

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Разработаны по поручению Минздрава России, утверждены
Российским медицинским обществом по артериальной
гипертензии и профильной комиссией по кардиологии

NATIONAL CLINICAL GUIDELINE ON DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PULMONARY HYPERTENSION

Developed on the instructions of the Russian Health Ministry, approved by the
Society of Emergency Cardiology and the leading committee of Cardiology

Рабочая группа по разработке и подготовке текста рекомендаций:

Председатель – член-корр. РАН, проф. Чазова И.Е. (Москва),

зам. председателя – к.м.н. Мартынюк Т.В. (Москва),

проф. Авдеев С.Н. (Москва),

к.м.н. Волков А.В. (Москва),

проф. Наконечников С.Н. (Москва)

National clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension working group:

Chair of working group – corresponding Member of the Russian

Academy of Sciences, prof. Chazova IYe (Moscow),

deputy chair of working group – PhD Martynyuk TV (Moscow),

prof. Avdeev SN (Moscow),

PhD Volkov AV (Moscow),

prof. Nakonechnikov SN (Moscow)

г. Москва, 2013 г.

ГЛАВА 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ ЛГ

Легочная гипертензия (ЛГ) – это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА), которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

В соответствии с Российскими рекомендациями по диагностике и лечению легочной гипертензии (2007 г.) диагноз ЛГ устанавливается при уровне среднего давления в легочной артерии (ДЛАСр.) >25 мм рт. ст. в покое и >30 мм рт. ст. при физической нагрузке. В норме ДЛАСр. в покое составляет в среднем 14 ± 3 мм рт. ст. и не превышает 20 мм рт. ст. В последние годы международные рекомендации рассматривают в качестве диагностического критерия уровень ДЛАСр. более 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца. Для оценки прироста ДЛА на высоте физической нагрузки необходимо проведение специальных исследований с целью стандартизации протоколов нагрузочного теста и установления диапазона нормальных значений.

Классификация ЛГ

Клиническая классификация ЛГ необходима для стандартизации диагностических подходов и лечебных мероприятий. На протяжении полувека она претерпела значительные изменения, начиная с 1973 г., когда в соответствии с консенсусом экспертом выделялось две категории: первичная ЛГ (ПЛГ) или ЛГ неустановленной этиологии и вторичная ЛГ при выявлении причин или факторов риска. В 1998 г. на II Мировом симпозиуме в Эвиане (Франция), посвященном проблеме ЛГ, были впервые выделены категории ЛГ на основании сходства патогенетических особенностей, клинической картины и подходов к лечению. С того времени выделяется пять гомогенных групп ЛГ.

Клиническая классификация легочной гипертензии

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):

- 1.1. Идиопатическая ЛГ
- 1.2. Наследуемая ЛГ (мутации BMPR2, ALK1, эндоглин (с или без наследственной геморрагической телеангиэктазии))
- 1.3. Индуцированная приемом лекарств и токсинов
- 1.4. Ассоциированная с:
 - 1.4.1. системными заболеваниями соединительной ткани
 - 1.4.2. ВИЧ-инфекцией
 - 1.4.3. портальной гипертензией
 - 1.4.4. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
- 1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных
- 1.6. Легочная вено-окклюзионная болезнь / Легочный капиллярный гемангиоматоз

2. Легочная гипертензия вследствие патологии левых отделов сердца:

- систолическая дисфункция

- диастолическая дисфункция
- клапанные пороки

3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и/или гипоксемией

- хроническая обструктивная болезнь легких
- интерстициальные заболевания легких
- другие заболевания легких со смешанными рестриктивными и обструктивными нарушениями
- синдром альвеолярной гиповентиляции
- высокогорная ЛГ
- нарушения дыхания во время сна

4. Хроническая тромбозмобилическая ЛГ

5. Смешанные формы

- гематологические заболевания
- системные нарушения
- метаболические нарушения
- другие

Различают прекапиллярную и посткапиллярную формы ЛГ.

Критериями прекапиллярной ЛГ являются:

- среднее давление в легочной артерии (ДЛАСр.) ≥ 25 мм рт. ст. (по данным катетеризации правых отделов сердца (КПОС));
- давление заклинивания в легочной артерии (ДЗЛА) ≤ 15 мм рт. ст.;
- сердечный выброс (СВ) в норме или снижен.

Все вышеуказанные параметры должны измеряться в покое.

Такой гемодинамический вариант можно выявить при ЛАГ, ЛГ вследствие патологии легких, ХТЭЛГ, смешанных формах ЛГ.

Посткапиллярная форма ЛГ с ДЛАСр. ≥ 25 мм рт. ст. и ДЗЛА, превышающим 15 мм рт. ст., характерна для ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца:

Группа 1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии других причин повышения ДЛА, таких как заболевания легких, хронической тромбозмобилической легочной артерии и т.д., в том числе редких болезней (группа 5). ЛАГ представлена идиопатической ЛГ (ИЛГ), наследуемыми формами ЛАГ; ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, а также ассоциированными формами вследствие наличия системных заболеваний соединительной ткани (СЗСТ), портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца (ВПС) (системно-легочных шунтов) и персистирующей ЛАГ новорожденных.

С 1951 г. под термином «первичная ЛГ» (ПЛГ) подразумевалась ЛГ неизвестной этиологии при отсутствии какой-либо патологии со стороны сердца и легких: как семейные (до 6% от числа больных с ПЛГ), так и спорадические случаи. В 2003г. на III Всемирном симпозиуме, посвященном проблеме ЛГ, вместо термина «первичная» было предложено использовать термин «ИЛГ» для обозначения спорадических случаев заболевания. Использование термина «ПЛГ» предполагало наличие термина «вторичная ЛГ», который был отменен в классификации 1998 г., поскольку описывал гетерогенную группу заболеваний. Для установления диагноза ИЛГ необхо-

димо выявить критерии ЛАГ и исключить возможные ассоциированные формы, которые имеют сходную клиническую картину и патоморфологические изменения мелких легочных сосудов. ЛАГ характеризуется наличием прекапиллярной ЛГ при отсутствии заболеваний легких, хронической тромбоэмболии легочной артерии, других болезней как возможной причины повышения ЛСС и ДЛАСр. В настоящее время диагноз «ИЛГ» указывает на спорадическую форму заболевания, когда у пациента отсутствуют как наследственный анамнез, так и факторы риска. Наследуемая ЛАГ диагностируется при наличии семейного анамнеза и/или выявлении мутаций генов, кодирующих рецепторы типа 2 белка костного морфогенеза – BMPR2 или активин-подобной киназы – ALK1.

При ЛАГ, индуцированной приемом лекарств и токсинов, в качестве факторов риска ЛАГ выступают лекарственные препараты и токсины, представленные ниже (таблица 1).

ЛАГ, ассоциированная с СЗСТ – это важная клиническая подгруппа ЛАГ, которая может возникать при системной склеродермии, системной красной волчанке, смешанном заболевании соединительной ткани, более редко – ревматоидном артрите, дерматомиозите или синдроме Шегрена.

ЛАГ является редким, но установленным осложнением ВИЧ. При портальной гипертензии ЛАГ сопровождается повышением давления в системе воротной вены.

При ЛАГ вследствие ВПС классификация врожденных системно-легочных шунтов учитывает тип и размеры дефекта, наличие или отсутствие экстракардиальных аномалий и статус коррекции ВПС. Все эти факторы вносят вклад в развитие ЛАГ, синдрома Эйзенменгера и определяют прогноз больных.

Синдром Эйзенменгера может быть обусловлен как простым, так и сложным (около 30% больных) пороком сердца. Среди простых пороков следует отметить наиболее частые: дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП) и открытый артериальный проток (ОАП). Синдром Эйзенменгера развивается у 10% неоперированных больных старше 2 лет с ДМЖП любого размера, при ДМПП – примерно у 4-6% больных.

ЛАГ развивается почти у всех больных с открытым артериальным протоком, у 50% больных с ДМЖП при диаметре дефекта более 1 см и 10% больных с ДМПП при диаметре дефекта более 2 см. У больных с малыми и средними размерами дефекта ЛГ развивается только у 3% больных.

Обычно ранняя хирургическая коррекция порока сердца предотвращает развитие ЛГ. Однако у ряда больных тяжелая резидуальная ЛАГ развивается после хирургической коррекции порока. В таких клинических ситуациях часто неясно, присутствовало ли необратимое поражение легочных сосудов до оперативного лечения порока сердца или легочное сосудистое заболевание прогрессирует, несмотря на успешно проведенную операцию.

Классификация врожденных системно-легочных пороков сердца:

1. Тип

- Простой:

Дефект межпредсердной перегородки

Дефект межжелудочковой перегородки

Открытый артериальный проток

Аномалия легочных вен

- Комбинированный:

Единственный желудочек

Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок

2. Размеры

- малый (при дефекте межпредсердной перегородки менее 2 см и дефекте межжелудочковой перегородки менее 1 см)

- большой (при дефекте межпредсердной перегородки более 2 см и дефекте межжелудочковой перегородки более 1 см)

3. Ассоциированные экстракардиальные аномалии

4. Статус коррекции порока сердца:

- неоперированный порок

- частично скорректированный порок (дата)

- спонтанно или оперативно скорректированный порок (дата)

Легочная вено-окклюзионная болезнь (ЛВОБ) и легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГА) имеют сходную с ИЛГ морфологическую картину, подобные клинические проявления и гемодинамические характеристики, а также факторы риска, что позволяет причислить их к группе 1.

Группа 2. ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца

Поражения левого желудочка или клапанного аппарата левых отделов сердца приводят к повышению давления в левом предсердии, пассивное повышение ДЛА является следствием обратной передачи давления.

Группа 3. ЛГ вследствие заболеваний легких и/или гипоксии

Основной причиной развития этой формы ЛГ является альвеолярная гипоксия вследствие хронических болезней легких, наличия нарушения дыхания во время сна, пребывания в высокогорье.

Группа 4. Хроническая тромбозмоблическая легочная гипертензия

Ранее в эту группу включались различные формы обструкции легочных сосудов: эмболы, опухоли, инородные тела.

Группа 5. Легочная гипертензия неизвестного или смешанного генеза включает 4 рубрики:

5.1. гематологические заболевания (миелопролиферативные заболевания, гемолитическая анемия, спленэктомия);

5.2. системные нарушения (васкулиты, саркоидоз, гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз);

5.3. метаболические нарушения (болезнь Гоше, патология щитовидной железы);

5.4. другие состояния с сочетанным генезом ЛГ (шистосомоз, компрессия легочных сосудов, фиброзирующий медиастинит, хроническая почечная недостаточность с проведением гемодиализа).

ГЛАВА 2. ФАКТОРЫ РИСКА И АССОЦИИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ ПРИ ЛГ

Фактор риска (ФР) 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. Термин «ассоциированные состояния» используется для обозначения таких клинических состояний, наличие которых связано со статически достоверным увеличением вероятности развития ЛГ.

Абсолютный риск развития ЛГ при наличии известных ФР достаточно низкий, поэтому индивидуальная чувствительность или генетическая предрасположенность, по-видимому, играет приоритетную роль. Все ФР и ассоциированные состояния можно классифицировать в соответствии со степенью

ассоциации с ЛГ и наличия установленной причинной связи (таблица 1).

Различают «**определенные**» ФР ЛГ и ассоциированные состояния, что означает наличие взаимосвязей, подтвержденных несколькими независимыми наблюдениями, включая контролируемые исследования и доказанные эпидемии; «**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, мнения экспертов; «**маловероятные**», с наличием которых связывались случаи ЛГ, но в контролируемых исследованиях причинно-следственная связь не была доказана.

Таблица 1. Факторы риска ЛГ и ассоциированные клинические состояния

Определенные	Вероятные	Возможные	Маловероятные
<i>Лекарственные препараты и токсины</i>			
Аминорекс Фенфлурамин Дексфенфлурамин Рапсовое масло	Амфетамин L-триптофан	Мета-амфетамины Кокаин Химиотерапевтические препараты	Антидепрессанты Оральные контрацептивы Эстрогены Табакокурение
<i>Демографические и медицинские условия</i>			
Пол	Беременность Артериальная гипертензия	-	Ожирение
<i>Заболевания</i>			
Определенные	Вероятные	Возможные	Маловероятные
ВИЧ-инфекция	портальные гипертензии, заболевания печени, системные заболевания соединительной ткани, врожденные системно-легочные шунты	заболевания щитовидной железы, заболевания крови, состояние после спленэктомии, серповидно-клеточная анемия, β-талассемия, хронические миелопролиферативные заболевания, редкие генетические заболевания или болезни обмена, болезнь Гоше, болезнь Фон Гьерка, наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера)	-

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Эпидемиологические данные о распространенности ЛГ как в нашей стране, так и в мире, в настоящее время отсутствуют. По данным зарубежных наблюдений, при эхокардиографическом скрининге из 4579 больных признаки ЛГ (систолическое ДЛА выше 40 мм рт. ст.) выявлялись у 10,5% больных. Из них только 4,2% пациентов имели ЛАГ, 78,7% – ЛГ вследствие патологии левых отделов сердца, 9,7% – ЛГ на фоне патологии легких, 0,6% – хроническую тромбоэмболическую ЛГ (ХТЭЛГ), в 6,8% случаев установить диагноз не представлялось возможным.

Группа 1. ЛАГ относится к числу орфанных заболеваний. По эпидемиологическим данным, в общей популяции распространенность ЛАГ составляет 15 случаев заболевания на миллион населения, ИЛГ – 6 случаев заболевания на миллион населения, а заболеваемость ИЛГ – не более 1-2 случаев на миллион населения в год. ИЛГ может возникнуть в любом возрасте независимо от пола и расы. Наиболее часто дебют заболевания отмечается в 20-30 лет у женщин, в 30-40 лет – у мужчин. Согласно данным регистра NIH (США), включавшем в 1981-1985 гг. 187 больных в среднем возрасте 36 лет, соотношение женщины/мужчины составило 1,7:1, 9% пациентов были старше 60 лет, 8% – моложе 20 лет. Средний период от дебюта заболевания до момента установления диагноза составлял около 2 лет. Регистры, выполненные в последние годы, указывают на изменение демографических характеристик. Так, в европейских странах средний возраст больных ИЛГ на момент установления диагноза составил 52 года, соотношение женщины/мужчины – 1,6:1. По российским данным, за последнее 10-летнее наблюдение отмечается возрастание соотношения женщины/мужчины до 6,5:1. Возраст на момент установления диагноза составляет у больных ИЛГ 31,2 года. Период от дебюта заболевания до момента установления диагноза по-прежнему сохраняется около 2 лет.

В структуре ЛАГ по данным регистров на долю пациентов с ИЛГ приходится 39,2% больных, у 3,9% больных имеется семейный анамнез заболевания. При семейных формах ЛАГ в 70% случаев выявляются мутации гена, кодирующего рецептора типа 2 белка костного морфогенеза (bone morphogenic protein receptor-2 (BMPR2)), который принадлежит к семейству трансформирующих факторов роста (transforming growth factor β (TGF β)) и наследуется по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрацией (20%). У больных с ЛАГ на фоне болезни Ослера выявляются мутации генов, кодирующих рецепторы активин-подобной киназы – ALK1 или эндоглина.

Среди ассоциированных форм преобладают случаи ЛАГ вследствие СЗСТ (15,3%), у 11,3% – на фоне врожденных пороков сердца (ВПС), 10,4% – портальной гипертензии, 9,5% – приема лекарственных препаратов/ токсинов, 6,2% – ВИЧ.

Группа 2. У больных с ЛГ на фоне заболеваний левых отделов сердца не обнаруживается генетического субстрата заболевания. Распространенность ЛГ при хронической сердечной недостаточности (ХСН) возрастает по мере нарастания функционального класса (ФК). Признаки ЛГ выявляются у 60% больных с ХСН вследствие систолической дисфункции левого желудочка и до 70% пациентов, имеющих изолированную

диастолическую дисфункцию левого желудочка. Распространенность ЛГ при наличии клапанных пороков левых отделов сердца зависит от выраженности дефектов и клинической симптоматики. ЛГ развивается практически во всех случаях поражений митрального клапана и до 65% случаев при стенозе устья аорты.

Группа 3. При ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксемии только в одном исследовании у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) описан полиморфизм гена серотонина. Распространенность ЛГ при ХОБЛ при наличии по меньшей мере одной госпитализации вследствие усугубления дыхательной недостаточности составляет до 20% случаев. В развернутой стадии ХОБЛ частота ЛГ возрастает (>50%), однако, степень повышения ДЛА обычно небольшая. При интерстициальных заболеваниях легких распространенность ЛГ составляет 32-39%. Сочетание легочного фиброза и эмфиземы легких способствует более частому возникновению ЛГ.

Группа 4. При ХТЭЛГ не обнаруживается генетического субстрата заболевания. Частота развития ХТЭЛГ после перенесенной острой тромбоэмболии легочной артерии варьируется от 0,5% до 3,8%. Считается, что 50% больных с этой формой ЛГ могут не иметь в анамнезе острой тромбоэмболии легочной артерии или тромбоза глубоких вен нижних конечностей.

Группа 5. В эту группу включаются различные формы ЛГ неизвестного или смешанного генеза. Учитывая ее гетерогенность, не представляется возможным оценить распространенность и наличие генетического субстрата болезни.

ГЛАВА 4. ПАТОГЕНЕЗ ЛГ

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 *in situ*, 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 *in situ*, трансформируя состояние легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простациклина 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 эндотелиального происхождения с митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток

– эндотелина-1, дефицит вазодилататора простациклина и оксида азота.

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

Таким образом, отдельные патобиологические процессы в клетках и тканях больных ЛГ установлены, однако, взаимодействия этих механизмов в развитии и прогрессировании заболевания точно неизвестно. Теоретически можно предположить, что наследственная предрасположенность реализуется под воздействием факторов риска, что приводит к изменениям различных типов клеток (тромбоциты, гладкомышечные, эндотелиальные, воспалительные клетки), а также в экстрацеллюлярном матриксе 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. Именно эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах при ЛГ, которое приводит к увеличению легочного сосудистого сопротивления, перегрузке и декомпенсации правого желудочка, гибели больных.

ГЛАВА 5. ДИАГНОСТИКА ЛГ

Стратегия диагностики при ЛГ предполагает проведение комплексного обследования с целью установления диагноза, оценки клинического класса и типа ЛГ, а также оценки функционального и гемодинамического статуса пациентов. Целесообразно выделить следующие этапы диагностического и дифференциально-диагностического процесса (схема 1):

- I. Подозрение у больного наличия ЛГ (ЛГ – предварительный диагноз)
- II. Верификация диагноза ЛГ
- III. Установление клинического класса ЛГ
- IV. Оценка ЛАГ (тип, функциональная способность).

Схема 1. Этапы диагностики ЛГ.

- I. Подозрение у больного наличия ЛГ
 - клинические симптомы
 - физикальное обследование
 - процедуры скрининга
 - случайные находки
- II. Верификация диагноза ЛГ
 - ЭКГ
 - рентгенография органов грудной клетки
 - трансторакальная эхокардиография
 - катетеризация правых отделов сердца, тесты на вазореактивность

III. Установление клинического класса ЛГ

- ФВД,
- анализ газового состава артериальной крови
- вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких
- компьютерная томография
- пульмоноангиография

IV. Оценка ЛАГ:

- тип – анализы крови, иммунология, тест на ВИЧ, УЗИ внутренних органов
- функциональная способность больных – тест 6-минутной ходьбы, кардиопульмональный тест (пиковое потребление кислорода, анаэробный порог).

Этап I. Подозрение на наличие ЛГ (ЛГ – предварительный диагноз)

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие ЛГ

Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномичными, что часто затрудняет раннюю диагностику. Спектр клинических симптомов – одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружение и синкопальные состояния – обусловлен, главным образом, двумя основными причинами – это нарушенный транспорт кислорода и снижение сердечного выброса. Кроме того, характерными симптомами ЛГ являются кашель и кровохарканье.

На начальном этапе заболевание может протекать бессимптомно, тем не менее, одышка при физических нагрузках является наиболее частым симптомом дебюта заболевания.

Одышка инспираторного характера выражена в различной степени: от минимальной, возникающей лишь при значительной нагрузке, до имеющей место даже в покое и при незначительных усилиях. Как правило, с течением болезни одышка прогрессивно нарастает. При этом приступов удушья обычно не наблюдается.

Боли в груди у пациентов ЛГ обычно имеют неопределенный характер: давящие, ноющие, колющие, сжимающие; без четкого начала, продолжительностью от нескольких минут до суток, усиливаются при физических нагрузках, обычно не купируются приемом нитроглицерина. У ряда пациентов с ЛГ отмечаются типичные приступы стенокардии – интенсивные приступообразные боли сжимающего характера, локализующиеся за грудиной, иногда иррадиирующие в левую лопатку и левую руку, что может маскировать ишемическую болезнь сердца и даже острый инфаркт миокарда.

Более чем у половины больных ЛГ отмечаются *головокружение и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков до 2-5 минут, иногда до 20-25 минут. Большинство больных жалуется на сердцебиение и перебои в работе сердца (при этом на ЭКГ злокачественные нарушения ритма, как правило, не регистрируются, чаще – синусовая тахикардия).

Кашель отмечается у трети больных с ЛГ, связан, по видимому, с застойными явлениями и присоединением воспалительных изменений в легких и бронхах. *Кровохарканье* (до 10% больных с ЛГ) обычно возникает однократно, но может продолжаться несколько дней, связано как с тромбозами в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие

разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

При физикальном 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 с большой долей вероятности можно установить наличие патологии легких и сердца, а также выраженность ЛГ. Характерными аускультативными признаками ЛГ являются акцент II тона над легочной артерией, пансистolicкий шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема-Стилла.

Симптомы, связанные с сопутствующими заболеваниями

Ортопноэ и пароксизмальное нарастание одышки в ночные часы указывают 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 требуют проведения полисомнографического исследования.

Симптомы прогрессирования заболевания

Отеки нижних конечностей, асцит, снижение аппетита, выраженная слабость свидетельствуют о дисфункции правого желудочка, нарастании степени трикуспидальной недостаточности. Для оценки динамики течения заболевания и эффективности проводимой терапии необходимо количественно оценивать толерантность к физическим нагрузкам (функциональный класс, тест 6-минутной ходьбы).

Анамнестические сведения

Учитывая установленный генетический аспект ЛАГ, необходимо исключить наличие характерной клинической симптоматики у родственников больного. Следует учитывать потенциальный риск развития ЛАГ при применении лекарственных препаратов, токсинов (аноректики, рапсовое масло), химиотерапии (циклофосфан, блеомицин и др.). Диагноз высоко вероятен у больных с симптомами ЛАГ, возникающими на фоне системных заболеваний соединительной ткани, портальной гипертензии, ВИЧ-инфекции, врожденных пороков сердца со сбросом крови слева направо, венозных тромбозов.

Этап II. Верификация диагноза ЛГ

При обнаружении тех или иных патологических изменений, указывающих на наличие ЛГ, необходимо провести ряд инструментальных методов обследования.

Электрокардиография (ЭКГ) выявляет признаки гипертрофии и перегрузки правого желудочка, дилатации и гипертрофии правого предсердия (p-pulmonale), отклонение электрической оси сердца вправо. Гипертрофия правого желудочка выявляется у 87%, отклонение электрической оси сердца вправо – у 79% больных с ИЛГ. Учитывая, что чувствительность ЭКГ при ЛАГ составляет лишь 55%, а специфичность – 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛАГ. У больных с тяжелой ЛАГ может обнаруживаться неизменная ЭКГ.

Если изменения на ЭКГ возникают лишь при наличии доста-

точно выраженной гипертрофии правых отделов сердца, то с помощью *векторкардиографии* можно диагностировать эти изменения в более ранних стадиях. *Фонокардиографическое исследование* позволяет не только диагностировать гипертензию или гиперволемию в малом круге кровообращения, но и относительную недостаточность трикуспидального клапана и клапана легочной артерии, а также обнаруживать приобретенные и врожденные пороки сердца, вызывающие ЛГ.

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 90% больных ИЛГ на момент установления диагноза, у больных с мягкой ЛГ вследствие заболеваний левых отделов, при ЛВОБ рентгенологическая картина легких и сердца может быть не изменена. У большинства больных ИЛГ отмечается повышение прозрачности легочных полей на периферии за счет обеднения легочного рисунка.

Трансторакальная эхокардиография (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 (ПЖ), утолщение передней стенки ПЖ, изменяется характер движения межжелудочковой перегородки: в систолу она смещается «парадоксально» в сторону правого желудочка.

Доплерография 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 (СДЛА) с помощью модифицированного уравнения Бернулли: $\Delta P = 4V^2$, где ΔP – градиент давления через трехстворчатый клапан, V – скорость трикуспидальной регургитации в м/с. Для подсчета СДЛА методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан к градиенту должно быть добавлено давление в правом предсердии (ДПП). По современным рекомендациям СДЛА определяют с учетом давления в нижней полой вене (НПВ) и ее коллабироваия на вдохе. Исследование НПВ позволяет объективизировать явления застоя крови в большом круге кровообращения, а также косвенно оценить уровень систолического давления в правом предсердии, то есть центрального венозного давления (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 уве-

личению наполнения ПЖ из системных вен. Диаметр НПВ и процент уменьшения диаметра во время вдоха коррелируют с давлением в правом предсердии (ДПП). У здорового человека при нормальном ДПП, 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 ПЖ и ДПП, наблюдается затруднение притока крови к сердцу. Поэтому коллабироваие НПВ во время вдоха существенно уменьшается, что является показателем застоя крови в венах большого круга кровообращения и свидетельствует о повышении ДПП (ЦВД). Дилатация НПВ более 1,7 см при нормальном респираторном коллапсе более 50% предполагает среднее увеличение давления в ПП (6-10 мм рт. ст.). Если респираторный коллапс менее 50%, давление в ПП составляет от 10 до 15 мм рт. ст. Наконец, дилатация НПВ без коллапса на вдохе предполагает значительное увеличение давления в ПП более 15 мм рт. ст. Напротив, уменьшение диаметра НПВ (обычно менее 1,2 см) со спонтанным коллабироваием часто наблюдается при уменьшении ОЦК.

При определении воспроизводимости следует обратить внимание на достаточно значимую ошибку при расчете СДЛА (4,9-8 мм рт. ст.) методом определения градиента давления через трикуспидальный клапан. Такие погрешности могут только отчасти приписываться неодновременности инвазивных и доплеровских исследований или субъективности скоростных измерений. Воспроизводимость измерения СДЛА через трикуспидальный клапан зависит в основном от качества записи доплеровского спектра.

Систолическое давление в правом желудочке у здоровых людей в возрасте 1-89 лет составляет 28 ± 5 мм рт. ст. (15-57 мм рт. ст.) и увеличивается с возрастом и увеличением индекса массы тела. Трикуспидальная регургитация определяется у большинства больных с ЛГ (74%). В исследованиях установлена корреляционная связь (0,57-0,93) между давлением, измеренным при ЭхоКГ и во время катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии.

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.

Оценка гемодинамики

Катетеризация правых отделов сердца (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, давление в легочной артерии (систолическое, диастолическое, среднее), давление заклинивания в легочной артерии (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 верх-

ней поллой 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 удается измерить ДЗЛА.

Верификация диагноза ЛГ с помощью катетеризации правых отделов сердца 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 катетеризации правых отделов сердца с определением гемодинамических показателей необходимо для оценки прогноза.

Повышенное среднее давление в правом предсердии и среднее давление ЛА, низкий сердечный выброс и сатурация венозной крови кислородом свидетельствуют о худшем прогнозе больных ИЛГ.

С помощью острых фармакологических проб (ОФП) во время катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии можно определить потенциальный успех лечения антагонистами кальция. Для проведения ОФП используются короткодействующие вазодилататоры, воздействующие на малый круг кровообращения: простагландин E1 и ингаляционный оксид азота.

Положительная ОФП определяется при снижении среднего ДЛА более чем на 10 мм рт. ст., достижении абсолютной величины среднего ДЛА менее 40 мм рт. ст. при увеличении или отсутствии динамики сердечного выброса. Только четверть больных ИЛГ, которые имеют положительную ОФП, можно с успехом длительно лечить антагонистами кальция. Из-за возможных серьезных осложнений не следует назначать антагонисты кальция эмпирически без проведения ОФП.

У больных с хронической тромбоэмболией легочной артерии, ВПС необходимо также оценивать ОФП для определения потенциального успеха терапии антагонистами кальция.

Традиционно ангиопульмонография 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 ангиопульмонографии с селективным контрастированием правой и левой основных ветвей легочной артерии и анализом в множественных проекциях.

Риск осложнений минимален (<1%) при наличии высокоспециализированного персонала, применении современных контрастов.

Этап III. Установление клинического класса ЛГ

Следующий этап диагностики направлен на определение клинического класса ЛГ с учетом клинической классификации, представленной в таблице 1.

На этом этапе необходимо провести трансторакальную ЭХОКГ, легочные функциональные тесты (газовый состав артериальной крови), вентилляционно-перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию, пульмоноангиографию.

Исследование функции внешнего дыхания позволяет выявить вклад поражения дыхательных путей или паренхиматозного заболевания легких в развитие ЛГ: выявить обструктивные или рестриктивные изменения с целью дифференциальной диагностики ЛГ и уточнения тяжести поражения легких. Для больных ЛГ характерно уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40-80% от нормы), небольшое или умеренное снижение легочных объемов, нормальное или незначительно сниженное PaO₂ и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции PaCO₂. При наличии необратимой обструкции дыхательных путей свидетельствует в пользу ХОБЛ 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.

Вентилляционно-перфузионная сцинтиграфия легких

У больных ЛГ можно обнаружить как абсолютно неизменную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентилляции. Этот метод является наиболее информативным в диагностике клинического класса 4 – хронической тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей. При этом дефекты перфузии обнаруживаются в долевых и сегментарных зонах. В дифференциальной диагностике ИЛГ и хронической тромбоэмболии чувствительность вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность – 94-100%. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентилляции.

Компьютерная томография

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

Таблица 2. Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности у больных ЛГ

Препарат	Путь введения	T 1/2	Стартовая доза	Лечебная доза	Длительность
ПГ E1	внутривенный	3 мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40 мин.
оксид азота	ингаляционный	15-30 сек	10 ppm	20-40 ppm	5 мин.

ppm – частиц на миллион в газовой смеси.

очаговых теней указывает на ЛКГА.

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. КТ-картина хронической тромбоэмболии – полная окклюзия ЛА или ее ветвей, наличие эксцентрических дефектов вследствие тромбозов или реканализованные тромбы. При выявлении признаков хронической тромбоэмболии легочной артерии больным показано проведение ангиопульмонографии в дополнение к катетеризации правых отделов сердца.

Магнитно-резонансная томография (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 ИЛГ, тромбоэмболией легочной артерии, врожденными пороками сердца со сбросом крови слева направо.

Этап IV. Оценка ЛГ (тип, толерантность к физическим нагрузкам, гемодинамические параметры)

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 ИЛГ 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.

Анализ крови и иммунологические показатели

Анализ крови:

- общий (уровень гемоглобина, эритроцитов, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов),
- биохимический (оценка функции почек, печени, содержания белка),
- иммунологический (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт),
- коагулограмма крови,
- гормоны щитовидной железы, ТТГ,
- серологический тест на ВИЧ

УЗИ внутренних органов позволяет надежно исключить цирроз печени и/или портальную гипертензию. Использование цветовой доплерографии позволяет дифференцировать пассивную портальную гипертензию вследствие правожелудочковой сердечной недостаточности или вследствие возникновения транспеченочного венозного градиента при циррозе печени.

Функциональная способность

Объективная оценка функциональной способности больных ЛГ необходима для оценки тяжести ЛГ и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии. При изучении толерантности к физическим нагрузкам наиболее часто используется тест 6-минутной ходьбы и кардиопульмональный нагрузочный тест с оценкой газообмена.

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) – простой, дешевый, имеющий прогностическое значение. Дистанция в Т6МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время Т6МХ указывает на повышенный риск летальности. Дистанция в Т6МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных ЛГ.

Кардиопульмональный нагрузочный тест дает возможность оценить вентиляцию и газообмен во время дозированной физической нагрузки (индекс пикового потребления кислорода, анаэробный порог). У больных ЛГ снижена величина анаэробного порога и пиковое потребление кислорода. Кардиопульмональный нагрузочный тест ранее использовался в многоцентровых исследованиях, но не доказал очевидных преимуществ перед Т6МХ, так как технически более сложен, не позволяет оценивать эффективность терапии, а полученные результаты зависят от опыта медицинского персонала.

Оценка тяжести ЛГ

Функциональный класс (ФК)

Для характеристики тяжести ЛГ используется функциональная классификация (ВОЗ) – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской Ассоциации Сердца (НУНА), предложенной для пациентов с недостаточностью кровообращения:

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

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

Класс III – больные с ЛГ, приводящей к выраженному ограничению физической активности. Небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в грудной клетке, головокружения.

Класс IV – больные с ЛГ не способны выполнять любую физическую нагрузку без вышеперечисленных клинических симптомов. Одышка или слабость могут присутствовать даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

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.

ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ ЛГ

- ФК (ВОЗ)
- Наличие признаков правожелудочковой сердечной недостаточности
 - Толерантность к физическим нагрузкам
 - Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
 - Уровень пикового потребления кислорода
 - ЭхоКГ-параметры
 - Наличие перикардального выпота
 - Размер правого предсердия, левого желудочка
 - Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, среднее ДЛА, сердечный выброс)
 - Сатурация венозной крови
 - Отрицательная ОФП
 - Анализы крови
 - Гиперурикемия
 - Уровень натрийуретического пептида
 - Тропонин
 - Норадреналин
 - Эндотелин-1

Прогноз больных

Рекомендуется оценивать тяжесть ЛАГ у больных с помощью панели данных, включающих параметры клинического, функционального, гемодинамического статуса, уровня биомаркеров, параметров ЭхоКГ. Рекомендуется проводить регулярные визиты наблюдения каждые 3-6 мес., в том числе у больных ЛАГ со стабильным течением болезни. Рекомендуется целевая стратегия лечения больных с ЛАГ. Так, в результате лечения желательнее достигать дистанции в Т6МХ более 400 м. Пациенты моложе 50 лет на фоне терапии обычно способны проходить более 500 м, несмотря на наличие тяжелой ЛГ и дисфункции правого желудочка. Таким больным рекомендуется проводить кардиопульмональный тест с определением пикового потребления кислорода, вентиляционной эффективности, максимального систолического АД на высоте нагрузки и/или катетеризацию правых отделов сердца для объективной оценки функции правого желудочка. Определение уровня биомаркеров, эхокардиографических и гемодинамических параметров позволяет определить стабильность состояния больного. Параметры, позволяющие определить прогноз больных с ЛАГ, стратегия динамического наблюдения представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3. Параметры с доказанной значимостью для оценки тяжести заболевания, стабильности течения, прогноза больных с ЛАГ

Лучший прогноз	Прогностические факторы	Худший прогноз
Нет	Клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности	Есть
Медленный	Темп прогрессирования симптомов	Быстрый
Нет	Синкопе	Есть
I, II	ФК (ВОЗ)	IV
> 500 м*	Дистанция в тесте 6-МХ	<300 м
Пиковое потребление O ₂ >15 мл/мин./кг	Кардиопульмональный нагрузочный тест	Пиковое потребление O ₂ <15 мл/мин./кг
В норме	Уровень BNP/proBNP в плазме крови	Выше нормы
Отсутствие перикардального выпота	ЭхоКГ параметры	Наличие перикардального выпота
Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана > 2 см		Систолическая экскурсия кольца трикуспидального клапана < 1,5 см
Давление в правом предсердии < 8 мм рт. ст.	Гемодинамические параметры	Давление в правом предсердии > 15 мм рт. ст.
Сердечный индекс > 2,5 л/мин /м ²		Сердечный индекс < 2,0 л/мин /м ²

* – в зависимости от возраста, BNP – мозговой натрийуретический пептид.

Таблица 4. Динамическое наблюдение за больными с ЛАГ:
рекомендуемые методы и временная шкала

Оценка клинического статуса ФК (ВОЗ)	Исходно (до начала терапии)	Каждые 3-4-мес.	Через 3-4-мес. после начала или смены терапии	В случае клинического ухудшения
ЭКГ	√	√	√	√
Проведение теста 6-МХ	√	√	√	√
Кардиопульмональный нагрузочный тест	√		√	√
Уровень BNP/NT-proBNP	√	√	√	√
ЭхоКГ	√		√	√
Катетеризация правых отделов сердца	√		√	√

ГЛАВА 7. ЛЕЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

На протяжении многих десятилетий в лечении больных ЛГ наблюдался крайне медленный прогресс. Ситуация существенно изменилась в последние годы благодаря значительному увеличению числа контролируемых исследований. Антагонисты кальция, антикоагулянты, сердечные гликозиды, кислородотерапия в настоящее время, несмотря на отсутствие соответствующих рандомизированных исследований, составляют стандартную терапию, широко применяемую у больных ЛГ. Вместе с тем появились новые группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами контролируемых исследований.

7.1. Общие рекомендации

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие определенных обстоятельств и внешних факторов. Их роль сложно переоценить. Часто диагноз ЛГ становится причиной социальной изоляции, поэтому мотивация больных участвовать в сообществах больных крайне важна для повышения их уверенности в себе, общего настроения, состояния, общения.

Физическая активность

Больные с ЛГ должны выполнять нагрузки в пределах той физической активности, которая возможна исходя из клинической симптоматики. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и клинической симптоматики. Показана роль специальных программ по реабилитации больных для улучшения показателей физического статуса. Необходимым условием является постоянный контроль медицинского персонала за проведением комплекса реабилитации. Ежедневные дозированные и регулируемые физические нагрузки способствуют улучшению качества жизни и симптоматики заболевания.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности.

В соответствии с мнением экспертов ВОЗ и рекомендациями Европейского общества кардиологов беременность противопоказана больным с ЛГ, так как материнская смертность составляет 30-50%. Всем пациенткам с ЛГ репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. У больных ЛГ наиболее предпочтительно использование эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. При оценке мер контрацепции важно подчеркнуть, что барьерные методы безопасны, но не обеспечивают надежного контрацептивного эффекта. Препараты прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, этоноргестрел) эффективны и безопасны в связи с отсутствием потенциального риска, связанного с применением эстрогенов, которые ранее применялись в оральных контрацептивах. В значительном числе исследований не удалось выявить взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и возникновением ЛГ. Бозентан может снижать эффективность оральных контрацептивов. Для достижения надежного эффекта целесообразно сочетать два метода контрацепции. Возможно также применение интравагинальных препаратов. В случае беременности больная должна быть предупреждена о высоком риске фатального исхода и необходимости прерывания беременности.

Заместительная гормональная терапия показана пациенткам ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах и обязательно при условии достижения адекватной гипокоагуляции с подбором адекватной антикоагулянтной терапии.

Путешествия

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ЛГ, поэтому во время полетов на авиатранспорте для больных с ЛГ необходимо обсуждать возможность проведения дополнительной кислородотерапии. До настоящего времени не проводились клинические исследования, которые бы доказали необходимость дополнительной оксигенотерапии больным с ЛГ во время авиаперелетов. Теоретически, исходя из физиологических аспектов гипоксии, можно предполагать, что она целе-

сообразна у больных с III-IV функциональным классом (ФК) при парциальном давлении O_2 в артериальной крови менее 8 кПа (60 мм рт. ст.). Скорость 2 л/мин. достаточна для повышения давления кислорода до уровня, соответствующего уровню моря. Таким больным оксигенотерапия необходима при полетах на высоте более 1500–2000 м. Всем пациентам, совершающим авиаперелеты в другие страны, важно рекомендовать иметь при себе медицинские документы о диагнозе, местонахождении ближайшего местного центра ЛГ, контактной информации с ним.

Психологическая поддержка и помощь

Больные ЛГ испытывают существенные ограничения в физической активности по сравнению с тем образом жизни, к которому они привыкли до возникновения болезни. Информация о тяжести заболевания, полученная больными из немедицинских источников, приводит к повышенной тревоге или депрессии, что существенно снижает качество жизни таких пациентов. Для их адаптации в жизни и обществе, понимания своей болезни показана помощь психолога или психиатра, а также поддержка других пациентов и их семей.

Профилактика инфекционных заболеваний

Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ, всегда требует проведения быстрой диагностики и немедленного начала эффективного лечения. У 7% больных с ЛГ пневмонии являются причиной смертельных исходов. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции.

Хирургическая помощь

Предпочтительным видом анестезиологического пособия является эпидуральная анестезия, которая переносится больными с ЛГ лучше, чем общая анестезия. Необходимо осуществлять перевод больных с пероральной терапии на внутривенное введение препаратов. Хирургические вмешательства связаны с повышенным риском для больных с ЛГ, особенно при ФК IV, а также в случае торакальной или абдоминальной операции. Терапию антикоагулянтами следует прекращать на максимально короткое время. В послеоперационном периоде больным с ЛГ обязательно проводится профилактика тромбозов глубоких вен голени.

Контроль уровня гемоглобина

Больные с ЛГ высокочувствительны к снижению уровня гемоглобина в крови, поэтому даже невыраженная анемия требует быстрого эффективного лечения. У больных ЛГ с выраженной гипоксией, например на фоне легочно-системных шунтов, возникает вторичный эритроцитоз. При уровне гематокрита более 65% и наличии симптомов, указывающих на повышенную вязкость крови (головные боли, нарушение концентрации внимания), показаны кровопускания.

7.2. Лекарственная терапия

Следует выделить два раздела лекарственной терапии у больных ЛГ: **поддерживающая терапия** (оральные антикоагулянты и дезагреганты, диуретики, сердечные гликозиды, оксигенотерапия) и **специфическая терапия**, включающая антагонисты кальция, простаноиды, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5.

7.2.1. Поддерживающая терапия

Антикоагулянты и дезагреганты

Показания для назначения оральных антикоагулянтов (ОАК) у больных ЛГ связаны с традиционными факторами риска венозных тромбозов, такими как сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни, а также предрасположенностью к тромботическим изменениям в легочных сосудах – микроциркуляторном русле и эластических легочных артериях.

Благоприятные эффекты ОАК у больных ЛГ показаны в одноцентровых ретроспективных исследованиях у больных с ИЛГ и ЛАГ вследствие приема аноректиков. В настоящее время их назначение показано больным с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ассоциированной ЛАГ на фоне приема аноректиков. Целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) при ИЛГ составляет 1,5–2,5. При других формах ЛГ решение о назначении ОАК должно в каждом случае приниматься индивидуально на основании оценки соотношения риск/эффективность. В частности, у больных с портолегочной ЛГ высок риск развития кровотечения из расширенных вен пищевода.

При ХТЭЛГ целевые уровни МНО на фоне терапии варфарином составляют 2,5–3,5. В 2013 г. для лечения этой категории больных рекомендована терапия антикоагулянтом прямого действия – прямым ингибитором фактора Ха ривароксабаном 15 мг или 20 мг. Проводить мониторинг параметров свертывания крови не требуется.

В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с ЛГ с повышенным риском кровотечений или не переносящих этот препарат, рекомендовано использовать низкомолекулярные гепарины. Наиболее доступными низкомолекулярными гепаринами являются надопарин и эноксапарин. В течение 1-го месяца терапии применяются дозы надопарина 15000 UAXa IC 2 раза в день или эноксапарина 1 мг/кг веса 2 раза в день, в последующем – меньшие профилактические дозы: надопарин 7500 UAXa IC 1–2 раза в день и эноксапарин 20–40 мг x 1–2 раза.

Назначение дезагрегантов возможно у больных ЛАГ, имеющих положительную пробу на вазореактивность, при непереносимости ОАК. Применение кислоты ацетилсалициловой 75–150 мг не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальных форм аспирина, что сводит к минимуму риск ulcerогенного эффекта.

Диуретики

Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных с ЛАГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правого желудочка. Отсутствие рандомизированных исследований оставляет за клиницистами право выбора конкретного препарата и дозы. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови 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

Низкая сатурация O_2 венозной крови у больных ЛАГ связана с низким сердечным выбросом (СВ) при незначительном нарушении вентиляционно-перфузионного соотношения. Большинство пациентов ЛАГ имеют незначительную артериальную гипоксию в покое. Исключением являются пациенты с ЛАГ на фоне ВПС, у которых вследствие шунтирования крови справа налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия. Дополнительная кислородотерапия в ночные часы не оказывает влияния на течение синдрома Эйзенменгера.

Оксигенотерапия рекомендуется больным с ЛГ на фоне хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), у которых необходимо достижение парциального давления O_2 в артериальной крови более 8 кПа на протяжении не менее 15 часов в сутки. Важно постоянно поддерживать сатурацию O_2 на уровне 90% и выше. В амбулаторных условиях кислородотерапия необходима для улучшения клинической симптоматики, коррекции десатурации при физической нагрузке.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты

Снижение сократительной способности правого желудочка является одним из важнейших механизмов прогрессирования сердечной недостаточности у больных с ЛГ, что определяет показания для назначения сердечных гликозидов. Кратковременное внутривенное назначение дигоксина у больных с ИЛГ вызывает некоторое повышение СВ, а также сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в крови. Данные о результатах длительного лечения больных с ЛГ сердечными гликозидами пока отсутствуют. Назначение дигоксина 0,25 мг/сутки может быть рекомендовано для урежения желудочкового ритма при наджелудочковых тахикардиях.

Добутамин у больных с ЛГ используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния

7.2.2. Специфическая терапия

Антагонисты кальция

Вазоконстриктивная теория патогенеза ЛГ базируется на присутствии гипертрофии меди в легочных артериях и артериолах, а также снижении легочного сосудистого сопротивления при назначении вазодилататоров. Очевидно, только у меньшей части больных ЛГ при назначении вазодилататоров, в частности антагонистов кальция, возможно достичь клинически значимого снижения давления в легочной артерии.

Благоприятные клинические и прогностические эффекты антагонистов кальция, применяемых в высоких дозах у боль-

ных ЛГ с положительной острой пробой, были показаны в одноцентровых неконтролируемых исследованиях. К числу рекомендованных в настоящее время антагонистов кальция относятся два препарата – нифедипин и дилтиазем.

Выбор в пользу одного из них определяется исходной частотой сердечных сокращений. Пациентам с частотой сердечных сокращений в покое менее 80 ударов/мин. следует рекомендовать нифедипин в пролонгированных формах, а также антагонисты кальция дигидропиридинового ряда III поколения. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности. Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие: для нифедипина – 120-240 мг, для амлодипина – до 10-15 мг. При относительной тахикардии (частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту) следует отдать предпочтение дилтиазему в дозе 240-720 мг.

Титрование дозы препарата должно проводиться постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимых. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы.

Важно подчеркнуть, что терапия антагонистами кальция должна начинаться под строгим гемодинамическим контролем только больным ЛАГ, отвечающим на применение вазодилататоров в острой пробе. Терапия антагонистами кальция показана: пациентам с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. и с положительным ответом на острое назначение вазодилататора. Пациенты, наилучшим образом реагирующие на назначение антагонистов кальция, как правило, демонстрируют снижение давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления до 50% от исходного, часто до нормальных значений.

У пациентов с сердечным индексом более 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O_2 венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10 мм рт. ст. и с отрицательной острой пробой **успех назначения вазодилататора маловероятен** и может вызвать побочные эффекты.

При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м² и/или сатурацией O_2 венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10 мм рт. ст. антагонисты кальция **абсолютно противопоказаны**.

Только 10-20% больных ЛАГ имеют положительную пробу с вазодилататором, из них лишь у половины удается поддержать клинико-гемодинамический эффект при длительном назначении антагонистов кальция. Особое внимание следует уделять контролю за стабильностью достигаемого эффекта. У больных с ИЛГ при положительной острой пробе спустя 3-4 месяца постоянной терапии антагонистами кальция рекомен-

Таблица 5. Выбор антагонистов кальция при легочной гипертензии

Препарат	Стартовая доза мг/сут.	Суточная доза при СДЛА < 50 мм рт. ст.	Суточная доза при СДЛА 50-100 мм рт. ст.	Суточная доза при СДЛА > 100 мм рт. ст.
Нифедипин (пролонгированные формы)	20-40	40-60	80-120	120-180
Амлодипин	2,5-5	10	12,5	15
Лацидипин	2-4	4	4-8	8
Исрадипин	2,5-5	7,5-10	10-12,5	12,5-15
Дилтиазем	30-60	120-180	180-240	240-360

дуются обязательное проведение контрольной катетеризации правых отделов сердца для оценки эффективности и безопасности проводимой терапии. При неадекватном ответе – недостижении I или II ФК (ВОЗ), отсутствии существенного улучшения гемодинамических показателей – должна обсуждаться коррекция терапии. Назначение антагонистов кальция без проведения ОФП или отрицательной ОФП чревато развитием тяжелых побочных эффектов – гипотонии, синкопе, правожелудочковой сердечной недостаточности.

У больных с ЛАГ на фоне СЗСТ тесты на вазореактивность часто не позволяют установить возможную эффективность длительной терапии антагонистами кальция, а высокие дозы последних плохо переносятся. Благоприятные эффекты длительной терапии антагонистами кальция в высоких дозах показаны детям с ИЛГ.

Простагландины

Простагландины (ПГ) – перспективная группы препаратов помимо вазодилатирующего, обладают антиагрегационным и антипролиферативным действием. ПГ – это группа липидных соединений уникальной структуры, образуемых из единого субстрата арахидоновой кислоты. В физиологических условиях ПГ являются медиаторами многих биологических функций, в том числе участвуют в регуляции сосудистого тонуса.

Простагландин E1 (ПГЕ1) – вазодилатирующий ПГ, обладающий антиагрегационным и антипролиферативным действием. Это первый ПГ, который показал эффективность при лечении больных ЛГ. Благодаря очень короткому периоду полувыведения (3-5 минут) возможно быстрое титрование дозы до максимальной величины, и при необходимости почти моментально остановить действие препарата. 90% препарата инактивируется в легких, поэтому при внутривенном введении его поступление в большой круг кровообращения крайне мало, вследствие чего не отмечается выраженной системной гипотонии.

Наличие антиагрегационного эффекта делает ПГЕ1 привлекательным с учетом выраженных нарушений в системе гемостаза у больных ЛГ. Наиболее приемлема схема терапии, при которой назначается небольшая доза 5-10 нг/кг/мин. Препарат назначается внутривенно капельно со скоростью 5-30 нг/кг/мин. Курсовое лечение препаратом в суточной дозе 60-80 мкг в течение 2-3 недель следует проводить на фоне длительной терапии антагонистами кальция. Возможные побочные эффекты – гипотония, гипертемия лица, головные боли, боли в области сердца неопределенного характера, боли в животе, тошнота, диарея.

Простациклин (простагландин I2) – мощный эндогенный вазодилататор с целым спектром дополнительных эффектов – антиагрегационным, антипролиферативным и цитопротективным, которые направлены на предотвращение ремоделирования легочных сосудов: уменьшение повреждения эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции. У больных с ЛГ различной этиологии доказано нарушение продукции простациклина, о чем свидетельствует снижение экспрессии простациклинсинтазы в легочных артериях, уменьшение экскреции метаболитов простациклина с мочой. Это является обоснованием для использования простациклина и его аналогов для лечения пациентов ЛГ, хотя до сих пор не установлено, является ли нарушение продукции простациклина причиной или следствием ЛГ.

В последние годы применение простациклина в клиниче-

ской практике расширилось за счет создания его стабильных аналогов с различными фармакокинетическими особенностями, но качественно сходными фармакодинамическими свойствами.

Илопрост – химически стабильный аналог простациклина для внутривенного применения, назначения per os в аэрозольной форме для ингаляций. Последняя форма обеспечивает большую селективность препарата в отношении легочной циркуляции. В нашей стране ингаляционный илопрост – это единственный аналог простациклина, рекомендованный для лечения среднетяжелой и тяжелой форм ЛГ: ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ, ЛАГ на фоне приема лекарственных препаратов, неоперабельных форм ХТЭЛГ.

Эффективность илопроста оценивалась в рандомизированном, плацебоконтролируемом исследовании AIR-1 у больных ЛАГ и ХТЭЛГ. Повторные ингаляции в течение дня проводились 6-9 раз по 2,5-5 мкг на ингаляцию (в среднем до 30 мкг в сутки). При использовании обычных небулайзеров длительность ингаляции составляет 15 мин, применение УЗ-небулайзеров позволяет уменьшить время ингаляции до 5 мин. Илопрост улучшал клиническую симптоматику, толерантность к физическим нагрузкам, влиял на ЛСС, частоту клинических событий. В исследовании STEP у 60 больных, принимавших бозентан, присоединение илопроста приводило к значимому увеличению дистанции в Т6МХ ($p < 0,051$) по сравнению с плацебо. Илопрост отличается хорошей переносимостью. Наиболее частыми побочными эффектами были приливы и боли в челюсти.

В длительном неконтролируемом исследовании 25 больных с ИЛГ лечились ингаляционным илопростом 100-150 мкг/сутки на протяжении 1 года. В результате лечения увеличение дистанции в Т6МХ составило 85 м, среднее ДЛА снизилось в среднем на 7 мм рт. ст., сердечный выброс увеличился на 0,6 л/мин./м².

Внутривенная инфузия илопроста считается сопоставимой по эффективности с эпопростенолом, что было показано в серии небольших исследований при ЛАГ, ХТЭЛГ. Очевидным преимуществом внутривенного илопроста является стабильность при комнатной температуре и отсутствие потребности в охлаждении. Однако в нашей стране эта форма препарата для лечения ЛГ не зарегистрирована.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ)

Эндотелин-1 (ЭТ-1) – это пептид эндотелиального происхождения, характеризующийся мощным вазоконстрикторным и митогенным свойствами в отношении гладкомышечных клеток. ЭТ-1 связывается с двумя типами рецепторов – типа А (ЭТА), локализующимися на гладкомышечных клетках, и типа В (ЭТВ), локализующимися на эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Активация ЭТА- и ЭТВ-рецепторов гладкомышечных клеток вызывает вазоконстрикторный и митогенный эффект. Стимуляция ЭТВ-рецепторов способствует клиренсу ЭТ-1 в легких, увеличению продукции оксида азота и освобождению простациклина. Исследования экспрессии ЭТ-1 в легочной ткани подтверждают его роль в патогенезе ЛГ, однако не установлено, является ли повышенная продукция ЭТ-1 причиной или следствием ЛГ. Активация системы эндотелина у больных ЛГ является обоснованием для использования антагонистов рецепторов к эндотелину, блокирующих ЭТА-рецепторы или одновременно оба типа рецепторов – ЭТА и ЭТВ.

Бозентан – первый препарат из класса АРЭ неселектив-

ного действия, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ препарат продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры, увеличивать время до развития клинического ухудшения. В настоящее время эффективность бозентана показана у больных с ИЛГ, ЛАГ на фоне СЗСТ, синдроме Эйзенменгера в 5 рандомизированных исследованиях (пилотное исследование 351, BREATHE-1, BREATHE-2, BREATHE-5, EARLY).

В исследовании BREATHE-1 пациенты с ИЛГ и ЛГ на фоне СЗСТ были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для получения 62,5 мг бозентана или плацебо два раза в день в течение 4 недель, затем, соответственно, 125 мг или 250 мг дважды в день в течение 12 недель. При применении бозентана в обеих группах отмечалось существенное улучшение гемодинамических параметров, дистанции в тесте 6-МХ, клинических исходов, что было более выражено при дозе 250 мг дважды в день у больных с ИЛГ (+54 м и +35 м, соответственно, в группах больных, принимавших 250 мг 2 раза и 125 мг 2 раза). Более выраженный эффект наблюдался у больных с ИЛГ по сравнению с группой СЗСТ (+46 м в группе активного лечения и +3 м, соответственно). Повышение толерантности к нагрузкам сохранялось у больных при лечении на протяжении более одного года и ассоциировалось с улучшением гемодинамических параметров и ФК.

На основании результатов двух завершившихся рандомизированных исследований, в которые включались только больные с II ФК или синдромом Эйзенменгера, препарат в настоящее время рекомендован для больных с II ФК и при ЛАГ на фоне врожденных системно-легочных шунтов и синдроме Эйзенменгера. Начальная доза бозентана составляет 62,5 мг 2 раза в сутки. Спустя 4 недели доза должна увеличиваться до 125 мг 2 раза в сутки.

У детей доза бозентана титруется в зависимости от веса. В открытом неконтролируемом исследовании у детей с ЛАГ в возрасте 4-17 лет (BREATHE-3) улучшение гемодинамических параметров наблюдалось к 12 неделе лечения бозентаном в виде монотерапии или в комбинации с эпопростенолом.

Повышение уровня трансаминаз отмечается примерно у 10% больных: дозозависимо и обратимо после уменьшения дозы или отмены препарата. Наиболее вероятным механизмом действия бозентана на уровень печеночных ферментов является дозозависимая конкуренция с желчными солями, что приводит к их задержке, оказывая на гепатоциты цитотоксичный эффект. Рекомендуется ежемесячный контроль за уровнем трансаминаз в крови на фоне терапии бозентаном.

Рекомендуется назначение препарата в стартовой дозе 62,5 мг дважды в сутки с последующим увеличением дозы до 125 мг два раза в день под тщательным ежемесячным контролем ферментов печени. У больных ЛГ бозентан может вызывать развитие анемии, что требует контроля уровней гемоглобина и гематокрита крови, а также задержку жидкости с появлением периферических отеков. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта. В нашей стране бозентан рекомендован для лечения больных ИЛГ, ЛАГ вследствие системной склеродермии без существенного легочного фиброза, при синдроме Эйзенменгера.

Амбризентан – несульфонамидный АРЭ, производное про-

пановой кислоты, селективный антагонист рецепторов эндотелина типа А. Препарат исследовался в пилотном и двух рандомизированных исследованиях ARIES-1 и ARIES-2. У больных с ИЛГ, ЛГ на фоне СЗСТ и ВИЧ-инфекции показал эффективность в виде улучшения клинической симптоматики, гемодинамических параметров, повышения толерантности к нагрузкам, удлинении времени до развития клинического ухудшения. По меньшей мере, в течение 1 года постоянной терапии эти эффекты сохранялись.

Амбризентан рекомендован для лечения больных с ЛАГ для улучшения переносимости физической нагрузки, замедления прогрессирования клинических симптомов. В клинических исследованиях установлена эффективность препарата преимущественно у пациентов ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ вследствие СЗСТ с ФК II-III. Рекомендованная доза составляет 5 мг 1 раз в сутки с возможным увеличением до 10 мг. Частота нарушений функции печени составляет 0,8 до 3%, что требует ежемесячного контроля. На фоне терапии амбризентаном чаще по сравнению с другими АРЭ возникают периферические отеки.

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. Оксид азота (NO) образуется из L-аргинина при помощи кальций-зависимой NO-синтазы. Диффундируя через альвеолярную мембрану, NO попадает в гладкомышечные клетки артерий и артериол, повышая уровень циклического гуанозин-фосфата (цГМФ). Последний запускает каскад реакций, приводящих, в конечном счете, к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем NO поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов.

При ЛГ нарушается синтез NO. В клетках эндотелия больных ИЛГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы. На образование оксида азота влияют многочисленные факторы. Это экспрессия гена NO-синтазы, активность NO-синтазы и фосфодиэстеразы, обеспечивающих регуляцию продукции цГМФ, постсинтетическое окисление оксида азота. Таким образом, для лечения ЛГ возможно использование ингаляционного NO, субстрата для его синтеза – L-аргинина, а также ингибиторов фосфодиэстеразы.

В 80-е годы ингаляционный NO использовался с целью проведения ОФП для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилататоров. Описаны случаи длительного эффективно и безопасно применения ингаляций оксида азота максимально до 1,5 лет у больных ИЛГ. В стационарных условиях больным ЛГ рекомендуются 2-3-х недельные курсы ингаляционного оксида азота 20-40 ppm в течение 5-6 часов в сутки.

Силденафил – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) обладают антипролиферативным эффектом. Три одобренных для лечения эректильной дисфункции препарата – силденафил, тадалафил, варденафил – вызывают выраженную дилатацию легочных сосудов. Максимум действия достигается через 60 мин., 75-90 мин. и 40-45 мин, соответственно. В нашей стране для лечения

больных ЛГ одобрен силденафил. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие его хорошую переносимость и эффективность у больных с ЛГ различной этиологии. В неконтролируемых клинических исследованиях силденафил применялся при ИЛГ, ЛГ, ассоциированной с СЗСТ, ВПС, при ХТЭЛГ в разовых дозах 25-75 мг 2-3 раза в сутки и вызывал улучшение гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Описаны редкие побочные эффекты препарата – головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия.

В рандомизированном исследовании SUPER-1 у 278 больных с ЛАГ, получавших силденафила цитрат в дозах 20, 40, 80 мг 3 раза в сутки, отмечалось улучшение клинической симптоматики, гемодинамики, толерантности к физическим нагрузкам. Одобрённая доза составляет 20 мг 3 раза в сутки. Однако стабильный эффект лечения отмечался только при применении дозы 80 мг 3 раза в сутки. В клинической практике часто требуется повышение дозы до 40-80 мг 3 раза в сутки. В исследовании PACES показана эффективность силденафила в сочетании с внутривенным эпопростенолом.

Комбинированная терапия

Комбинированная терапия при ЛАГ – это одновременное использование более чем одного класса специфических лекарственных средств для лечения больных, например, АРЭ в сочетании с простаноидами или ИФДЭ-5. Во многих специализированных центрах по лечению ЛГ комбинированная терапия является стандартом лечения, хотя ее долгосрочная эффективность и безопасность до конца не изучены.

В серии клинических исследований была показана эффективность и безопасность различных комбинаций. В исследовании STEP-1 12-недельная терапия ингаляционным илопростом в сочетании с бозентаном приводила к выраженному увеличению дистанции в Т6МХ. После ингаляции илопроста ее прирост составлял +26 м ($p=0,051$). При проведении Т6МХ до ингаляции увеличение дистанции по сравнению с плацебо составляло +19 м, что было недостоверным. Через 12 недель терапии илопростом не отмечалось значимых изменений гемодинамических параметров, однако время до развития клинического ухудшения улучшалось по сравнению с группой плацебо (0 событий против 5 в группе плацебо). Напротив, исследование COMBI, в котором оценивались возможности комбинированной терапии илопростом и бозентаном, было досрочно остановлено из-за отсутствия эффекта на толерантность к нагрузкам и времени до развития клинического ухудшения.

Важно отметить особенности при совместном применении препаратов специфической ЛАГ-терапии. Так, в рамках исследования EARLY изучались фармакокинетические взаимодействия бозентана и силденафила, которые являются, соответственно, ингибитором и индуктором изоферментов цитохрома P450. При совместном применении концентрация силденафила снижается, а бозентана – повышается. Но это не сказывается на эффективности терапии. Не описано подобных взаимодействий между силденафилом и двумя другими АРЭ (таблица 6).

Показанием для комбинированной терапии у больных с ЛАГ является отсутствие стабильного клинического эффекта.

Бозентан является индуктором изоферментов CYP3A4, CYP2C9 цитохрома P450. Плазменные концентрации лекарственных препаратов, метаболизируемых указанными изо-

ферментами, уменьшаются при совместном применении с бозентаном. Концентрация бозентана при этом возрастает (таблица 6).

Концентрация бозентана возрастает при совместном применении с ингибиторами CYP3A4 (кетоназол, ритонавир) и/или ингибиторами CYP2C9 (амиодарон, флуконазол). Поэтому бозентан потенциально противопоказан при приеме этих препаратов.

Считается противопоказанным назначение бозентана при приеме следующих препаратов: итраконазол, такролимус, сиролимус, карбамазепин, фенобарбитал, дапсон.

Основной путь метаболизма силденафила – это CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP2C9. Индукторы CYP3A4 (карбамазепины, фенитоин, фенобарбитал, рифампицин) уменьшают концентрацию силденафила. Несколько повышается концентрация препарата при употреблении грейпфрутового сока – слабого ингибитора CYP3A4/5.

Из-за риска системной гипотонии требуется особая осторожность при совместном применении специфической терапии ЛАГ с антигипертензивными препаратами, такими как β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ и др.

Лечение аритмий

У больных ЛГ по сравнению с пациентами, страдающими левожелудочковой сердечной недостаточностью, злокачественные нарушения ритма, такие как желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков отмечаются более редко. У 132 больных с ЛАГ только у 8% остановка сердца была вызвана фибрилляцией желудочков. В 6-летнем наблюдении у 231 больного с ЛАГ или ХТЭЛГ наблюдался только 1 случай злокачественной желудочковой аритмии. Наджелудочковые аритмии возникают при ЛГ с частотой 2,8% в год. Трепетание или мерцание предсердий встречаются в одинаковой степени и приводят к клиническому ухудшению и развитию явлений правожелудочковой сердечной недостаточности. Лечение трепетания предсердий более эффективно, чем лечение мерцательной аритмии. Восстановление синусового ритма у больных с ЛГ приводило к улучшению выживаемости по сравнению с больными, имевшими постоянную форму мерцательной аритмии, 80% из которых погибали в течение 2 лет. Хотя отсутствуют данные контролируемых исследований или проспективных наблюдений, целью терапии должно быть удержание стабильного синусового ритма. При выборе антиаритмических препаратов предпочтение отдается тем, которые не обладают отрицательным инотропным действием, в частности, амиодарону.

7.3. Хирургическое лечение

7.3.1. Предсердная септостомия

Обоснованием для проведения предсердной септостомии явились наблюдения, показавшие, что выживаемость больных с синдромом Эйзенменгера и ИЛГ с открытым овальным окном лучше, чем в случае неизменной межпредсердной перегородки. Создание шунта справа налево позволяет снизить среднее давление в правом предсердии и перегрузку правого желудочка, а также увеличить преднагрузку левого желудочка и, таким образом, сердечный выброс. В этих условиях улучшается транспорт кислорода, несмотря на деса-

Таблица 6. Потенциальные лекарственные взаимодействия при терапии ЛАГ

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия	Взаимодействующее лекарство	Результат взаимодействия и рекомендации
Амбризентан	?	Циклоспорин Кетоназол	Соблюдать осторожность при совместном назначении с Кетоназолом и Циклоспорином
Бозентан	Индуктор CYP3A4	Силденафил	Концентрация Силденафила снижается на 50%, бозентана – повышается на 50%. Не требуется коррекции доз др. любых лекарств
	Субстрат CYP3A4	Циклоспорин	Концентрация Циклоспорина снижается на 50%, концентрация бозентана – увеличивается в 4 раза
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Увеличивается концентрация Бозентана. При коротком курсе коррекция дозы может не потребоваться
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Концентрация Бозентана увеличивается в 2 раза
	Субстрат CYP3A4+ ингибитор помпы желчных солей	Глибенкламид	Увеличивает вероятность повышения трансаминаз. Потенциальный риск снижения гипогликемического эффекта глибенкламида. Сочетание противопоказано
	Субстрат CYP2C9 и CYP3A4	Флуконазол, Амиодарон	Значительно увеличивается концентрация Бозентана. Сочетание потенциально противопоказано
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Рифампицин, фенитоин	Концентрация Бозентана уменьшается на 58%. Потребность в коррекции дозы не установлена
	Индукторы CYP2C9	Ингибиторы ГМГКоАредуктазы	Концентрация Симвастатина снижается на 50%. Эффект вероятен при назначении Аторвастатина. Необходим контроль уровня холестерина
	Индукторы CYP2C9	Варфарин	Увеличивает метаболизм Варфарина, вызывает потребность в коррекции дозы препарата. В начале терапии контроль МНО, в дальнейшем коррекция дозы, как правило, не требуется
	Индукторы CYP2C9 и CYP3A4	Гормональные контрацептивы	Снижается концентрация гормонов. Надежность контрацепции снижается
Силденафил	Субстрат CYP3A4	Бозентан	Концентрация Силденафила снижается на 50%, концентрация бозентана повышается на 50%. Коррекции доз препаратов может не потребоваться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы ГМГКоАредуктазы	Может увеличиться концентрация Симвастатина/Аторвастатина. Возможно увеличение риска рабдомиолиза. Концентрация Силденафила может повышаться
	Субстрат CYP3A4	Ингибиторы протеаз ВИЧ	Ритонавир, саквинавир значительно повышают концентрацию Силденафила. Требуется коррекция дозы последнего
	Индуктор CYP3A4	Фенитоин	Концентрация Силденафила может снижаться
	Субстрат CYP3A4	Эритромицин	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Кетоназол	Повышается концентрация Силденафила. Часто не требуется коррекции дозы последнего
	Субстрат CYP3A4	Циметидин	Повышается концентрация Силденафила. Как правило, не требуется коррекции дозы последнего
	цГМФ	Нитраты, никорандил	Выраженная системная гипотония, сочетание противопоказано

турацию артериальной крови, уменьшается симпатическая гиперактивация. Процедура противопоказана при среднем ДПП выше 20 мм рт. ст., сатурации O₂ менее 80% в покое. В результате вмешательства наблюдается уменьшение синкопе, повышение толерантности к нагрузке. Проведение предсердной септостомии рекомендовано только больным с IV ФК (ранее также III ФК) с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, в том числе перед трансплантацией, не только при ИЛГ, но и ассоциированной ЛГ при СЗСТ, оперированных ВПС, дистальных тромбозов в легочной артерии, легочной вено-окклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе. Проведенные рандомизированные исследования доказали эффективность процедуры в отношении улучшения гемодинамического и функционального статуса больных, а также их прогноза.

Предсердная септостомия рекомендована больным ЛГ с III и IV ФК (ВОЗ) с частыми синкопе или рефрактерной к терапии правожелудочковой сердечной недостаточности. Смартность больных при проведении предсердной септостомии составляет 5-15%.

7.3.2. Тромбэндартерэктомия

Этот вид хирургического лечения больных ЛГ с тромботической обтурацией проксимальных отделов легочных артерий позволяет уменьшить ОЛСС, улучшить систолическую функцию правого желудочка, толерантность к физическим нагрузкам, увеличить продолжительность жизни больных.

Показаниями к тромбэндартерэктомии являются: ФК III-IV, ЛСС ≥ 300 дин/сек/см⁵, наличие центральных тромбов (до сегментарного уровня) ($\geq 50\%$ обструкция в проксимальных артериях по данным ангиопульмонографии), сохранение тромбозов на фоне адекватной 3 месячной антикоагулянтной терапии. Противопоказания: тяжелые хронические заболевания легких (обструктивные, рестриктивные), тяжелая сопутствующая патология, дистальные поражения легочных сосудов, тяжелая левожелудочковая недостаточность.

Тромбэндартерэктомия показана пациентам с ХТЭЛГ, ИБС, клапанными пороками.

7.3.3. Трансплантация легких или комплекса сердце-легкие

Совершенствование лекарственной терапии ЛАГ существенно уменьшило потребность в трансплантации. Примерно у 25% больных ИЛГ не отмечается существенного улучшения при назначении специфической терапии. Прогноз больных с ФК III-IV остается крайне неблагоприятным и зависит от этиологии. Так, у больных с ЛАГ на фоне СЗСТ он значительно хуже, чем при ИЛГ. Наилучшая выживаемость отмечается у больных с ЛАГ на фоне ВПС, наихудший прогноз – при легочной вено-окклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе, когда медикаментозная терапия малоперспективна.

Больные с худшим прогнозом должны включаться в лист ожидания трансплантации комплекса сердце-легкие или билатеральной трансплантации легких. Точная статистика осложнений в виде развития систолической дисфункции правого желудочка и/или диастолической дисфункции левого желудочка неиз-

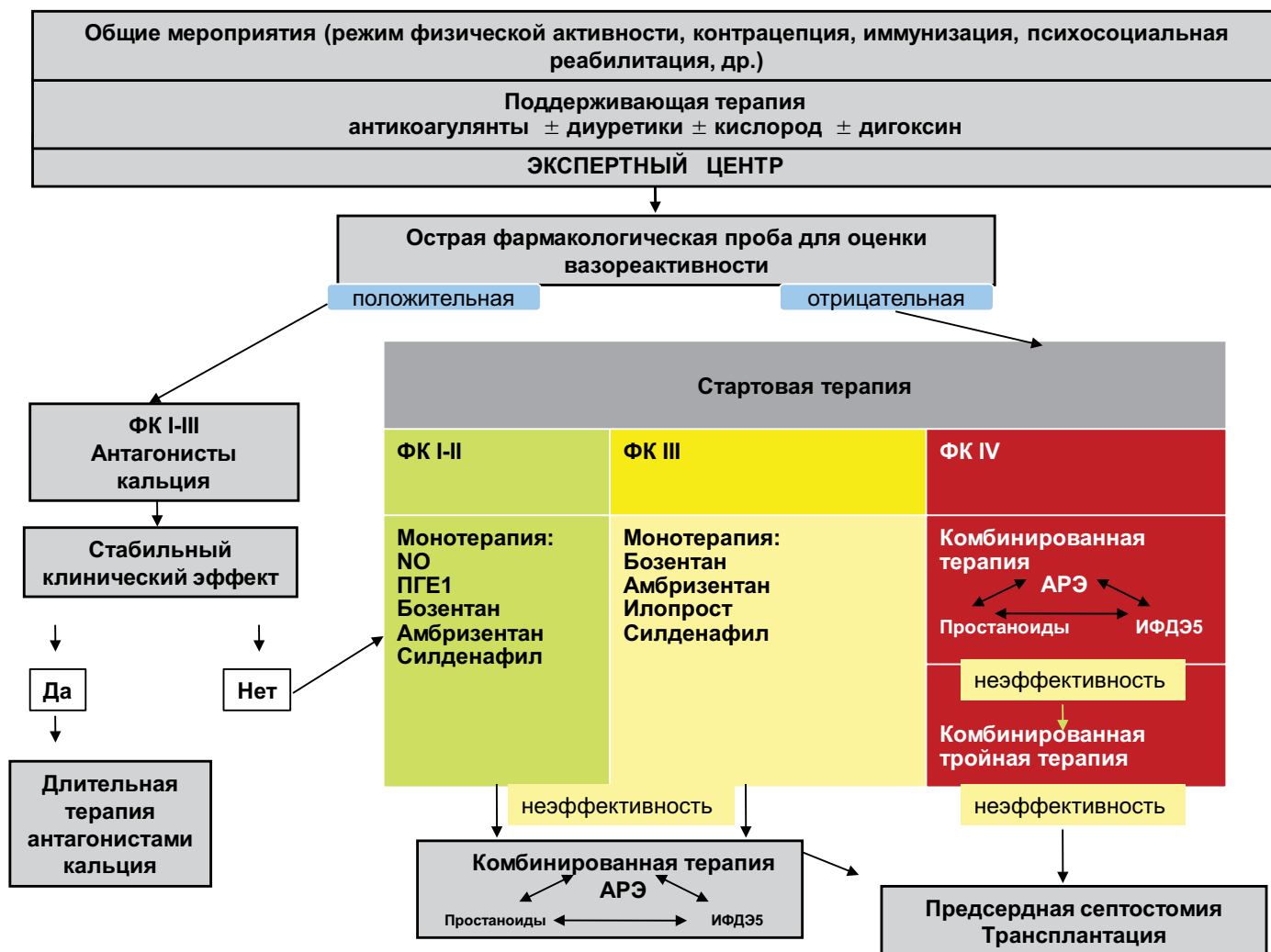
вестна. Из-за дефицита донорских органов чаще выполняется билатеральная трансплантация легких. При резком снижении постнагрузки правого желудочка в результате проведения билатеральной трансплантации легких часто в раннем послеоперационном периоде отмечается нестабильность гемодинамики. Выживаемость после проведения трансплантации одного или двух легких примерно одинакова. После трансплантации одного легкого отмечается более тяжелая гипоксемия. В настоящее время в большинстве центров операцией выбора является билатеральная трансплантация легких. Согласно данным регистра Международного общества трансплантации сердца и легких при синдроме Эйзенменгера вследствие простых пороков выбором может быть изолированная трансплантация легкого с одновременной коррекцией порока. При желудочковых дефектах лучшие исходы наблюдаются при трансплантации комплекса сердце-легкие. 5-летняя выживаемость у больных с ЛАГ составляет примерно 45-50%.

7.4. Алгоритм лечения больных ЛАГ

Различные виды специфической лекарственной терапии оценивались у больных с ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков, СЗСТ, ВПС (в том числе после коррекции), поэтому алгоритм лечения относится исключительно к больным с ЛАГ.

- После установления диагноза начальные мероприятия связаны с соблюдением общих рекомендаций и назначением поддерживающей терапии. Больных с ЛАГ необходимо направлять в экспертный центр.
 - Всем больным с ЛАГ (группа 1) показано проведение острых фармакологических проб (ОФП) для оценки вазореактивности. Вероятность положительной ОФП особенно высока при ИЛГ, наследуемой ЛАГ, ЛАГ на фоне приема аноректиков. У этой категории больных наиболее вероятен успех при назначении АК в высоких дозах. Обязательно подтверждение стабильности эффекта терапии через 3-4 месяца.
 - При отрицательной ОФП у больных ЛАГ с ФК I-II необходимо назначение специфической терапии ингаляционным оксидом азота (курсовая терапия при стабильном течении заболевания), простагландином E1 (курсовая терапия при стабильном течении заболевания), APЭ (бозентан или амбризентан) или ИФДЭ типа 5 (силденафил).
 - При отрицательной ОФП у больных с ЛАГ ФК III показано лечение APЭ или ИФДЭ типа 5 или простаноидами.
 - Отсутствуют прямые сравнительные исследования эффективности различных видов специфической терапии ЛАГ. Выбор препарата зависит от формы ЛАГ, ФК, наличия противопоказаний, доступности препарата, пути введения, профиля побочных эффектов, опыта врача и предпочтений больного.
 - Больным с ФК IV показана стартовая комбинированная специфическая ЛАГ-терапия, включающая два лекарственных препарата: сочетание APЭ (бозентан или амбризентан) и илопрост или силденафила. При неэффективности двойной специфической терапии рекомендуется назначение трех лекарственных препаратов – APЭ+илопрост+силденафил.
 - Предсердная септостомия (атриосептостомия) и/или трансплантация показана больным с ЛАГ при неадекватном клиническом эффекте медикаментозной терапии и должна проводиться только в экспертных центрах.
- Алгоритм лечебной тактики для селективного выбора терапии представлен на рисунке 1.

Рисунок 1. Алгоритм лечения больных ЛАГ



ГЛАВА 8. ТРЕБОВАНИЯ К ЭКСПЕРТНОМУ ЦЕНТРУ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Для оптимизации медицинской помощи больным с ЛГ в нашей стране целесообразно формирование структуры экспертных центров. В соответствии с международными рекомендациями экспертным может считаться центр, в котором осуществляется наблюдение за не менее 50 больными с ЛАГ или ХТЭЛГ, ежемесячно появляется не менее 2 новых случаев ЛАГ или ХТЭЛГ, ежегодно проводится как минимум 20 тестов на вазореактивность во время катетеризации правых отделов сердца.

Экспертный центр должен:

1. Располагать высококвалифицированным персоналом:
 - как минимум два консультанта (кардиологи и/или пульмонологи) (специализация в области ЛГ)
 - врач-радиолог (эксперт в области ЛГ)
 - врач-кардиолог со специализацией ЭхоКГ
 - квалифицированная м/с
 - специалист по психологической помощи и социальной адаптации пациентов
 - обмен информацией (телефон, интернет).

2. Иметь палаты для больных с ЛАГ, отделение интенсивной терапии, поликлиническое отделение, диагностическую службу (ЭхоКГ, КТ, радионуклидная лаборатория, МРТ, УЗИ, нагрузочные пробы, оценка легочной функции, оценка гемодинамики с ОФП).

3. Располагать установленными связями с другими диагностическими и лечебными службами:

- генетическая лаборатория
- ревматологический центр
- центр планирования семьи
- хирургический стационар (тромбэндартерэктомия, трансплантация)

4. Осуществлять анализ клинических исходов (в том числе анализ выживаемости больных)

5. Участвовать в клинических исследованиях в области ЛАГ, включая фазы II и III

6. Осуществлять образовательные программы

7. Взаимодействовать с ассоциациями пациентов

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1. Методика проведения теста 6-минутной ходьбы

Тест 6-минутной ходьбы (Т6МХ) следует проводить в утренние часы. Пациент должен легко позавтракать за 3-4 часа до проведения теста, не принимать кардиологических препаратов, не курить, как минимум, за 2 часа до теста. Для проведения теста 6МХ в коридоре длиной 30 м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3 м дистанции. В течение 10 минут до проведения Т6МХ пациент должен спокойно посидеть. В это время необходимо зачитать ему следующий текст:

«За 6 минут Вам необходимо пройти как можно большее расстояние, при этом нельзя бежать или перемещаться перебежками. Вы будете ходить по коридору туда и обратно. Если появится одышка или слабость, Вы можете замедлить темп ходьбы, остановиться и отдохнуть. Во время отдыха можно прислониться к стене, затем необходимо продолжить ходьбу. Помните, Ваша цель: пройти максимальное расстояние за 6 минут»

Во время проведения теста можно идти за пациентом, не форсируя темп его ходьбы. Каждые 60 секунд следует поощрять пациента, произнося спокойным тоном фразы: «Все хорошо» или «Молодец, продолжайте». Нельзя информировать пациента о пройденной дистанции и оставшемся времени. Если пациент замедляет ходьбу, можно напомнить о том, что он может остановиться, отдохнуть, прислониться к стене, а затем как только почувствует, что может идти, продолжить ходьбу. По истечении 6 минут следует попросить пациента остановиться и не двигаться, пока не будет измерено пройденное расстояние. Необходимо измерить расстояние с точностью до 1 м, затем предложить пациенту присесть и наблюдать за ним, как минимум, 10 минут. В это время он может заполнить форму оценки одышки по Боргу. Не следует сообщать пациенту дистанцию, пройденную в любом из тестов.

Приложение 2. Шкала оценки одышки по Боргу

- 0 – отсутствует
- 0,5 – очень, очень слабая (едва заметная)
- 1 – очень слабая
- 2 – слабая
- 3 – умеренная
- 4 – более тяжелая
- 5 – тяжелая
- 6,7 – очень тяжелая
- 8,9 – очень, очень тяжелая
- 10 – максимальная

Коды по МКБ10

I26-I28 Легочное сердце и нарушение легочного кровообращения

I26 Легочная эмболия

I27 Другие формы легочно-сердечной недостаточности

I28 Другие болезни легочных сосудов