться всем больным ЛАГ для подтверждения диагноза, оценки тяжести, решения вопроса о выборе патогенетической терапии и оценки ее эффективности. Рекомендуется повторять КПОС для

подтверждения клинического ухудшения, для решения вопроса о необходимости назначения комбинированной терапии.

На этапе верификации диагноза КПОС проводится для оценки тяжести гемодинамических нарушений и проведения тестов на вазореактивность. Необходимо оценивать следующие параметры: давление в правом предсердии, ДЛА (систолическое, диастолическое, среднее), ДЗЛА, сердечный выброс (методом термодилуции или методом по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов), АД, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови (а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах).

ЛАГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм. рт. ст. в покое и более 30 при нагрузке, давлении ДЗЛА менее 15 мм. рт. ст., ЛСС более 3 мм. рт. ст./л/мин (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда не удастся измерить ДЗЛА.

Верификация диагноза ЛГ с помощью КПОС необходима для больных с мягкой ЛГ по данным доплеровского исследования, имеющих II и III ФК (ВОЗ) для определения тактики лечения. У больных с умеренной и тяжелой ЛГ проведение КПОС с определением гемодинамических показателей необходимо для оценки прогноза.

Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения: простагландин E1 и ингаляционный оксид азота.

Положительная ОФП определяется при снижении среднего давления в легочной артерии более чем на 10 мм рт. ст., достижении абсолютной величины среднего давления легочной артерии менее 40 мм рт. ст. при увеличении или отсутствии динамики сердечного выброса.

Традиционно АПГ считается наилучшим методом, позволяющим установить показания к эндартерэктомии. У больных с подозрением на хроническую ТЭЛА, не подтвержденную при сцинтиграфии легких, для диагностики дистальных обструкций легочного сосудистого русла целесообразно проведение АПГ с селективным контрастированием правой и левой основных ветвей легочной артерии и анализом в множественных проекциях.

ЭКГ выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо.

Рентгенография органов грудной клетки позволяет уточнить этиологию ЛГ: выявить интерстициальные заболевания легких, приобретенные и врожденные пороки сердца, а также судить о тяжести ЛГ. Основными рентгенологическими признаками ЛГ являются выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, которые формируют в прямой проекции II дугу по левому контуру сердца, расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. У большинства больных идиопатической легочной гипертензией отмечается

повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

ЭхоКГ считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень ДЛА, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ. С помощью этого метода можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, ВПС с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ.

У пациентов с ЛГ выявляется расширение полостей правого предсердия и правого желудочка, утолщение передней стенки правого желудочка, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается «парадоксально» в сторону правого желудочка.

Допплерография позволяет измерить скорость кровотока в сердце, что в свою очередь дает возможность неинвазивно определить ДЛА. Наиболее тесная корреляция между расчетным и «прямым» измерением систолического давления в легочной артерии была получена при определении величины систолического давления в легочной артерии по степени трикуспидальной регургитации с помощью непрерывно-волнового метода. При отсутствии обструкции выносящего тракта правого желудочка по степени трикуспидальной регургитации можно расчетным путем определить величину систолического давления в легочной артерии с помощью модифицированного уравнения Бернулли:

$$P = 4V^2,$$

где P — градиент давления через трехстворчатый клапан; V — скорость трикуспидальной регургитации в м/с. Для подсчета систолического давления в легочной артерии методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан к градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии. По современным рекомендациям систолическое давление в легочной артерии определяют с учетом давления в НПВ и ее коллабирования на вдохе. Исследование НПВ позволяет объективизировать явления застоя крови в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического давления в правом предсердии, т. е. ЦВД. Исследование проводят из субкостального доступа, датчик устанавливают под мечевидным отростком и ориентируют в позиции длинной оси НПВ. Диаметр НПВ уменьшается на глубоком вдохе, когда отрицательное давление в грудной клетке ведет к увеличению наполнения правого желудочка из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра во время вдоха коррелируют с давлением в правом предсердии. У здорового человека при нормальном давлении в правом предсердии, равном обычно 5 мм рт. ст., диаметр НПВ меньше 1,7 см, и он спадается после глубокого вдоха более чем на 50 %. При наличии правожелудочковой недостаточности, повышении конечно-диастолического давления в правом желудочке и в правом предсердии, наблюдается затруднение притока крови к сердцу. Поэтому

коллабирование НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застоя крови в венах большого круга кровообращения и свидетельствует о повышении давления в правом предсердии (ЦВД). Дилатация НПВ более 1,7 см при нормальном респираторном коллапсе более 50 % предполагает среднее увеличение давления в правом предсердии (6–10 мм рт. ст.). Если респираторный коллапс менее 50 %, давление в правом предсердии составляет от 10 до 15 мм рт. ст. Наконец, дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагает значительное увеличение давления в правом предсердии более 15 мм рт. ст. Напротив, уменьшение диаметра НПВ (обычно менее 1,2 см) со спонтанным коллабированием часто наблюдается при уменьшении ОЦК.

Внутривенное введение физиологического раствора позволяет определить открытое овальное окно, ДМПП типа венозного синуса. Для подтверждения наличия открытого овального окна или небольшого ДМПП, оценки его точного размера требуется проведение чреспищеводной ЭхоКГ.

7.3. Установление клинического класса легочной гипертензии

Для установления клинического класса ЛГ необходимо провести:

- определение ФВД;
- вентиляционно-перфузионную сцинтиграфию легких;
- КТ;
- МРТ сердца и крупных сосудов;
- АПГ.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных ЛГ характерно уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40–80 % от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции $PaCO_2$. При наличии необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу хронической обструктивной болезни легких как причины гипоксической ЛГ. Сниженные легочные объемы и диффузионная способность легких могут указывать на наличие интерстициального заболевания легких. Проведение полисомнографии позволяет исключить обструктивные нарушения во время сна и эпизоды десатурации.

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

У больных ЛГ можно обнаружить как абсолютно неизмененную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентиляции. Этот метод является наиболее информативным в диагностике клинического класса 4-хронической ТЭЛА и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевыми и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике идиопатической ЛГ и хронической тромбоэмболии чувствительность вентиляционно-перфузионной

сцинтиграфии легких составляет 90–100 %, а специфичность — 94–100 %. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции.

Компьютерная томография

КТ играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему. При застойной левожелудочковой недостаточности может обнаруживаться феномен матового стекла и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней указывает на легкую капиллярную гемангиоматоз. КТ позволяет оценить состояние легочных полей, а также сердца и сосудов с помощью контрастирования полостей сердца и просвета сосудов при внутривенном введении 80–120 мл контрастного вещества.

МРТ используется у больных с ЛГ для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения и обычно не используется в рутинной практике. Главным преимуществом метода является трехмерный (объемный) способ получения изображений без артефактов от костей и легочных полей, высокое пространственное разрешение, а также отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, естественный контраст от движущейся крови. Чаще всего МРТ используется при обследовании пациентов с идиопатической ЛГ, ТЭЛА, ВПС со сбросом крови слева направо.

7.4. Оценка легочной гипертензии

Для определения типа ЛГ и толерантности к физическим нагрузкам необходимо провести:

- анализы крови (общий, биохимический, иммунологический), тест на ВИЧ;
- УЗИ внутренних органов;
- тест 6-минутной ходьбы/кардиопульмональный тест;
- оценку ФК;
- биопсию легких.

Больным с ЛГ необходимо проводить рутинные лабораторные тесты: биохимический и общий анализы крови, исследовать коагулограмму, уровни D-димера, антитромбина III, протеина С для исключения тромбофилии, оценивать гормональную функцию щитовидной железы, определять титр антител к фосфолипидам (волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину). Примерно треть больных идиопатической легочной гипертензией имеют повышенный титр антинуклеарных антител (менее 1:80). Больные ЛГ с существенно повышенным титром антител или подозрением на наличие системного заболевания соединительной ткани нуждаются в консультации ревматолога. Всем больным в обязательном порядке следует проводить тест на ВИЧ-инфекцию.

УЗИ внутренних органов позволяет исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию. Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследст-

вие правожелудочковой сердечной недостаточности или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

Тест 6-минутной ходьбы/ кардиопульмональный тест

При изучении толерантности к физическим нагрузкам наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена.

Тест 6-минутной ходьбы заключается в том, что за 6 мин пациенту нужно пройти максимально возможное расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Если пациент устал, усилилась одышка или появились боли — он может остановиться и отдохнуть. Тест проводится в утренние часы, после еды должно пройти не менее 3 ч, пациент должен исключить прием кардиологических препаратов, не курить как минимум за 2 ч до теста. Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Для проведения теста в коридоре длиной 30 м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. Дистанция в этом тесте обратно коррелирует с функциональным классом.

Кардиопульмональный нагрузочный тест дает возможность оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог). У пациентов ЛГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода.

Оценка ФК

Клинически тяжесть ЛГ классифицируют в соответствии с системой, изначально разработанной для сердечной недостаточности Нью-Йоркской кардиологической ассоциацией (NYHA), а затем модифицированной WHO для пациентов с ЛГ:

I — больные с ЛГ без ограничения физической активности. Обычные физические нагрузки не приводят к появлению одышки, утомления, боли в груди и синкопальных состояний;

II — больные с ЛГ и незначительным ограничением в выполнении физической нагрузки. В состоянии покоя симптомы отсутствуют. Обычные физические нагрузки вызывают одышку, утомление, боль в груди или синкопальные состояния;

III — больные с ЛГ и значительным ограничением физической активности. В состоянии покоя они чувствуют себя комфортно. Физические нагрузки, меньшие чем обычные, вызывают у них значительную одышку или усталость, боль в груди или синкопальные состояния;

IV — больные с ЛГ, которые не могут выполнять никакую физическую нагрузку без возникновения симптомов. У больных имеются симптомы правосторонней сердечной недостаточности. Одышку и слабость отмечают в состоянии покоя. Дискомфорт усиливается при любой физической активности.

Биопсия легких

Проведение как открытой, так и торакоскопической биопсии легких сопряжено с существенно повышенным риском осложнений, в том числе и фатальных. В рутинной клинической практике этот метод обычно не используется.

8. ОСЛОЖНЕНИЯ И ПРОГНОЗ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Осложнения ЛГ:

- правожелудочковая сердечная недостаточность;
- ТЭЛА;
- нарушения ритма сердца;
- отек легких;
- острая сердечно-сосудистая недостаточность.

Прогноз при ЛГ неблагоприятный. В среднем около 15 % пациентов, получающих современную терапию, все же погибают в течение года. Однако выживаемость больных в значительной степени зависит от этиологии ЛГ: при ЛГ, ассоциированной с системной склеродермией или с тромботическими/эмболическими заболеваниями, прогноз хуже, чем при идиопатической ЛГ; при ЛГ, развившейся на фоне ВИЧ, — примерно такой же, как при идиопатической ЛГ (при условии адекватной терапии); при ЛГ, связанной с ВПС, прогноз обычно лучше, чем при идиопатической ЛГ (это может быть связано с более молодым возрастом больных, с лучшими функциональными резервами правых отделов сердца и другими факторами).

Наиболее значимыми предикторами неблагоприятного исхода являются III–IV функциональный класс по NYHA, низкая переносимость физической нагрузки (плохие результаты теста 6-минутной ходьбы, тредмил-теста или кардиопульмонального нагрузочного теста), плохие гемодинамические показатели (высокое среднее давление в легочной артерии, высокое давление в правом предсердии, низкий сердечный индекс), выраженная дисфункция правого желудочка, наличие подтвержденной правожелудочковой недостаточности, значительно повышенный уровень мозгового натрийуретического пептида и N-концевого фрагмента его предшественника, быстрое прогрессирование симптоматики, а также системная склеродермия и тромбозы/эмболии как основная причина ЛГ. Однако прогноз заметно лучше при хорошем ответе на острый вазореактивный тест — до 95 % пятилетней выживаемости.

9. МЕНЕДЖМЕНТ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Лечение пациента с ЛГ зависит от причины увеличения ЛСС и давления в сосудах малого круга кровообращения. Однако имеются и специфич-

ческие рекомендации, направленные на снижение резистентности легочных сосудов и уменьшение нагрузки на правые отделы сердца.

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

9.1. Общие рекомендации

Для продления жизни пациента и уменьшения риска активного прогрессирования и развития осложнений важно предупреждать избыточную нагрузку на сердечно-сосудистую и дыхательную системы. В связи с этим лицам с ЛГ рекомендовано своевременно проводить вакцинации от актуальных инфекционных заболеваний (грипп, пневмококковая пневмония). Женщинам детородного возраста с этой патологией по той же причине следует избегать беременности, т. к. материнская смертность при ЛГ достигает 30–50 %. Лицам с ЛГ показана регулярная физическая активность (аэробные упражнения низкой интенсивности, например прогулки умеренным шагом, если пациент их нормально переносит). Интенсивная физическая активность и особенно изометрические нагрузки противопоказаны. Рекомендована также диета с ограничением соли и контролем потребления жидкости (в зависимости от наличия и выраженности сердечной недостаточности).

9.2. Медикаментозное лечение

Блокаторы кальциевых каналов

Препаратами первого ряда в лечении ЛГ считаются блокаторы кальциевых каналов. Это простой и дешевый подход к длительной терапии этого заболевания. По данным S. Richetal. (1992), при хорошем ответе на такую терапию блокаторы кальциевых каналов обеспечивают 95 % 5-летней выживаемости.

Однако блокаторы кальциевых каналов могут использоваться только у тех больных, у которых был выявлен положительный ответ на острый вазореактивный тест. Не следует применять препараты этого ряда эмпирически в отсутствие данных о вазореактивности. К сожалению, положительный ответ на острый вазореактивный тест отмечается обычно только у 10–15 % больных с ЛГ, и при этом лишь примерно у половины из них блокаторы кальциевых каналов оказывают клинически значимый гемодинамический эффект.

Наиболее целесообразны для лечения ЛГ длительно действующие препараты этого ряда — ретардные формы нифедипина, дилтиазема, амлодипина.

Напротив, назначение верапамила не показано, учитывая его потенциальный отрицательный инотропный эффект.

Простаноиды

Пациенты с ЛГ, которым не показано лечение блокаторами кальциевых каналов или у которых применение этих препаратов не было успеш-

ным, могут получить преимущества от других методов фармакотерапии. Однако в настоящее время доказательные данные по этому вопросу ограничены, особенно в отношении больных с небольшими и умеренными гемодинамическими изменениями. При более тяжелой сердечной недостаточности (III–IV ФК) рекомендации более определенные: в данной ситуации (при невозможности или неэффективности использования блокаторов кальциевых каналов) в качестве долгосрочной базисной терапии ЛГ должны рассматриваться прежде всего препараты простаноидов, поскольку одними из важнейших звеньев патогенеза ЛГ являются эндотелиальная дисфункция и уменьшение количества синтазы простациклина. Учитывая не очень оптимистичные перспективы применения блокаторов кальциевых каналов (из-за малого количества пациентов, положительно отвечающих на такую терапию), назначение простаноидов в последнее десятилетие остается важнейшей составляющей специфической терапии ЛГ.

Простаноиды — мощные вазодилататоры с целым спектром дополнительных эффектов (антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным). Благодаря этому простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и предотвращают (замедляют) ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них. В настоящее время на рынке доступны три простаноида, которые могут использоваться при ЛГ: эпопростенол, трепростинил, илопрост.

Доказано, что длительное использование внутривенных инфузий эпопростенола улучшает гемодинамику, функциональные возможности и выживаемость у пациентов с идиопатической ЛГ и является предпочтительной терапией у многих тяжелых больных (прежде всего, при сердечной недостаточности IV ФК), хотя постоянное введение этого препарата остается неудобным в рутинной практике, а само лечение эпопростенолом довольно дорогостоящее. На сегодняшний день это единственный простаноид, подтвердивший благоприятное влияние на выживаемость больных с ЛГ.

Из других простаноидов используются трепростинил и илопрост. Эти препараты еще не подтвердили благоприятного влияния на выживаемость больных с ЛГ, как эпопростенол, однако у них есть важные преимущества — возможность более удобного применения (подкожных инъекций для трепростинила и неинвазивного ингаляционного приема для илопроста), хотя оба препарата могут вводиться также внутривенно инфузионно. В этом отношении новые простаноиды — трепростинил и илопрост — привлекают большое внимание, поскольку они могут использоваться не только в виде внутривенных инфузий.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов

Еще одной стратегией лечения ЛГ является назначение ЭРА. Это пероральные препараты, которые улучшают функциональные возможности пациентов, хотя при их использовании необходимо контролировать состояние функции печени (ежемесячно проверять уровни печеночных ферментов) и гематокрит (каждые 3 мес.). У женщин детородного возраста, принимающих препараты этого ряда, рекомендовано также ежемесячно выполнять тест на беременность, так как ЭРА оказывают тератогенный эффект.

В настоящее время наиболее изученным препаратом этой группы является бозентан, который подтвердил положительный эффект на скорость прогрессирования заболевания, а также на гемодинамику и функциональные возможности пациентов с ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани) в нескольких многоцентровых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях. Имеются некоторые доказательные данные об эффективности бозентана и при ЛГ, обусловленной ВИЧ или неоперабельной хронической ТЭЛА.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Если лечение перечисленными препаратами противопоказано или не было успешным, следует рассмотреть возможность назначения ингибиторов фосфодиэстеразы-5. Препараты этого ряда также улучшают гемодинамику и функциональные возможности пациентов с ЛГ.

В настоящее время в ведении пациентов с легочной гипертензией в качестве наиболее перспективных могут рассматриваться силденафил и тадалафил. В 2005 г. были опубликованы результаты крупного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования (SUPER-1), в котором силденафил продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в лечении ЛАГ (идиопатической, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани, а также ассоциированной с оперированными ВПС) — препарат заметно улучшил функциональные показатели и уменьшил уровень давления в легочной артерии по сравнению с плацебо. Исследования с силденафилом продолжаются очень активно, становятся все более масштабными и собирают все больше новых данных о перспективах монотерапии этим препаратом и его использования в комбинации с другими средствами для лечения ЛГ.

Общие принципы базисной медикаментозной терапии

Ключевой принцип рекомендуемой стратегии лечения следующий: чем тяжелее пациент и чем более у него выражена сердечная недостаточность, тем рациональнее использовать парентеральную терапию, прежде всего эпопростенол, трепростинил, илопрост. В более легких случаях (при сердечной недостаточности II ФК, ранних признаках сердечной недостаточности III ФК) могут успешно применяться ЭРА или ингибиторы фос-

фодиэстеразы-5. Вероятно имеет смысл использовать комбинацию разных препаратов, учитывая различные точки приложения и возможность воздействовать на разные звенья патогенеза ЛГ, однако этот вопрос пока еще только изучается. Одной из наиболее сложных проблем при этом представляется суммирование побочных эффектов препаратов, которые, как правило, достаточно агрессивны для организма и в комбинации часто обуславливают неблагоприятный профиль безопасности. Так, попытка комбинирования эпопростенола и бозентана оказалась неудачной.

Показания для назначения оральных антикоагулянтов у пациентов с ЛГ связаны с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни, а также предрасположенностью к тромботическим изменениям в легочных сосудах. Всем пациентам с идиопатической ЛГ показана длительная антикоагулянтная терапия варфарином. Рассматривается возможность применения антикоагулянтов у пациентов с ЛГ, развившейся на фоне основного заболевания (например, системной склеродермии или ВПС). Консенсус экспертов АСС/АНА рекомендует при применении варфарина у лиц с ЛГ удерживать международное нормализованное отношение в рамках 1,5–2,5.

Из симптоматического лечения одними из наиболее актуальных препаратов при ЛГ являются диуретики, которые назначаются при наличии признаков перегрузки правого желудочка. Отсутствие рандомизированных исследований оставляет за клиницистами право выбора конкретного препарата и дозы. Дозы диуретиков должны титроваться во избежание резкого падения ОЦК и снижения артериального давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20–120 мг/сутки, этакриновая кислота 50–100 мг/сутки, торасемид 5–20 мг/сутки. Целесообразно присоединение антагонистов альдостерона: верошпирон 25–150 мг, эплеренон 20 мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек.

Оксигенотерапия рекомендуется пациентам с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких, у которых необходимо достижение парциального давления кислорода в артериальной крови более 8 кПА на протяжении не менее 15 ч в сутки. Важно постоянно поддерживать сатурацию кислорода на уровне 90 % и выше.

Выраженная сердечная недостаточность требует назначения инотропных средств и других необходимых препаратов.

9.3. Хирургическое лечение

Пациентам с ЛГ показано оперативное лечение, когда на фоне активной фармакотерапии (включая средства, специфические для лечения ЛГ, и инотропные препараты) наблюдается прогрессирование заболевания и

имеется неблагоприятный прогноз. В таких случаях проводится билатеральная трансплантация легких (при необходимости — с одновременным устранением порока сердца) или комплекса сердце–легкие (рисунок 1).

Еще одним вариантом оперативного вмешательства является проведение предсердной септостомии. При тяжелой прогрессирующей ЛГ с выраженными застойными явлениями в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца искусственное создание внутрисердечного шунта для сбрасывания части крови из правого предсердия в левое может быть оправданным. У отдельных тяжелых пациентов с ЛГ, не отвечающих на фармакотерапию, предсердная септостомия может стать эффективным паллиативным методом, улучшающим функциональные возможности.

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



Рисунок 1 — Алгоритм лечения легочной гипертензии

КЛЮЧЕВЫЕ МОМЕНТЫ

- Нормальное давление в легочной артерии составляет 14 ± 3 мм рт. ст. в покое, верхняя его граница в норме не превышает 20 мм рт. ст. Клиническое значение повышения давления в рамках 21–24 мм рт. ст. в настоящее время не определено.

- Критериями ЛГ являются: среднее ДЛА >25 мм рт. ст. в покое (должно быть измерено при катетеризации сердца), давление заклинивания в легочных капиллярах ≤ 15 мм рт. ст., ЛСС >3 ед. Вуда.

- Повышение ДЛА >30 мм рт. ст. при нагрузке не имеет диагностического значения, так как у здоровых людей при нагрузке могут быть более высокие уровни ДЛА.

- К ЛГ приводит ремоделирование сосудистой стенки (избыточная пролиферация клеток, гиперплазия интимы, гипертрофия мышечного слоя стенки, нарушение механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, тромбоз *insitu*) преимущественно легочных артерий малого калибра.

- ЛГ в целом является патофизиологическим и гемодинамическим состоянием, а не клиническим диагнозом. В качестве клинического диагноза можно рассматривать только ее особую форму — ЛАГ (I группа по классификации), остальные группы ЛГ являются вторичными состояниями при различных заболеваниях и патологических нарушениях.

- ЛАГ рассматривается как одна из разновидностей ЛГ.

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

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

- Препаратами первого ряда в лечении ЛГ считаются блокаторы кальциевых каналов (ретардные формы нифедипина, дилтиазема, амлодипина), которые назначаются пациентам с положительным ответом на острый вазореактивный тест при катетеризации сердца (отмечается только у 10–15 % пациентов с ЛГ). Не следует применять препараты этого ряда эмпирически в отсутствие данных о вазореактивности.

- Имеется три класса лекарственных препаратов, направленных на модификацию эндотелиальной дисфункции, которые одобрены для лечения ЛГ: простаноиды, ЭРА и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

- Данные об использовании пероральных антикоагулянтов и антиагрегантов являются противоречивыми. При их применении следует принимать во внимание анамнез заболевания и риск возникновения кровотечения.

- Изучаются плейотропные эффекты статинов для лечения пациентов с ЛГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение легочной гипертензии. Национальные клинические рекомендации / под. ред. Р. Г. Оганова. — 2-е изд. — М.: Силиця-Полиграф, 2009. — 528 с.
2. Кардиология. Национальное руководство: краткое издание / под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — 848 с.
3. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association. Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association / V. V. McLaughlin [et al.] // J Am CollCardiol. — 2009. — Vol. 53 (17). — P. 1573–1619.
4. Caminati, A. Pulmonary hypertension in chronic interstitial lung diseases / A. Caminati, R. Cassandro, S. Harari // EurRespir Rev. — 2013. — Vol. 22 (129). — P. 292–301.
5. Corris, P. Severe pulmonary arterial hypertension: treatment options and the bridge to transplantation / P. Corris, B. Degano // EurRespir Rev. — 2014. — Vol. 23(134). — P. 488–497.
6. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension / M. M. Hoeper [et al.] // J Am CollCardiol. — 2013. — Vol. 62. — P. 42–50.
7. Dempsie, Y. The influence of gender on the development of pulmonary arterial hypertension / Y. Dempsie, M. R. MacLean // Exp Physiol. — 2013. — Vol. 98(8). — P. 1257–1261.
8. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Galie [et al.] // Eur. Heart. J. — 2009.
9. Galiè, N. New horizons in pulmonary arterial hypertension therapies / N. Galiè, A.H. Ghofrani // Eur. Respir Rev. — 2013. — Vol. 22 (130). — P. 503–514.
10. Ghofrani, H. A. The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension / H. A. Ghofrani, M. Humbert // EurRespir Rev. — 2014. — Vol. 23(134). — P. 469–475.
11. Hassoun, P. M. Update in pulmonary vascular diseases 2011 / P. M. Hassoun, S. Adnot // Am J RespirCrit Care Med. — 2012. — Vol. 185. — P. 1177–1182.
12. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines / D. B. Badesch [et al.] // Chest. — 2007. — Vol. 131 (6). — P. 1917–1928.
13. New trial designs and potential therapies for pulmonary artery hypertension / M. Gomberg-Maitland [et al.] // J Am CollCardiol. — 2013. — Vol. 62. — P. 82–91.

14. Optimal management of pulmonary arterial hypertension: prognostic indicators to determine treatment course / F. Baldi [et al.] // *TherClin Risk Manag.* — 2014. — Vol. 7 (10). — P. 825–839.
15. *Park, M. H.* Pulmonary hypertension. The great leveller / M. H. Park, M. R. Mehra // *J. Am. CollCardiol.* — 2012. — Vol. 59. — P. 232–234.
16. *Peacock, A.* Pulmonary hypertension / A. Peacock // *EurRespir Rev.* — 2013. — Vol. 22 (127). — P. 20–25.
17. *Peacock, A. J.* Cardiac magnetic resonance imaging in pulmonary arterial hypertension / A. J. Peacock, A. Vonk // *Eur. Respir Rev.* — 2013. — Vol. 22 (130). — P. 526–534.
18. *Seferian, A.* Pulmonary hypertension: definition, diagnostic and new classification / A. Seferian, G. Simonneau // *Presse Med.* — 2014. — Vol. 43(9). — P. 935–944.
19. Treatment goals of pulmonary hypertension / V. V. McLaughlin [et al.] // *J Am CollCardiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 73–81.
20. *Umar, S.* Estrogen paradox in pulmonary hypertension / S. Umar, M. Rabinovitch, M. Eghbali // *Am J RespirCrit Care Med.* — 2012. — Vol. 186. — P. 125–131.
21. Updated clinical classification of pulmonary hypertension / G. Simonneau [et al.] // *J Am CollCardiol.* — 2009. — Vol. 54. — P. 43–54.

Учебное издание

Малаева Екатерина Геннадьевна
Ходунов Олег Борисович
Мистюкевич Ирена Ивановна и др.

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

**Учебно-методическое пособие
для студентов 5 и 6 курсов всех факультетов медицинских вузов,
врачей общей практики, терапевтов, кардиологов, пульмонологов**

Редактор **Т. М. Кожмякина**
Компьютерная верстка **Ж. И. Цырыкова**

Подписано в печать 04.05.2015.
Формат 60×84¹/₁₆. Бумага офсетная 65 г/м². Гарнитура «Таймс».
Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,78. Тираж 120 экз. Заказ № 107.

Издатель и полиграфическое исполнение:
учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий № 1/46 от 03.10.2013.
Ул. Ланге, 5, 246000, Гомель