

Министерство здравоохранения и социального
развития Российской Федерации
Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Астахова З.Т., Т Кулова Ж.А, Тогузова З.А., Дзукаева З.З.,
Канукова Ф.У., Бесаева М.М., Загалова Д.С.

СИНДРОМ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Учебное пособие

Владикавказ 2022

Введение

Легочная гипертензия (ЛГ) – распространенное состояние, с которым сталкивается каждый врач – терапевт, пульмонолог, кардиолог, хирург, инфекционист, ревматолог и др. Легочную гипертензию диагностировать и лечить довольно сложно, особенно на ранних этапах развития.

Легочная артериальная гипертензия является тяжелым заболеванием, отличительной особенностью которого является сужение кровеносных сосудов легких, в результате чего возникает дыхательная и сердечная недостаточность. Этим заболеванием страдают преимущественно люди трудоспособного возраста, 80% из которых женщины. При отсутствии лечения средняя продолжительность жизни пациентов не превышает трех лет.

Раздел I

Исторические сведения и эпидемиология легочной гипертензии

Раздел II

Этиология, патоморфология, патогенез

Раздел III

Классификация, клиника и дифференциальная диагностика

Раздел IV

Диагностика

Раздел V

Основные принципы лечения и реабилитация больных с ЛГ

Раздел VI

Приложения

Контрольные вопросы

Ответы на контрольные вопросы по теме «Синдром легочной гипертензии»

Список литературы

Легочная гипертензия (ЛГ) - это группа заболеваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, которое приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Диагноз ЛГ определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое и более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

ЛГ вызывает тяжелые нарушения в жизненно важных органах и системах, но прежде всего в легких и сердце. Это и обуславливает понимание большинства форм ЛГ как синдрома, включающего признаки нарушения легочной и внутрисердечной гемодинамики.

Исторические сведения и эпидемиология легочной гипертензии

Вопрос о существовании параллелизма между уровнем давления в большом и малом круге кровообращения обсуждается с давних времен. Еще Ф.Старлинг (1913) в эксперименте показал, что повышение давления в аорте при постоянном венозном притоке сопровождается подъемом давления в ЛА, правом желудочке и предсердии в соответствии с рефлексом Китаева [3].

Изучение ЛГ развилось существенно за прошлое десятилетие. Первый клинический экспертный согласительный документ АССФ/АНА по ЛГ был принят в 2009 г. В настоящее время известно более ста заболеваний, при которых развивается ЛГ, вторичная в этих случаях, т. е. осложнение основного заболевания. Известна и эссенциальная ЛГ, причина которой остается невыясненной.

Согласно рекомендациям ВОЗ (1961) это заболевание носит название **«первичная легочная гипертензия» (ПЛГ)**. Это — быстро прогрессирующая болезнь с распространенностью 1-2 на миллион человек. Идиопатическая легочная артериальная гипертензия (ИЛАГ) более распространена у женщин. Семейная ЛАГ часто следует из мутации в bone morphogenic protein receptor-2 (BMPR2) и наследуется как аутосомная доминантная болезнь с неполной частотой проявления гена и генетическим ожиданием. До сих пор

продолжается дискуссия относительно нозологической индивидуальности первичной легочной гипертензии. Некоторые исследователи считают ее индивидуальным заболеванием. Но все-таки много пульмонологов и морфологов определяют первичную легочную гипертензию как синдромное понятие. Первичная (идиопатическая) легочная гипертензия среди сердечно-сосудистых болезней составляет около 0,17 % и является причиной легочного сердца примерно в 1 % случаев. Распознавание первичной легочной гипертензии базируется на исключении иных общепринятых и более распространённых причин повышения давления в малом круге кровообращения. Она становится причиной инвалидизации и при отсутствии лечения приводит к преждевременной смерти больного [2].

Этиология, патоморфология, патогенез

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 четырёх основных патофизиологических феноменах:

1. вазоконстрикции
2. редукции легочного сосудистого русла
3. снижении эластичности легочных сосудов
4. облитерации легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

Различают функциональные и органические патогенетические механизмы легочной гипертензии. К функциональным механизмам относят сужение артериол при низком парциальном давлении кислорода в альвеолярном воздухе, что приводит к развитию гипоксической вазоконстрикции, в основе, которой лежит рефлекс Эйлера и Лильестранда (1946). На тонус сосудов малого круга влияют также альвеолярная гиперкапния и гипоксемия.

Существенное значение имеют нарушения процессов микроциркуляции.

Вазоконстрикторное действие на легочные сосуды оказывают различные гуморальные факторы (гистамин, ангиотензин, катехоламины, лейкотриены,

серотонин, простагландины, выделяющиеся при гипоксии). Возникает дисфункция эндотелия, что ведет к снижению уровня активного вазодилататора простациклина. Легочной гипертензии способствуют повышение давления в бронхах, компенсаторное увеличение минутного объема кровообращения, повышение вязкости крови. Причиной ЛГ могут быть врожденные или приобретенные нарушения в системе гемостаза, которые приводят к тромбозу [К. Moser и соавт., 1983]. Нарушения реологических свойств и агрегатного состояния крови ухудшают внутриорганный микроциркуляцию, тканевую гипоксию, центральную и периферическую гемодинамику. Вследствие этого происходит прогрессирование признаков легочно-сердечной недостаточности, увеличение количества осложнений с частым развитием ДВС-синдрома [Л. Ф. Коноплева, 1990]. К анатомическим механизмам легочной гипертензии относят редукцию сосудистого русла легких в результате закрытия просвета легочной артерии при эмболии, васкулите, при уменьшении объема легочной паренхимы. В ряде случаев имеет значение комбинация анатомических и функциональных факторов.

В патогенезе первичной легочной гипертензии ведущим является повреждение эндотелия легочных сосудов с вазоконстрикторными нарушениями и тромбозами *in situ*. В некоторых случаях имеет место врожденная патология стенок легочных сосудов, в основе ее лежат органические изменения в мелких легочных сосудах, которые приводят к повышению легочно-сосудистого сопротивления при сохранении нормального давления заклинивания. Для ПЛГ характерно наличие выраженной ЛГ при отсутствии признаков поражения паренхимы легких, заболеваний сердца, а также тромбозов ветвей легочной артерии (ТЭЛА). У большинства больных с семейной ЛГ, а также у ряда больных со спорадическими случаями ЛГ – ИЛГ выявляется ассоциация с мутациями гена, локализуемого 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) и указывают на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Это может быть полиморфизм генов, кодирующих NO-синтазу, карбамил-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 телеангиэктазией (болезнь Ослера-Вебера-Рандю) описаны мутации генов рецепторов фактора некроза опухоли β , активин подобной киназы 1, эндоглина.

Основная причина ЛГ при ТЭЛА — редукция сосудистого русла легочной артерии; причиной прогрессирования являются не столько повторные ТЭЛА, сколько рост нерастворившегося тромба. При острой ТЭЛА механическое перекрытие эмболом сосуда — не единственная причина возникновения легочной гипертензии. Имеют значение реакции легких на эмбол и выделение ими и агрегатами клеток биологически активных веществ. Основой патогенеза хронической ТЭЛА является повреждение эндотелия сосудов с гиперпродукцией вазоконстрикторных и прокоагулянтных веществ.

В то же время у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) при клинических признаках правожелудочковой недостаточности давление в ЛА может быть в покое нормальным или немного повышенным. Даже у пациентов с выраженными вентиляционными нарушениями повышение давления редко превышает 40 мм рт. ст. Только у 5-40% больных хроническим обструктивным бронхитом (ХОБ) встречается ЛГ [Л. И. Волкова, Ю. И. Штейнгардт, 1995]. Это связано с тем, что у ряда больных гипертрофии правого желудочка в ответ на повышение легочно-артериального давления (постнагрузки) предшествует токсическая и гипоксическая миокардиодистрофия, что приводит к раннему развитию правожелудочковой недостаточности. Проведенные в последние годы

исследования свидетельствуют, что в патогенезе застойной сердечной недостаточности у больных ХОБ важное значение играют внесердечные факторы — повышение внутригрудного давления с экстраторакальным депонированием крови и уменьшением ее венозного возврата к правым отделам сердца [Н. Р. Палеев и соавт., 1997, 1999; К. Yamamoto et al., 1996].

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 [6].

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 (**приложение 1**). Именно эти механизмы ответственны за развитие и прогрессирование патологических обструктивных процессов в легочных сосудах при ЛГ, увеличению легочного сосудистого сопротивления, перегрузке и декомпенсации правого желудочка, гибели больных.

В зависимости от локализации сопротивления кровотоку различают: **прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ**.

Прекапиллярная ЛГ характеризуется нарастанием сопротивления в артериальном отделе МКК, что обусловлено падением парциального давления кислорода в альвеолах при следующих заболеваниях:

Хронические бронхолегочные заболевания:

- обструктивные (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких);

- рестриктивные (пневмосклероз, милиарный туберкулез, саркоидоз, фиброзирующий альвеолит и другие).

Поражение артериальных сосудов легких (ПЛГ, тромбозы и эмболии легочной артерии, системные васкулиты, врожденные пороки сердца с увеличенным легочным кровотоком (синдром Эйзенменгера).

Торакодиафрагмальные заболевания:

- нервно-мышечные (миастения);
- деформации скелета (кифосколиоз и другие).

Угнетение дыхательного центра (синдром Пикквика и другие).

Заболевания, сопровождающиеся гиперкинетическим типом кровообращения (врожденные пороки сердца с увеличенным легочным кровотоком вследствие шунтирования крови слева направо, болезнь Педжета, тиреотоксикоз, тяжелая анемия и другие).

Посткапиллярная ЛГ развивается при повышении давления в левом предсердии более 20 мм рт.ст. и наблюдается при:

- **левожелудочковой недостаточности любой этиологии;**
- **нарушении наполнения левого желудочка** (митральный стеноз, миксома или шаровидный тромб левого предсердия и другие).

Длительное повышение давления способствует развитию необратимых органических изменений сосудистого русла МКК, которые и становятся причиной стойкой и прогрессирующей ЛГ.

Факторы риска и ассоциированные клинические состояния

Фактор риска (ФР) ЛГ- это любой экзогенный либо эндогенный фактор, состояние или заболевание, которое может играть предрасполагающую роль или способствовать развитию ЛГ. ФР 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.

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)

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 Химиотерапия	Антидепрессанты Оральные контрацептивы Эстрогены Табакокурение
<i>Демографические и медицинские условия</i>			
Пол	Беременность гипертония		Ожирение
<i>Заболевания</i>			
определенные	вероятные	Возможные	
ВИЧ-инфекция	Портальная гипертензия / заболевания печени Системные заболевания соединительной тк Врожденные систе	Заболевания щитовидной железы заболевания крови состояние после спленэктомии серповидно-клеточная анемия β -талассемия хронические миелопролиферативные заболевания	

	легочные шунты и системно-легочные пороки сердца (приложение 3), веноокклюзивная болезнь легких (приложение 2).	редкие генетические заболевания или болезни обмена -болезнь Гоше -болезнь фон Гьерка наследственная геморрагическая телеангиэктазия (болезнь Ослера-Вебера)
--	---	---

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ ГИПЕРТЕНЗИЙ

В настоящее время существует несколько классификаций ЛГ, составленных по различным принципам. В классификациях, предложенных патологоанатомами [И. К. Есипова, 1976; А. П. Милованов, 1981], основным классификационным признаком является уровень наибольшего поражения сосудов малого круга кровообращения. Классификация экспертов ВОЗ (1960), обозначаемая как классификация легочного сердца, и ее модификация Б.Е. Вотчала вызывают ряд возражений в связи с неидентичностью понятий «легочная гипертензия» и «легочное сердце». В 1980 году W. Rossman и E. Braunwald сделали попытку объединить все известные формы ЛГ в классификацию, построенную в форме перечисления основных заболеваний, при которых может возникнуть ЛГ. Однако она не содержит патогенетической и клинической характеристик отдельных форм ЛГ. Таким образом, единой общепринятой классификации ЛГ в настоящее время нет. Первичная ЛГ прежде всего включает идиопатическую, семейную и анорексическую. Эти группы включаются Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в группу I ЛАГ. Другие категории ВОЗ включают группу II: ЛГ с болезнью левого сердца, группу III: ЛГ ассоциированная с болезнями легких и/или гипоксемией, группу IV: ЛГ из-за хронической тромботической и/или эмболической болезни и группу V: разные причины ЛГ (приложение 4).

Известно, что острые ЛГ всегда вторичны, являются осложнением различных патологических состояний. Обычно в клинической картине этих

болезней синдром ЛГ не выступает на первый план и не требует специального лечения. Легочное артериальное давление нормализуется, как только стихают проявления основного заболевания. Поэтому в данном случае речь идет о классификации ЛГ, протекающей хронически. Рабочая классификация ЛГ в зависимости от особенностей клинического течения была предложена сотрудниками кафедры госпитальной терапии № 1 НМУ им. А. А. Богомольца (1976) преимущественно для сосудистых форм ЛГ, а Н. Р. Палеевым (1990) по этому же принципу — для ЛГ при хронических неспецифических заболеваниях легких. Классификация, представленная в приложении 5, прошла клиническую апробацию в течение многих лет диспансерного наблюдения больных с различными формами ЛГ и оказалась удобной для клинической практики.

Этиопатогенетическая классификация ЛГ А.П. Милованова (1981)

I. *Артерио-артериолярная форма*, объединяющая более 20 заболеваний, обусловлена прогрессирующей гиповентиляцией альвеол, ангиоспастическим рефлексом Эйлера-Лильестранда и гипертрофией средней оболочки в альвеолах и артериях мышечного типа. Соответствует прекапиллярной ЛГ и развивается при заболеваниях легких, грудной клетки, обструкции артерии и патологических состояниях, связанных с воздействием экстремальных условий высокогорья и Заполярья.

II. *Капиллярная форма*, характеризуется выраженными изменениями капилляров и межальвеолярных перегородок. Обусловлена редукцией капиллярного русла МКК вследствие сдавления капилляров при эмфиземе легких, бронхиальной астме, а также при интерстициальных фиброзах, когда межальвеолярные перегородки замещаются клеточными и соединительно-тканными элементами.

III. *Венуло-венозная форма*, возникает при заболеваниях левых отделов сердца, несостоятельности сфинктеров устьев крупных вен и соответствует посткапиллярной ЛГ.

IV. *Артериовенозная форма*, развивается при врожденных пороках сердца и крупных сосудов с вне- и внутрилегочными артериовенозными шунтами и избыточным кровенаполнением легких.

V. *К неясным формам* относятся ЛГ с неустановленным патогенезом. Это ЛГ, возникающие при приеме лекарственных препаратов (гормональные контрацептивы, антибиотики, антикоагулянты), или при циррозе печени, артериальной системной гипертензии, длительном гемо диализе и гломерулонефрите.

На Всесоюзном съезде терапевтов в 1964 г. была принята классификация, разработанная Б.Е. Вотчалом, дополняющая характеристику процесса по лечению и функциональному состоянию кровообращения, однако и эту классификацию нельзя признать удачной, поскольку в ее основе лежит не ведущий патогенетический фактор – гипертензия, а осложнение болезни, обозначаемое термином "легочное сердце".

Классификация легочного сердца по Б.Е. Вотчалу

I. По течению:

1. Острое легочное сердце (развивается течение нескольких часов или дней).
2. Подострое легочное сердце (недели, месяцы).
3. Хроническое легочное сердце (годы).

II. По причинам:

1. Поражение сосудов.
2. Поражение паренхимы легких.
3. Поражение грудной клетки, диафрагмы.

III. По степени компенсации:

1. Компенсированное.
2. Декомпенсированное.

Клиническая классификация ЛГ необходимая для стандартизации диагностических подходов и лечебных мероприятий, проведения контролируемых исследований в однородных группах пациентов была принята в 2003 г.

На основании клинико-морфологических данных выделяют три стадии течения ЛГ:

Первая стадия лабильной или транзиторной ЛГ характеризуется повышением давления в ЛА при повышенной нагрузке, а у больных ХОЗЛ — при обострении воспалительного процесса, усугублении гипоксии.

Систолическое давление в ЛА в покое может быть в пределах 30-35 мм рт. ст., при нагрузке повышается до 60-70 мм рт. ст.

Вторая стадия ЛГ (стабильная) отличается устойчивым повышением давления в ЛА. Анатомически ей соответствуют гипертрофия правого желудочка, начальные проявления склеротических дистрофических изменений в сосудах.

Третья стадия необратимой ЛГ и склеротических дистрофических изменений в сосудах ЛА осложняется развернутой клинической картиной ЛГ. Анатомически ей соответствует гипертрофия правого желудочка с расширением его полости, атеросклерозом основного ствола и ветвей ЛА, отмечается правожелудочковая недостаточность. В связи с этим систолическое давление в ЛА имеет тенденцию к снижению.

В зависимости от величины систолического давления в ЛА выделяется четыре степени ЛГ:

25- 50 мм рт. ст.

51-75 мм рт.ст.

76-110 мм рт.ст.

выше 110 мм рт. ст.

По характеру течения различают:

быстро прогрессирующую,

медленно прогрессирующую

рецидивирующую ЛГ.

Заболевание может быть в фазах:

обострения (например, при ХОЗЛ, рецидивирующей ТЭЛА, ПЛГ и других),

ремиссии и обратного развития, что характерно для первой стадии заболевания, а также после успешного хирургического лечения порока сердца или лекарственной терапии.

Описаны случаи полного выздоровления, подтвержденного катетеризацией сердца в динамике даже при тяжелой ПЛГ [D. V. Bourdion, 1976; A. Fuji et al., 1981].

Диагноз должен отражать имеющиеся осложнения: сердечная недостаточность, недостаточность клапана ЛА, аневризма ЛА, нарушения ритма и проводимости, кровохарканье и легочное кровотечение [7].

Клинические признаки и симптомы, указывающие на наличие ЛГ.

Все клинические симптомы ЛГ, выявляемые при расспросе и осмотре больных, не являются патогномоничными, что часто затрудняет раннюю диагностику. Клинические симптомы - одышка, слабость, повышенная утомляемость, боли в области сердца, головокружения и синкопальные состояния - обусловлены, главным образом, двумя основными причинами - нарушенным транспортом кислорода и снижением 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 дебютом заболевания.

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

Боли в грудной клетке 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 *головокружения и обмороки*, провоцируемые физической нагрузкой. Обычная продолжительность обмороков до 2-5 минут, иногда до 20-25 минут.

Большинство больных жалуется на сердцебиения 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 тромбоэмболиями в мелкие ветви легочной артерии, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

Дифференциальная диагностика различных клинических форм ЛГ.

Клинические проявления ЛГ зависят от степени повышения давления в ЛА и характера основного заболевания, симптомы которого при умеренной выраженности ЛГ преобладают в клинической картине (приложение 6). Нарастание гипертензии может, в свою очередь, привести к изменению этих симптомов. Наиболее ярко признаки синдрома ЛГ выражены при эссенциальной (первичной) ЛГ, которая может рассматриваться как естественная ее модель. Наиболее характерным проявлением является инспираторная одышка. Она четко связана с физической и эмоциональной нагрузкой и объясняется фиксированным малым минутным объемом сердца. Периодически одышка принимает характер пароксизмальной, особенно при эмоциональном стрессе, и связана с еще большим повышением давления в ЛА — гипертонический криз в малом круге кровообращения; она не

сопровождается клиническими признаками бронхиальной обструкции, характерной для больных с ЛГ бронхолегочного генеза. Следует отметить, что для прекапиллярных форм ЛГ не характерно развитие сердечной астмы и отека легких. Больные с ЛГ предъявляют жалобы на слабость, быструю утомляемость, выраженность которых нарастает с прогрессированием заболевания. Головокружение, обмороки при физическом усилии — признаки малого сердечного выброса, не способного увеличиваться при нагрузке из-за уменьшения притока крови к левому сердцу. Этим же объясняют и часто возникающие у больных боли в области сердца сжимающего, давящего характера, иногда с типичной стенокардиотической иррадиацией, отличием которых является сочетание их с одышкой. Кроме снижения сердечного выброса, в патогенезе болевого синдрома имеют значение выраженная гипертрофия правого желудочка, растяжение легочной артерии с рефлекторным сужением коронарных сосудов. При выраженной гипоксемии, как это бывает у больных с врожденными пороками, с право-левым шунтом, при хронических обструктивных заболеваниях легких, в далеко зашедшей стадии ПЛГ, в патогенезе болевого синдрома имеет значение и гипоксический механизм. Могут возникать сухой кашель, который связан с раздражением стенок бронхов увеличенным стволом ЛА, иногда изменения голоса (осиплость, хрипота) из-за сдавливания возвратного нерва и пареза голосовой связки. Кровохарканье более характерно для посткапиллярной ЛГ, например, при митральном стенозе, развитии инфаркта легких у больных с ТЭЛА. При высокой ЛГ кровохарканье, чаще всего, обусловлено разрывами легочно-бронхиальных или артериовенозных анастомозов, которые компенсаторно развиваются у этих больных.

При объективном исследовании больных с ПЛГ выявляются признаки низкого сердечного выброса — бледность кожи, холодные конечности, малый пульс, при длительном течении болезни — акроцианоз. В отличие от этого, для больных ХОЗЛ с дыхательной недостаточностью, с дефектами перегородок, открытым артериальным протоком при сбросе крови справа

налево характерен ранний диффузный цианоз, который часто сочетается с полицитемией, изменениями пальцев в виде «барабанных палочек» и ногтей в виде «часовых стекол», изменением 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. Мерцательная аритмия наблюдается при митральном стенозе, дефекте межпредсердной перегородки, редко при хронических обструктивных заболеваниях легких и практически не бывает у больных ПЛГ. Артериальное давление имеет тенденцию к снижению, хотя не исключено и его повышение.

При осмотре и пальпации грудной клетки определяется пульсация правого желудочка в III-IV межреберье у левого края грудины, а у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких и в случаях правожелудочковой недостаточности — в эпигастральной области. Часто при высоком давлении в ЛА можно пальпаторно определить акцентированный II тон. Перкуторно границы сердца увеличиваются вправо, но иногда за счет значительного расширения правого желудочка и оттеснения левого желудочка может обнаруживаться увеличение границ сердца влево.

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, пансистолический систолический шум трикуспидальной недостаточности, шум Грехема Стилла (шум относительной недостаточности клапана ЛА). Нередко у больных с выраженной перегрузкой правого предсердия выслушивается IV тон (сочетается с «P-pulmonale» на ЭКГ), при развитии правожелудочковой недостаточности в ряде случаев определяется правожелудочковый ритм галопа. Над ЛА при развитии ее склероза и дилатации выслушивается систолический шум изгнания. Систолический шум у основания грудины, а иногда и на верхушке, возникает за счет

относительной недостаточности трехстворчатого клапана. Этот шум усиливается на вдохе (симптом Риверо-Корвалло) и сопровождается положительным пульсом на яремной вене. У больных ХОЗЛ в первую очередь выявляется симптоматика ХОЗЛ (жесткое дыхание, сухие хрипы, удлиненный выдох, коробочный перкуторный звук), дыхательная недостаточность и далеко не постоянно — нерезко выраженная ЛГ с гипертрофией правого желудочка. Аускультативные и перкуторные данные со стороны легких соответствуют основному заболеванию (например, при ТЭЛА — укорочение перкуторного звука, крепитация, шум трения плевры). Артралгии, кожные проявления, лихорадка, синдром Рейно указывают на связь ЛГ с коллагеновыми сосудистыми заболеваниями.

ДИАГНОСТИКА

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

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 ЛГ составляет лишь 55%, а специфичность 70%, ЭКГ не всегда является методом скрининга в диагностике ЛГ. У больных с тяжелой ЛГ может обнаруживаться неизменная ЭКГ.

Если изменения на ЭКГ возникают лишь при наличии достаточно 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, сопровождающиеся вторичной 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 П 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 (приложение 9).

Трансторакальная эхокардиография (ЭХОКГ) считается наиболее ценным неинвазивным методом диагностики ЛГ, так как не только позволяет оценить уровень систолического давления в легочной артерии, но и дает важную информацию о причине и осложнениях ЛГ [8]. С помощью этого метода диагностики можно исключить поражения митрального, аортального клапанов, болезни миокарда, врожденные пороки с шунтированием крови слева направо, приводящие к развитию ЛГ.

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. Если $\Delta P < 50$ мм.рт.ст., то систолическое давление в легочной артерии равняется ΔP . При $\Delta P < 85$ мм.рт.ст. СДЛА равно $\Delta P + 10$ мм.рт.ст., при $\Delta P > 85$ мм.рт.ст. СДЛА равно $\Delta P + 15$ мм.рт.ст.

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.

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. Мягкая ЛГ может быть установлена при 36-50 мм.рт.ст. или скорости трикуспидальной регургитации 2,8-3,4 м/с..

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. 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.

Катетеризация правых отделов сердца проводится с целью верификации диагноза ЛГ, 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 по Фику в случаях наличия системно-легочных шунтов), АД, легочное и системное сосудистое сопротивление, насыщение кислородом артериальной и венозной крови (а также крови из верхней полой вены при системно-легочных шунтах). Легочная артериальная гипертензия определяется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм.рт.ст., в покое и более 30 при нагрузке, давлении ДЗЛА менее 15 мм.рт.ст., ЛСС более 3 мм.рт.ст./л/мин. (единицы Вуда). Катетеризация левых отделов сердца необходима в редких случаях, когда не удастся измерить ДЗЛА.

Верификация диагноза ЛГ с помощью 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 сниженная 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 (таблица 2):

Таблица 2

препарат	путь введения	T _{1/2}	стартовая доза	лечебная доза	длительность
ПГ E1	внутривенный	3мин.	5 нг/кг/мин.	до 30 нг/кг/мин.	30-40мин.
Оксид азота	ингаляционный	15-30 сек.	10 ppm	20-40 ppm	5мин.

Острые фармакологические пробы для оценки вазореактивности больных ЛГ ppm- частицы NO в газовой смеси

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, врожденными пороками сердца необходимо также оценивать ОФП для определения потенциального успеха терапии антагонистами кальция.

Следующий этап диагностики направлен на **определение клинического класса ЛГ**. На этом этапе необходимо провести легочные функциональные тесты (газовый состав артериальной крови), вентилляционно- перфузионную сцинтиграфию легких, компьютерную томографию, ангиопульмонографию.

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 P_aO_2 и обычно сниженное из-за альвеолярной гипервентиляции P_aCO_2 . Наличие 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 неизмененную картину, так и небольшие периферические субсегментарные дефекты перфузии без нарушенной вентилиации. 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 вентиляционно- перфузионной сцинтиграфии легких составляет 90-100%, а специфичность 94-100%. У больных с паренхиматозной болезнью легких перфузионные дефекты совпадают с дефектами вентиляции.

Компьютерная томография (КТ) играет важную роль в дифференциальной диагностике ЛГ. Обеспечивая детальное изображение легочной паренхимы, позволяет диагностировать интерстициальные заболевания легких и эмфизему. При застойной левожелудочковой недостаточности может обнаруживаться феномен «матового стекла» и утолщение интерлобулярных септ. Диффузное двустороннее утолщение интерлобулярных септ, наличие мелких, плохо очерченных очаговых теней указывает на 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.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется у больных с ЛГ для оценки морфологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения, 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.

Ангиопульмонография традиционно 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.

Процедура проходит без осложнений при наличии высококвалифицированного персонала, применении современных контрастов, при этом возможно селективное контрастирование правой и левой основных ветвей ЛА и анализ в множественных проекциях.

Больным ЛГ также 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.

- 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.

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

Тест 6-минутной ходьбы (6-МХ) - простой доступный тест, имеющий прогностическое значение для пациентов ЛГ. Дистанция в тесте 6-МХ обратно коррелирует с функциональным классом (ВОЗ) (**приложение 7**). Тест обычно дополняется оценкой одышки по Боргу (**приложение 8**). Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время теста 6-МХ указывает на повышенный риск смерти. Дистанция в тесте 6-МХ 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 показал очевидных преимуществ перед тестом 6-МХ, так как технически более сложен, не позволяет оценивать эффективность терапии, а полученные результаты зависят от опыта медицинского персонала.

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

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

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

Класс IV- больные с ЛГ неспособны 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 риском осложнений. В рутинной клинической практике этот метод обычно не используется.

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
- Размеры правого предсердия, левого желудочка
- Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, среднее давление в легочной артерии, сердечный выброс)
- Уровень сатурации венозной крови
- Данные ОФП
- Наличие гиперурикемии
- Уровень мозгового натрийуретического пептида
- Уровень тропонина, норадреналина в плазме крови
- Уровень эндотелина-1 в плазме крови

Лечение ЛГ

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 [10]. Вместе с тем появились новые группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами контролируемых исследований.

Общие рекомендации

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие влияния внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать условий возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в груди. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме. В то же время больным ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные

дозированные физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению тяжести клинической симптоматики.

Гипоксия усугубляет вазоконстрикцию при ЛГ, поэтому во время полетов на авиатранспорте для больных с ЛГ необходимо обсуждать возможность проведения дополнительной кислородотерапии.

Профилактика инфекционных заболеваний является крайне важной задачей для больных ЛГ. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Возникновение пневмонии усугубляет течение ЛГ и является причиной смертельных исходов у 7% больных ЛГ.

Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности у этой категории больных. Всем пациенткам с ЛГ репродуктивного возраста должны быть рекомендованы соответствующие методы контрацепции. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания по данным Европейского Общества Кардиологов вызывают материнскую смертность в 30-50% случаев.

Взаимосвязи между использованием оральных контрацептивов и возникновением ЛГ в значительном числе исследований доказать не удалось. У больных ЛГ более предпочтительно использование несодержащие эстрогены контрацептивы, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. Заместительная гормональная терапия показана пациенткам ЛГ в постменопаузе лишь при выраженных климактерических симптомах при условии достижения адекватного контроля системы свертывания крови.

Больные 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.

Медикаментозное лечение

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 ИЛГ и ЛГ, развившейся вследствие 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 качестве альтернативы варфарину у пациентов ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимости препарата, ранее предлагалось использовать небольшие дозы гепарина (до 15000-20000ЕД в сутки) до повышения активированного частичного тромбопластинового времени в 1,5-1,7 раза по сравнению с нормой. В последние годы успешно внедрен в клиническую практику новый класс антикоагулянтов - низкомолекулярные гепарины. Это фрагменты стандартного гепарина с молекулярным весом от 1000 до 10000 дальтон. Изменение **молекулярной** массы существенно изменило фармакокинетику препаратов: большинство белков плазмы с ними не связываются, а это обеспечивает отличную биодоступность при применении низкомолекулярных гепаринов в небольших дозах и предсказуемость антикоагулянтного эффекта при фиксированной дозе. 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 1мг/кг веса 2 раза в день, в последующем - меньшие профилактические дозы: надопарин 7500 UAXa IC 1-2 раза в день и эноксапарин 20-40мгх1-2раза.

Важно помнить о возможности назначения дезагрегантов больным ЛГ. Наиболее популярным препаратом из этой группы является аспирин (кислота ацетилсалициловая), простой в применении препарат, назначение которого не сопряжено с необходимостью лабораторного контроля. Предпочтительно использование специальной формы аспирина, покрытой кишечнорастворимой оболочкой, высвобождаемой в щелочной среде кишечника, что сводит к минимуму риск ulcerогенного действия.

Диуретики. Мочегонные препараты позволяют улучшить клиническое состояние больных ЛГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации, хотя специальные рандомизированные исследования до настоящего времени не проводились. Право выбора конкретного препарата остается за клиницистами. Дозы диуретиков должны аккуратно титроваться во избежание резкого падения объема циркулирующей крови и снижения системного давления. Применяются петлевые диуретики: фуросемид 20-120мг/сутки, кислота этакриновая 50-100мг/сутки, торасемид 5-10мг/сутки. Целесообразно дополнительное назначение антагониста альдостерона: спиронолактон 25-150мг. Во всех случаях назначения диуретиков необходимо тщательно контролировать уровни электролитов крови, а также состояние функции почек [9].

Кислородотерапия. Большинство пациентов ЛГ имеют незначительную артериальную гипоксию в покое. Исключением являются пациенты с ЛГ на фоне врожденных пороков сердца, у которых вследствие шунтирования крови справа-налево развивается рефрактерная к кислородотерапии гипоксемия. У ряда больных с выраженной гипоксемией обнаруживается вторичное открытие овального окна. Эффективность длительных (до 12-15 часов в сутки) ингаляций кислорода (2л/мин.) показана у больных ЛГ на фоне ХОБЛ.

При этом важно поддерживать сатурацию крови на уровне не менее 90%.

Сердечные гликозиды и инотропные препараты. Снижение сократимости правого желудочка при ЛГ является одним из важнейших механизмов развития и прогрессирования сердечной недостаточности, поэтому инотропные препараты могут быть показаны больным ЛГ. Внутривенное введение дигоксина больным ИЛГ способствует некоторому повышению сердечного выброса и сопровождается существенным уменьшением уровня норадреналина в плазме крови. Сердечные гликозиды могут назначаться в редких случаях мерцательной аритмии у больных ЛГ для урежения желудочкового ритма. Добутамин у больных ЛГ используется лишь в терминальной стадии заболевания и в ряде случаев позволяет достичь стабилизации состояния.

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 больным ЛГ с положительной острой пробой, были показаны в одноцентровых нерандомизированных исследованиях. К числу рекомендованных для лечения ЛГ в настоящее время относятся дигидропиридиновые антагонисты кальция и дилтиазем.

Выбор препарата определяется исходной частотой сердечных сокращений. Пациентам с частотой сердечных сокращений в покое менее 80

ударов в минуту следует рекомендовать антагонисты кальция дигидропиридинового ряда. Амлодипин является препаратом выбора для пациентов ЛГ с явлениями правожелудочковой сердечной недостаточности. Суточные дозы препаратов, доказавшие эффективность, достаточно высокие (таблица 3). При относительной тахикардии (частота сердечных сокращений в покое более 80 ударов в минуту) следует отдать предпочтение дилтиазему.

Важно подчеркнуть, что терапию антагонистами кальция следует начинать под строгим гемодинамическим контролем только больным с ЛГ, отвечающим на применение вазодилататоров. Для проведения пробы используют следующие начальные дозы препаратов: 20мг нифедипина или 60мг дилтиазема, затем каждый час назначается та же доза до 20% -ного снижения систолического давления в легочной артерии, определенного при катетеризации правых отделов сердца или ЭХОКГ. 50% от эффективной в острой пробе дозы необходимо назначать каждые 6-8 часов ежедневно. Титрование дозы препарата должно проводится постепенно в течение нескольких недель до максимально переносимой. Иногда системная гипотония, отеки голеней и стоп препятствуют увеличению дозы. Назначение дигоксина и/или диуретиков в некоторых случаях позволяет справиться с побочными эффектами антагонистов кальция.

Терапия антагонистами кальция **показана**: пациентам с сердечным индексом более $2,1 \text{ л/мин/м}^2$ и/или сатурацией O_2 венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее 10мм.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- нормальных значений.

У пациентов с сердечным индексом более $2,1 \text{ л/мин/м}^2$ и/или сатурацией O_2 венозной крови более 63% и/или давлением в правом предсердии менее

10мм.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 O₂ венозной крови менее 63% и/или давлением в правом предсердии более 10мм.рт.ст. антагонисты кальция **абсолютно противопоказаны**.

Таблица 3

Антагонисты кальция для лечения больных ЛГ

Лекарственный препарат	Начальная доза	Прирост дозы каждые	Суточная доза (СДЛА < 50мм.рт.ст.)	Суточная доза (СДЛА 50-100мм.рт.ст.)	Суточная доза (СДЛА > 100мм.рт.ст.)
нифедипин	20-40мг	На 20мг	40-60мг	80-120мг	120-180мг
исрадипин	2,5-5мг	на 2,5-5мг	7,5-10мг	10-12,5мг	12,5-15мг
амлодипин	2,5-5мг	на 2,5мг	10мг	12,5мг	15мг
лацидипин	2-4мг	на 2мг	4мг	4-8мг	8мг
дилтиазем	30-60мг	на 30мг	120-180мг	180-240мг	240-360мг

Не более 25% больных ЛГ имеют положительную пробу с вазодилататором, из них лишь у половины удается поддержать клинко-гемодинамический эффект при длительном назначении антагонистов кальция.

Простаноиды. Как ранее обсуждалось, простаглицлин синтаза уменьшена у пациенты с ЛАГ, что ведет к неадекватной продукции prostacyclin I₂, вазодилататора с антипролиферативными эффектами. Назначение простаноидов было оплотом терапии ЛАГ больше десятилетия. В настоящее время имеется 3 коммерчески доступных простаноидов: эпопростенол, трепростинил и илопрост [1].

Эпопростенол. Внутривенный эпопростенол улучшает функциональный класс, толерантность к физической нагрузке, гемодинамику и выживаемость при ИЛАГ. Эпопростенол назначается в виде непрерывной внутривенной инфузии. Каждый пациент должен изучить технику стерильной подготовки

препарата, процедуру передвижного инфузомата, и уход за центральным венозным катетером. Внутривенное введение эпопростенола обычно начинается в больнице в дозе 2 нг/кг/мин и дальнейшая доза основывается на симптомах ЛАГ и побочных эффектах препарата. В то время как дозирование должно быть высоко индивидуализировано, большинство экспертов полагает, что оптимальная доза для хронической терапии находится между 25 и 40 нг/кг/мин для большинства взрослых пациентов, когда используется как монотерапия. Хроническая передозировка иногда приводит к сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом, и долговременные последствия этого неизвестны и могут быть вредны. Общие побочные эффекты включают головную боль, боль в челюстях, гиперемию, тошноту, диарею, сыпь кожи и скелетномышечную боль. Инфекция и перерывы в инфузии могут быть опасны для жизни. Использование эпопростенола, учитывая его значительную сложность, должно быть ограничено опытными центрами.

Treprostinil. Treprostinil – стабильный простаноид с периодом полувыведения приблизительно 4.5 часа, который был вначале изучен при подкожном введении во время 12-недельного плацебо-контролируемого мультицентрового рандомизированного исследования 470 пациентов с функциональным классом II, III, или IV ЛАГ (ИЛАГ, болезнь соединительной ткани, связанная с ВПС). Подкожный treprostinil привел к умеренному, но статистически значимому среднему межгрупповому увеличению теста 6МПТ на 16 м, который был зависим от дозы. Изменение теста 6МПТ было результатом улучшения в группе, получающей treprostinil, и не было изменения теста 6МПТ в группе плацебо. Отрицательные эффекты включали боль или эритему на участке подкожной инфузии у 85 % пациентов. Другие частые побочные эффекты включали головную боль, диарею, сыпь и тошноту. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) одобрило подкожный treprostinil в 2002 для использования при функциональном классе II, III, и IV ЛАГ.

Продолжаются исследования с ингаляционными и пероральными формами *treprostinil*. Учитывая сложность применения внутривенного и подкожного *treprostinil*, применение этих форм должно быть ограничено опытными центрами.

Илопрост – простаноид, который применяется посредством приспособленного аэрозольного устройства, который был изучен в 12-недельном мультицентровом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании 207 пациентов с функциональным классом III и IV с ИЛАГ, ЛАГ, связанной со спектром склеродермических болезней или аппетит-супрессивных средств, или ЛГ, связанной с неоперабельной хронической тромбоэмболической болезнью. Это исследование использовало новую сложную конечную точку: улучшение функционального класса по крайней мере на 1 уровень и улучшение теста 6МППТ по крайней мере на 10% в отсутствии клинического ухудшения. Частые побочные эффекты ингаляционного илопроста включают кашель, головную боль, гиперемию и боль в челюстях. Илопрост был одобрен FDA в 2004 г. для функционального класса III и IV ЛАГ.

Антагонисты рецепторов эндотелина. 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 [6]. 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 антагонистов рецепторов к ЭТ, блокирующий оба типа рецепторов. В рандомизированных исследованиях у больных ЛГ он продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, ФК, гемодинамические и эхокардиографические параметры. В исследовании BREATHE-1 при назначении бозентана в суточных дозах 125мг или 250мг пациентам ИЛГ и ЛГ на фоне коллагеновых сосудистых заболеваний отмечалось существенное по сравнению с группой плацебо улучшение гемодинамических показателей, теста 6-минутной ходьбы, клинических исходов. У 10% больных, чаще при назначении максимальной суточной дозы бозентана, на фоне терапии повышались уровни трансаминаз. Отмена бозентана приводила к нормализации уровня печеночных ферментов.

Назначение препарата рекомендуется больным ИЛГ и ЛГ при склеродермии без существенного легочного фиброза с III и IV ФК (ВОЗ) в дозе 125мг дважды в день с ежемесячным контролем активности ферментов печени. У больных ЛГ бозентан может вызывать развитие анемии и задержку жидкости. У женщин, принимающих бозентан, необходима адекватная контрацепция с учетом возможного тератогенного эффекта. Существует мнение о том, что этот класс препаратов может вызывать тестикулярную атрофию и стерилизации у мужчин, поэтому необходим контроль спермограммы.

Sitaxsentan и **Ambrisentan** являются более селективными для ЭТА рецептора. В настоящее время время одобрены в Европейском Союзе, Канаде и Австралии, но не в Соединенных Штатах [11].

Оксид азота и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5

Оксид азота- мощный эндогенный вазодилататор, селективно действующий на сосуды малого круга кровообращения. Оксид азота образуется из L-аргинина под действием кальций-зависимой NO- синтазы.

Диффундируя через альвеолярную мембрану, оксид азота попадает в гладкомышечные клетки артерий и артериол, повышая уровень циклического гуанозин-фосфата (цГМФ), который инициирует каскад реакций, приводящих в конечном счете к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Затем оксид азота поступает в системный кровоток, где инактивируется путем связывания с оксигемоглобином с образованием метгемоглобина и нитратов. При ЛГ нарушается синтез оксида азота. В клетках эндотелия больных ИЛГ при иммуногистохимических исследованиях показано снижение экспрессии эндотелиальной NO-синтазы.

В 80-е годы ингаляционный оксид азота использовался с целью проведения ОФП для оценки реактивности легочных сосудов и выявления больных с потенциально позитивным эффектом вазодилататоров. Описаны случаи длительного эффективного и безопасного применения ингаляций оксида азота максимально до 1,5 лет у больных ИЛГ.

Больным ЛГ проводятся с хорошим эффектом 2-3-х недельные курсы ингаляционного оксида азота 20-40 ppm в течение 5-6 часов в сутки.

Силденафил - мощный селективный ингибитор фосфодиэстеразы тип 5, предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки правого желудочка. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переносимость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. В клинических исследованиях силденафил применялся в разовых дозах 25-100мг 2-3 раза в день и вызывал улучшение гемодинамики и толерантности к физическим нагрузкам у больных ЛГ. Описаны редкие побочные эффекты препарата- головная боль, заложенность носа, приливы, нарушения зрения, диспепсия. Силденафил рекомендуется больным ЛГ, у которых неэффективна стандартная медикаментозная терапия. Другой дольше действующий ингибитор PDE, tadalafil, в настоящее время проходит клинические исследования. Как sildenafil, tadalafil был одобрен ранее FDA для лечения эректильной дисфункции. Однако, это требует дополнительных

исследований у пациентов с ЛАГ.

ЛАГ-специфическая терапия дорогая. Приблизительная ежегодная стоимость sildenafil составляет 12 761 \$, бозентана - 55 890 \$, ambrisentan - 56 736 \$ и iloprost - 92 146 \$. Поскольку дозирование индивидуализировано и количество используемого препарата зависит от веса пациента, стоимость еропростенол и treprostinil значительно варьирует от пациента пациенту. Для пациента весом 70 кг с наиболее низкой дозировкой ежегодная стоимость эпопростенола составляет 33 153 \$, а treprostinil 97 615 \$. Эти затраты могут быть намного выше для тучных пациентов и в более высоких дозах.

Комбинированная терапия

Использование для лечения пациентов ЛГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на различные патофизиологические механизмы, является чрезвычайно привлекательным подходом. При этом возможно одновременное назначение двух препаратов либо присоединение второго или третьего препарата к предшествующей терапии, которая оказалась недостаточно эффективной [8].

Возможности использования комбинации бозентана с простагландинами или силденафилом у больных ИЛГ и ЛГ на фоне коллагеновых сосудистых заболеваний со II и III ФК (ВОЗ) исследуются в рандомизированных исследованиях.

Хирургическое лечение

Предсердная септостомия – то есть создание перфорации в межпредсердной перегородке, стала применяться у больных с правожелудочковой сердечной недостаточностью после наблюдений Rozkovec и соавт. о том, что больные ИЛГ с вторичным открытием овального окна имеют лучшую выживаемость, чем те, у которых межпредсердная

перегородка сохранена. Создание сброса крови справа- налево позволяет снизить давление в правом предсердии, улучшить функцию правого желудочка, увеличить преднагрузку левого желудочка и сердечный выброс, что приводит к уменьшению частоты головокружений, синкопе, повышению толерантности к физической нагрузке. Однако с учетом риска возникновения опасной для жизни артериальной гипоксемии и, как следствие, увеличения смертности, особенно у больных с тяжелой правожелудочковой недостаточностью кровообращения, предсердная септостомия показана при неэффективности всех видов медикаментозного лечения или как подготовительный этап перед трансплантацией легких.

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

Тромбэндартерэктомия. Данный 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.

Тромбэндартерэктомия показана пациентам с ТЭЛА, ИБС, клапанными пороками, ИЛГ (при относительно невысоком ДЛА).

Основным противопоказанием к проведению тромбэндартерэктомии является выраженное поражение паренхимы лёгких ($ОФВ_1 < 30\%$).

Трансплантация легких или комплекса легкие-сердце . В единственном проспективном неконтролируемом исследовании было показано, что 3-х и 5-летняя выживаемость после проведенных трансплантаций одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие у больных ЛГ составила 55 и 45% соответственно. Операции трансплантации одного или обоих легких, комплекса сердце-легкие проводятся у больных ИЛГ [3]. При синдроме

Эйзенменгера трансплантация одного или обоих легких может комбинироваться с коррекцией дефекта межпредсердной или межжелудочковой перегородки. Показатели выживаемости после трансплантации одного или обоих легких у больных ЛГ практически одинаковы, поэтому в зависимости от клинической ситуации оправдано использование любого подхода. В большинстве центров предпочитают выполнять билатеральную трансплантацию легких в связи с меньшим числом послеоперационных осложнений.

Трансплантация комплекса сердце-легкие показана больным с синдромом Эйзенменгера и терминальной стадией сердечной недостаточности кровообращения, в случае сложных пороков сердца, при дефекте межжелудочковой перегородки.

Алгоритм лечения больных ЛГ (приложение 10)

После установления диагноза ЛГ начинают общие мероприятия и терапию антагонистами кальция (при отсутствии противопоказаний), диуретиками при задержке жидкости, кислородом - при гипоксемии, гликозидами при рефрактерной правожелудочковой недостаточности и/или суправентрикулярной тахикардии. Острые пробы на вазореактивность должны проводиться всем больным ЛГ. Наиболее вероятный положительный эффект от назначения высоких доз антагонистов кальция, следует ожидать у больных ИЛГ и ЛГ вследствие приема аноректиков. Именно у этих больных применяются антагонисты кальция в максимально переносимых дозах, стойкость эффекта должна оцениваться через 3 и 6 месяцев от начала терапии.

Для пациентов ЛГ с I и II ФК (ВОЗ) рекомендуется стандартная терапия антикоагулянтами, сердечными гликозидами, диуретиками, кислородотерапия, при положительной ОФП пробе – антагонистами кальция. У этих больных возможно использование курсовой терапии простагландином E₁ или ингаляционным оксидом азота. Вопрос о целесообразности назначения этим больным силденафила или бозентана остается открытым из-за отсутствия специально запланированных исследований у пациентов ЛГ с I и II ФК (ВОЗ). Основной популяцией для изучения новых препаратов для лечения ЛГ в рандомизированных исследованиях были наиболее тяжелые больные ЛГ с III и IV ФК (ВОЗ) [1].

Пациенты с отрицательной пробой при I-II ФК (ВОЗ) должны продолжать медикаментозную терапию под тщательным динамическим контролем.

Пациентам с III ФК (ВОЗ), отрицательной или положительной ОФП показано курсовое лечение простагландином E₁ или ингаляционным оксидом азота, назначение бозентана или силденафила. В настоящее время силденафил является препаратом выбора для лечения больных ЛГ при

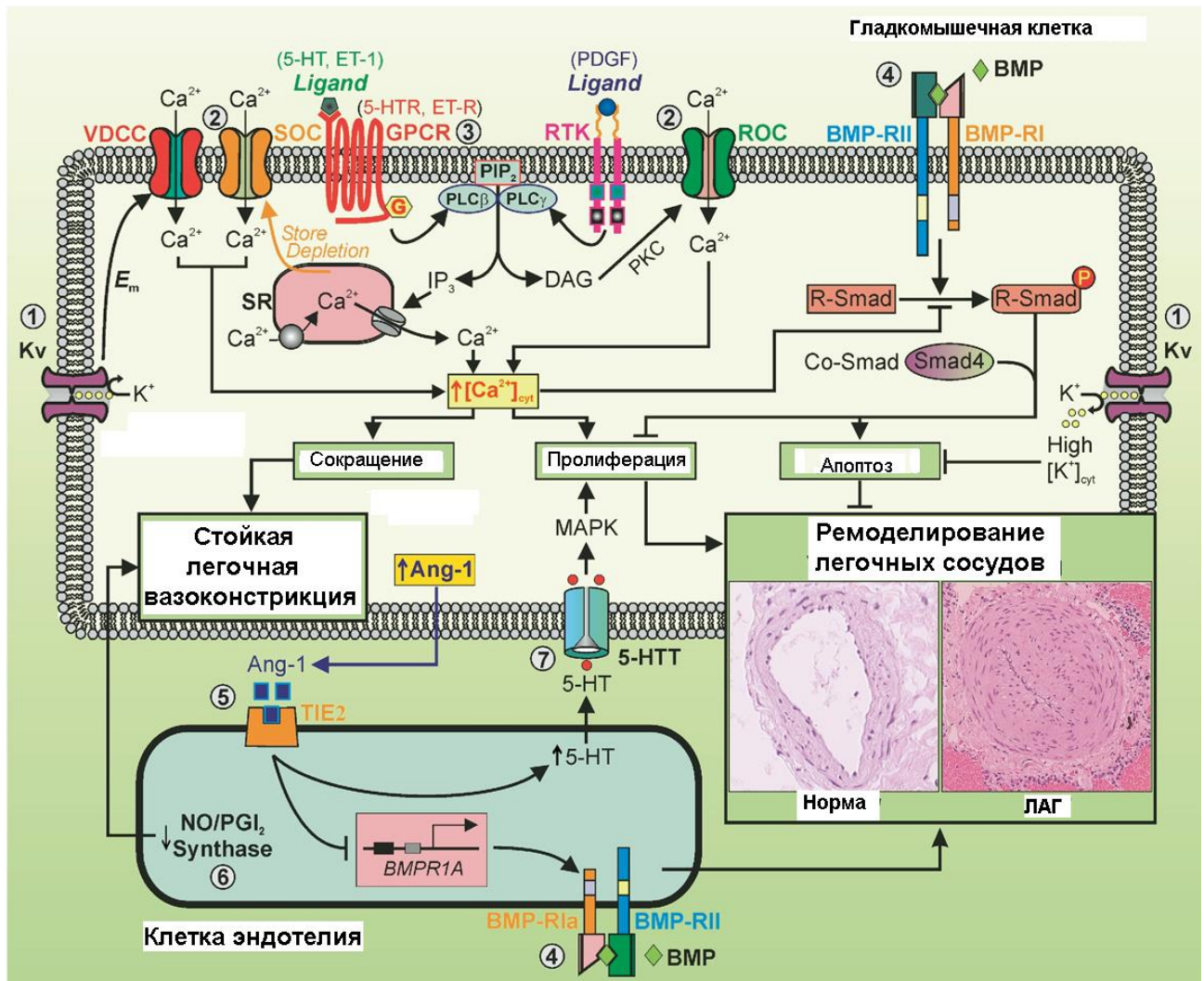
неэффективности других лекарственных препаратов. Пациентам с IV ФК (ВОЗ) рекомендуется назначение простаноидов или бозентана, а также комбинации этих препаратов у пациентов, назначение которым препарата первого или второго выбора не позволяет добиться положительной динамики. Изучение этой стратегии лечения больных ЛГ является целью проводимых в настоящее время рандомизированных исследований.

Хирургические методы лечения- предсердная баллонная септостомия и/или трансплантация легких- показаны при рефрактерной к медикаментозному лечению ЛГ.

ЛАГ - редкая болезнь с высокой смертностью. Учитывая сложную природу этой болезни, если вообще это возможно, большинство пациентов должно лечиться в (или с участием) руководящих центров ЛАГ. В центрах, которые специализируются по ЛАГ, работают опытные врачи-эксперты, сестринский персонал, специально обученный для помощи при лечении пациентов с ЛАГ, часто проводятся клинические испытания новых препаратов. Мультидисциплинарные программы набирают для экспертизы кардиологов, пульмонологов, и обычно ревматологов, гепатологов, инфекционистов, гематологов, трансплантологов, психологов и социальных работников [4].

Приложения

Приложение 1



Схематическое изображение возможных "толчков", вовлеченных в развитие ЛАГ. Повышение $[Ca^{2+}]_{cyt}$ в PASMCs (из-за увеличенной активности Kv канала ① и мембранной деполяризации, которая открывает VDCCs; активизации TRPC каналов, которые участвуют в формировании рецептор- и резерв-управляемых каналов Ca^{2+} ②; и активации мембран рецепторов [например, рецепторов серотонина, эндотелина или лейкотриена] ③ и их спускающиеся вниз сигнальные каскады) вызывает сужение легочных сосудов, стимулирует быстрое увеличение PASMC, и ингибирует BMP-сигнальный путь, который приводит к антипролиферативному и проапоптотическому эффектам на PASMCs. Дисфункция BMP сигнализации из-за мутации BMP-RII и деактивации функции kV и экспрессия ① уменьшает

PASMC апоптоз и вызывает PASMC пролиферацию. Увеличение синтеза Ang-1 и выделения ⑤ PASMCs увеличивают продукцию 5-НТ деактивацию BMP-RIA в PAECs и далее увеличивают сокращение PASMC и пролиферацию, тогда как ингибирование окиси азота и синтез простаглицина ⑥ в PAECs уменьшают эндотелий-расслабляющий эффект на легочные артерии и вызывают стойкое сужение сосудов и подиферацию PASMC. Повышенная активность и экспрессия 5-НТТ ⑦ служат дополнительным путем стимуляции роста PASMC посредством пути MAPK. Кроме того, множество объединенных факторов, факторов транскрипции, протеинкиназ, внеклеточные металлопротеиназы и циркулирующие факторы роста служат "толчками", чтобы добиться фенотипического перехода нормальных клеток в сокращенные или гипертрофированные клетки и поддержать прогрессирование ЛАГ.

5-НТ обозначает 5-hydroxytryptamine; 5-НТТ, 5-НТ транспорт; 5-НТР, 5-hydroxytryptophan; ang-1, angiotensin; AVD, апоптозное уменьшение объема; BMP, bone morphogenetic protein; BMP-RI, BMP I типа рецепторы; BMP-RII, BMP II типа рецепторы; BMPR-IA, рецептор BMP IA; Ca²⁺, ион кальция; co-Smad, общий smad; cyt, цитозин; DAG, diacylglycerol; Em, мембранный потенциал; ET-1, эндотелин-1; ET-R, рецептор эндотелина; GPCR, G белок-связанный рецептор; IP3, inositol 1,4,5-trisphosphate; K, калий; Kv, потенциалзависимый канал калия; MAPK, митоген-активизированная киназа белка; NO/PGI2, азотный oxide/prostacyclin; PAEC, легочная артериальная эндотелиальная клетка; ЛАГ, легочная артериальная гипертензия; PASMC, гладкая мышца легочной артерии; PDGF, полученный из тромбоцита фактор роста; PIP2, phosphatidylinositol biphosphate; PLC, фосфолипаза C; PLC α , PLC-бета; PLC γ , PLC гамма; PKC, протеинкиназа C; ROC, управляемый рецептором канал кальция; R-Smad, активизированный рецептором smad сигнальный путь; RTK, киназа рецептора тирозина; SOC, управляемый резервом канал; SR, саркоплазматический ретикулум; TIE2, рецептор тирозинпротеиновой киназы; TRPC, переходный рецептор потенциала канала; и VDCC, зависимый от напряжения канал кальция.

Приложение 2

Легочная веноокклюзионная болезнь (ЛВОБ)- редкое заболевание неустановленной этиологии, при котором развитие и прогрессирование ЛГ связано с поражением мелких легочных вен и венул, в том числе тромботического характера.

Ранее ЛВОБ рассматривалась как подтип первичной легочной гипертензии (ПЛГ), однако с учетом вероятных различий в патогенезе ЛВОБ и ПЛГ, а также в терапевтических подходах в 1998г. ЛВОБ была включена в категорию легочной венозной гипертензии наряду с заболеваниями левых отделов сердца, компрессией легочных вен, фиброзирующим медистинитом. В 2003г. на 3-м Мировом симпозиуме по ЛГ в Венеции (Италия) на основании сходных патоморфологических проявлений, клинической картины и возможного развития отека легких при назначении простагландинов ЛВОБ и легочный капиллярный гемангиоматоз – доб рокачественное неметастазирующее сосудистое образование, приводящее к развитию ЛГ - были объединены в один подтип клинического класса легочной артериальной гипертензии.

Приложение 3 (а)

Классификация врожденных системно легочных шунтов

В основе классификации - тип и размеры дефекта, наличие или отсутствие экстракардиальных аномалий и статус коррекции врожденного порока сердца. Все эти факторы вносят вклад в развитие ЛГ, 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% не оперированных больных старше 2 лет с ДМЖП любого размера, при ДМПП - примерно у 4-6-% больных.

ЛГ развивается почти у всех больных с открытым артериальным протоком, у 50% больных с ДМЖП при диаметре дефекта более 1см и 10% больных с ДМПП при диаметре дефекта более 2см. 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 ЛГ 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:

Тип

1. Простой:

- дефект межпредсердной перегородки
- дефект межжелудочковой перегородки
- открытый артериальный проток
- аномалия легочных вен

2. Комбинированный:

- единственный желудочек
- дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок
- truncus arteriosus

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)

Ассоциированные экстракардиальные аномалии

Статус коррекции порока сердца:

- не оперированный порок
- частично скорректированный порок (дата)
- спонтанно или оперативно скорректированный порок (дата)

Пересмотренная классификация ЛГ (ВОЗ), 2009

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
 - 1.1. Идиопатическая (ИЛАГ)
 - 1.2. Семейная (СЛАГ)
 - 1.3. Связанная с (сЛАГ):
 - 1.3.1. Болезни соединительной ткани
 - 1.3.2. Врожденные системные-легочные шунты
 - 1.3.3. Портальная гипертензии
 - 1.3.4. ВИЧ инфекция
 - 1.3.5. Лекарства и токсины
 - 1.3.6. Другие (нарушения щитовидной железы, гликогенозы, болезнь Gaucher's, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, хронические миелопролиферативные нарушения, спленэктомия)
 - 1.4. Связанная со значительной венозной или капиллярной причастностью
 - 1.4.1. Легочная вено-окклизивная болезнь (ЛВОБ)
 - 1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)
 - 1.5. Постоянная легочная гипертензия новорожденного
2. Легочная гипертензия с левосердечной болезнью
 - 2.1. Левосторонняя предсердная или желудочковая сердечная болезнь
 - 2.2. Левосторонняя клапанная сердечная болезнь
3. Легочная гипертензия, связанная с болезнями легких и/или гипоксемией
 - 3.1. Хроническая обструктивная легочная болезнь
 - 3.2. Интерстициальная болезнь легких
 - 3.3. Нарушения дыхания во сне
 - 3.4. Альвеолярные гиповентиляционные нарушения
 - 3.5. Хроническое пребывание на высоте
 - 3.6. Отклонения развития
4. Легочная гипертензия из-за хронической тромбической и/или эмболической болезни (ХТЭЛГ)

- 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий
- 4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий
- 4.3. Нетромбическая легочная эмболия (опухоль, паразиты, чужеродный материал)
- 5. Разное

Клиническая классификация легочной гипертензии (Венеция, 2003г.)

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ):
 - 1.1. Идиопатическая ЛГ (ИЛГ)
 - 1.2. Семейная ЛАГ
 - 1.3. Ассоциированная с:
 - 1.3.1. коллагеновыми сосудистыми заболеваниями
 - 1.3.2. врожденными пороками сердца (системно-легочные шунты)
 - 1.3.3. портальной гипертензией
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.3.5. лекарственными и токсическими воздействиями
 - 1.3.6. другими (поражения щитовидной железы, болезнь Гоше, болезнь накопления гликогена, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелопролиферативные болезни, спленэктомия)
 - 1.4. Ассоциированная со значительным поражением вен или капилляров:
 - 1.4.1. Легочная веноокклюзионная болезнь
 - 1.4.2. Легочный капиллярный гемангиоматоз
 - 1.5. Персистирующая ЛАГ новорожденных
2. Легочная гипертензия, ассоциированная с поражениями левых отделов сердца:
 - 2.1. поражение левого желудочка
 - 2.2. поражения клапанов левого желудочка
3. ЛГ, ассоциированная с патологией дыхательной системы и /или гипоксемией
 - 3.1. хроническая обструктивная болезнь легких
 - 3.2. интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. нарушения дыхания во время сна
 - 3.4. альвеолярная гиповентиляция

3.5. высокогорная ЛГ

3.6. нарушения развития легких

4. ЛГ вследствие хронических тромботических или эмболических заболеваний:

4.1. тромбоэмболическая обструкция проксимальных ЛА

4.2. тромбоэмболическая обструкция дистального русла ЛА

4.3. нетромботические легочные эмболии (опухоли, паразитарные заболевания, инородные тела)

5. Смешанные формы

саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, компрессия легочных сосудов (аденопатия, опухоли, фиброзирующий медиастинит)

Особенности осмотра для оценки ЛГ

Признаки	Значение
Признаки осмотра, которые отражают тяжесть ЛГ	
Акцентированный легочный компонент S ₂ (слышимый на верхушке в более чем 90%)	Высокое легочное давление увеличивает силу закрытия легочного клапана
Ранний систолический щелчок	Внезапное прерывание открытия легочного клапана в артерию с высоким давлением
Среднесистолический шум изгнания	Турбулентный трансклапанный легочный отток
Левый парастернальный сердечный толчок	Высокое правожелудочковое давление и гипертрофия
Правожелудочковый S ₄ (в 38%)	Высокое правожелудочковое давление и гипертрофия
Увеличенная югулярная волна «а»	Плохая податливость правого желудочка
Признаки осмотра, которые сопровождают умеренную и тяжелую ЛГ	
Умеренная и тяжелая ЛГ	
Голосистолический шум, усиливающийся при вдохе	Трикуспидальная регургитация
Увеличенная югулярная “v” волна	
Пульсация печени	
Диастолический шум	Регургитация на легочном клапане
Гепатоюгулярный рефлюкс	Высокое центральное венозное давление

Продвинутая ЛГ с правожелудочковой недостаточностью	
Правожелудочковый S ₃ (в 23%)	Правожелудочковая дисфункция
Набухание яремных вен	Правожелудочковая дисфункция или трикуспидальная регургитация или обе
Гепатомегалия	Правожелудочковая дисфункция или трикуспидальная регургитация или обе
Периферические отеки (в 32%)	
Асцит	
Пониженное давление, уменьшенное пульсовое давление, холодные конечности	Сниженный сердечный выброс, периферическая вазоконстрикция
Признаки осмотра, которые поддерживают возможную основную причину или связаны с ЛГ	
Центральный цианоз	Ненормальный V/Q, интра-пульмональный шум, гипоксемия, пульмонарно-системный шунт
барабанные палочки; утолщение концевых фаланг пальцев	Врожденный порок сердца, легочная венопатия
Сердечные аускультативные признаки, включая систолические шумы, диастолические шумы, щелчок открытия, ритм галлопа	Врожденная или приобретенная сердечная или клапанная болезнь
Хрипы, тупость или ослабленное дыхание	Легочный застой или выпот или оба
Звучные хрипы, дополнительная дыхательная мускулатура, хрипение, затруднение выдоха, продуктивный кашель	Легочная паренхиматозная болезнь
Тучность, кифосколиоз, увеличенные миндалины	Возможный субстрат для нарушенной вентиляции

Склеродактилия, артрит, телеангиэктазия, синдром Рейно, сыпь	Нарушения соединительной ткани
Периферическая венозная недостаточность или обструкция	Возможный венозный тромбоз
Венозные застойные язвы	Возможная серповидноклеточная болезнь
Легочные сосудистые шумы	Хроническая тромбоэмболическая болезнь
Спленомегалия, паукообразная гемангиома, ладонная эритема, желтуха, гола медузы, асцит	Портальная гипертензия

Методика проведения теста 6-минутной ходьбы

Тест 6-минутной ходьбы (6МХ) 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 30м делаются незаметные для пациента разметки через каждые 3м дистанции. В течение 10 минут до проведения теста 6МХ 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.

Шкала оценки одышки по Боргу

Пациенту необходимо выбрать одно из чисел, отражающее степень одышки, которую он испытывает после выполнения теста 6-минутного ходьбы.

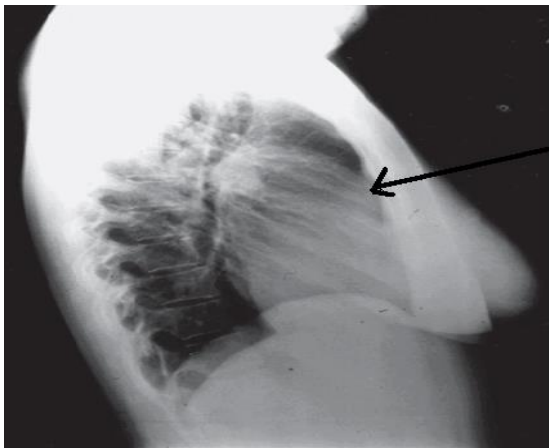
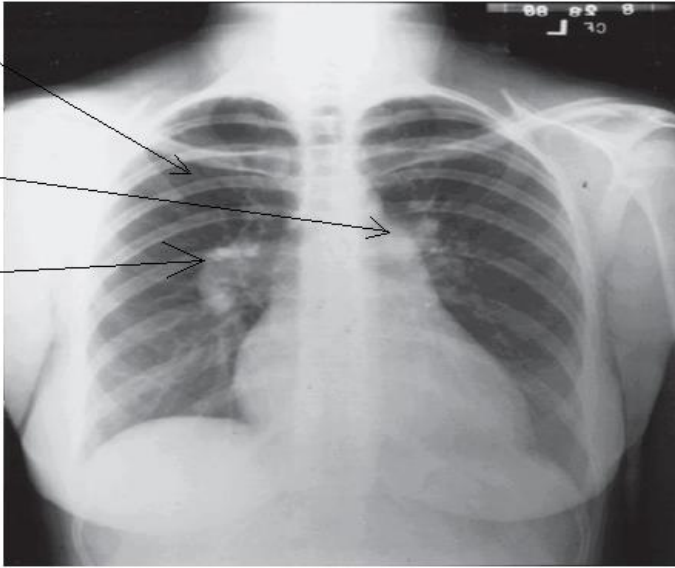
- 1 отсутствует
- 0,5 очень, очень слабая (едва заметная)
- 2 очень слабая
- 3 слабая
- 4 умеренная
- 5 более тяжелая
- 6 тяжелая
- 7 очень тяжелая
- 8 очень, очень тяжелая
- 9 максимальная.

Периферический
обедненный рисунок

A

Выступающая
центральная
легочная артерия

Правая нисходящая
легочная артерия



Расширение
правого желудочка



Т е с т ы д л я к о н т р о л я

1. Активным фактором, влияющим на легочное сосудистое сопротивление, является:

- 1) давление в левом предсердии;
- 2) давление в легочной артерии;
- 3) транспульмональное давление;
- 4) вязкость крови;
- 5) альвеолярная гипоксия.

2. Нормальное давление заклинивания в легочной артерии в состоянии покоя (мм.рт.ст.):

- 1) 6-9;
- 2) 20-30;
- 3) 50-60;
- 4) 80-90;
- 5) 100-120.

3. Легочная вазоконстрикция усиливается при рН:

- 1) 7,0;
- 2) 7,3;
- 3) 7,5;
- 4) 7,7;
- 5) 7,9.

4. Легочной гипертензией считается повышение систолического давления в малом круге свыше (мм рт.ст):

- 1) 10;
- 2) 30;
- 3) 50;
- 4) 70;
- 5) 90.

5. Критерием легочного сердца является:

- а) Гипертрофия правого желудочка;
- б) Дилатация правого желудочка;
- в) Легочная гипертензия;
- г) Правильно а) и б);
- д) Все ответы правильные.

6. Самой частой причиной острого легочного сердца является:

- а) Пневмония;
- б) Астматическое состояние;
- в) Тромбоэмболия легочной артерии;
- г) Спонтанный пневмоторакс;
- д) Легочное сердце наблюдается примерно с одинаковой частотой при всех перечисленных состояниях.

7. Причиной хронического легочного сердца могут быть:

- а) Хроническое неспецифическое заболевание легких;
- б) Интерстициальные заболевания легких;
- в) Сосудистые заболевания легких;
- г) Деформации грудной клетки и нарушения нейромышечного аппарата;
- д) Все перечисленное.

8. При хронических неспецифических заболеваниях легких наиболее часто развитие легочного сердца отмечается у больных с:

- а) Хроническим бронхитом;
- б) Бронхиальной астмой;
- в) Бронхоэктазами;
- г) Может быть с равной степенью вероятности при всех перечисленных состояниях.

9. В норме сосудистое сопротивление в малом круге меньше, чем в большом, примерно в:

- а) 2 раза;
- б) 5 раз;

- в) 10 раз;
- г) 20 раз.

10. Наиболее важным фактором, способствующим развитию легочного сердца, является:

- а) Уменьшение количества функционирующих шунтов;
- б) Легочная гипертензия;
- в) Гиперкапния и ацидоз;
- г) Ишемия миокарда правого желудочка;
- д) Все перечисленное.

11. Для больных легочным сердцем характерно все нижеперечисленное, кроме:

- а) Увеличения количества эритроцитов;
- б) Анемии;
- в) Повышения содержания гемоглобина;
- г) Гипоксемии;
- д) Гиперкапнии.

12. При возникновении хронической дыхательной недостаточности, как правило, отмечается все нижеперечисленное, кроме:

- а) Гипоксемии;
- б) Гипокапнии;
- в) Гиперкапнии;
- г) Респираторного ацидоза;
- д) Правильно а) и б).

13. Самым частым симптомом первичной легочной гипертензии является:

- а) Одышка;
- б) Кашель;
- в) Обмороки;
- г) Кровохарканье;
- д) Боли в грудной клетке.

14. Продолжительность жизни больных с первичной легочной гипертензией после установления диагноза в большинстве случаев:

- а) Не превышает 2-х лет;
- б) От 2-х до 5 лет;
- в) Более 5 лет;
- г) Более 10 лет;
- д) Более 20 лет.

15. Для больных первичной легочной гипертензией характерны все перечисленные физикальные признаки, за исключением:

- а) Систолического шума трехстворчатой недостаточности.
- б) Усиления легочного компонента 2-го тона;
- в) Выраженного расщепления 2-го тона;
- г) Пальпируемого толчка правого желудочка;
- д) Правожелудочкового 3-го тона.

16. При проведении рентгенологического исследования для больных первичной легочной гипертензией характерно:

- а) Увеличение ствола легочной артерии;
- б) Увеличение правого желудочка;
- в) Увеличение главных ветвей легочной артерии;
- г) Сужение периферических артерий;
- д) Все перечисленное.

17. На ЭКГ у больных первичной легочной гипертензией крайне редко наблюдается:

- а) Отклонение электрической оси вправо;
- б) Отклонение электрической оси влево;
- в) Неполная блокада правой ножки пучка Гиса;
- г) Увеличение зубца R в V1;
- д) Увеличение зубца S в V6.

18. Наиболее эффективными препаратами при лечении первичной легочной гипертензии являются:

- а) Гликозиды;
- б) Диуретики;
- в) Вазодилататоры;
- г) Ингаляции кислорода.

19. Для лечения первичной легочной гипертензии чаще всего назначают:

- а) Нитраты;
- б) Апрессин;
- в) Антагонисты кальция;
- г) Реджитин;
- д) Изадрин.

20. Препаратами для патогенетического лечения первичной легочной гипертензии, кроме вазодилататоров, предположительно считаются:

- а) Гликозиды;
- б) Диуретики;
- в) Антикоагулянты;
- г) Все перечисленные;
- д) Правильно а) и б).

21. Легочная гипертензия распознается у больных, которые имеют:

- а) Систолическое АД в легочной артерии выше 20 мм рт.ст;
- б) Систолическое давление выше 30 мм рт.ст.;
- в) Систолическое давление выше 50 мм рт.ст.;
- г) Среднее давление выше 20 мм рт.ст.;
- д) Правильно б) и г).

22. Для лечения первичной легочной гипертензии используют следующие вазодилататоры:

- а) Папаверин;
- б) Эуфиллин;
- в) Нифедипин, верапамил;

г) Каптоприл, эналаприл;

д) Правильно в) и г).

23. Увеличить продолжительность жизни больных первичной легочной гипертонией можно, применяя:

а) Вазодилататоры;

б) Антикоагулянты;

в) Трансплантацию "сердце-легкие";

г) Все перечисленное;

д) Научных доказательств недостаточно.

Список литературы

1. Рабочая группа по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов Руководство по диагностике и лечению легочной артериальной гипертензии. — Журнал "Пульмонология", 2006. — 41-49 с.
2. Von Romberg, Ernst (1891-1892). «Über Sklerose der Lungenarterie» (German). Dtsch Arch Klin Med 48: 197–206.
3. Simonneau G, Galiè N, Rubin LJ, et al. (June 2004). «Clinical classification of pulmonary hypertension - content.onlinejacc.org/cgi/content/full/43/12_Suppl_S/5S». J. Am. Coll. Cardiol. 43 (12 Suppl S): 5S–12S. DOI:10.1016/j.jacc.2004.02.037 - dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.02.037. PMID 15194173 - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15194173?dopt=Abstract.
4. Primary pulmonary hypertension. — Geneva: World Health Organization, 1975.
5. Executive summary from the World Symposium on Primary Pulmonary Hypertension (Evian, France, September 6–10, 1998) - web.archive.org/web/20020408173726/http://www.who.int/ncd/cvd/pph.htm 1. — Geneva: The World Health Organization, 1998.
6. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT) Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension - escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-PH-FT.pdf (англ.). — 2009. — № 30. — С. 2493–2537.

7. Gérald Simonneau, MD, Ivan M. Robbins, MD, Maurice Beghetti, MD, Richard N. Channick, MD, Marion Delcroix, MD, PhD, Christopher P. Denton, MD, PhD, C. Gregory Elliott, MD, Sean P. Gaine, MD, PhD, Mark T. Gladwin, MD, Zhi-Cheng Jing, MD, Michael J. Krowka, MD, David Langleben, MD, Norifumi Nakanishi, MD, PhD and Rogério Souza, MD Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension - content.onlinejacc.org/cgi/content/full/54/1_Suppl_S/S43 (АНГЛ.). — 2009. — № 54. — С. 43-54.
8. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, Elliott CG, Gaine SP, Gladwin MT, Jing ZC, Krowka MJ, Langleben D, Nakanishi N, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension - www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555858 (АНГЛ.). — 2009. — № 54. — С. S43–S54.
9. Apostolopoulou S.C., Manginas A., Cokkinos D.V., Rammos S. Long-term oral bosentan treatment in patients with pulmonary arterial hypertension related to congenital heart disease: a 2-year study // *Heart*. 2007. Vol.93. P. 350-354.
10. Barberà J.A., Peinado V.I., Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Europ. Respir. J.* 2003. Vol.21. P. 892-905.
11. Budhiraja R., Tuder R.M., Hassoun P.M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension // *Circulation*. 2004. Vol. 109. P. 159-165.