

С.Н. Иванов, Т.Г. Волкова, Р.В. Волков\*, Ю.А. Хрусталева

## Современные подходы к диагностике и лечению больных с легочной артериальной гипертензией

ФГБУ «ННИИПК  
им. акад. Е.Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
630055, Новосибирск,  
ул. Речуновская, 15,  
journal@meshalkin.ru  
\* Государственная  
Новосибирская областная  
клиническая больница,  
630087, Новосибирск, ул.  
Немировича-Данченко, 130

УДК 616.12-008.331.1-02:  
616.24-08  
ВАК 14.01.26, 14.01.05

Поступила в редакцию  
17 марта 2014 г.

© С.Н. Иванов,  
Т.Г. Волкова,  
Р.В. Волков,  
Ю.А. Хрусталева, 2014

Легочная артериальная гипертензия – патологическое состояние, осложняющее течение многих заболеваний, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления, приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов. В статье изложены современная клиническая классификация легочной гипертензии и диагностические алгоритмы. Рассмотрены основные подходы к стандартной терапии, а также результаты и опыт использования современных лекарственных препаратов: антагонистов рецепторов эндотелина, простаноидов, ингибиторов фосфодиэстеразы, представлены хирургические методы лечения. Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия; диагностика, лечение легочной артериальной гипертензии.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – патологическое состояние, осложняющее течение многих заболеваний, которое характеризуется прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) вследствие сужения, гипертрофии и пролиферации легочных сосудов. Легочная артериальная гипертензия приводит к развитию правожелудочковой сердечной недостаточности и преждевременной гибели пациентов.

Частота ЛАГ составляет 2–3 случая на 1 млн, а распространенность достигает 25–30 на 1 млн населения. Диагностическими критериями ЛАГ считаются: среднее давление в легочной артерии более 25 мм рт. ст., давление заклинивания в легочной артерии (ЛА) менее 15 мм рт. ст., ЛСС более 3 ед. Вуда, по данным катетеризации правых отделов сердца [1].

Возникновение первичной ЛАГ обусловлено повреждением эндотелия легочных сосудов. Исследования, проведенные в последнее время, выявили ген семейной первичной ЛАГ (BMPR-II), регулирующий рост и пролиферацию клеток и локализованный на 2q33 хромосоме [2]. К развитию вторичной ЛАГ приводят врожденные пороки сердца (ВПС), коллагенозы, тромб в ЛА, хронические obstructивные заболевания легких.

У большинства пациентов ЛАГ имеется тромбоз in situ, развивающийся в результате нарушения функции эндотелия. В эндотелии сосудов легких нарушено соотношение

метаболитов простациклина и тромбксана в сторону усиления активности тромбксана. Снижается синтез эндотелием основного вазодилататора оксида азота (NO), при этом значительно возрастает продукция эндотелиальными клетками вазоконстриктора эндотелина [3].

Согласно современной классификации, ЛАГ подразделяется на пять основных групп [1].

### Диагностика

Чаще всего пациенты с ЛАГ жалуются на одышку, усиливающуюся при нагрузке. Также больных может беспокоить утомляемость, слабость, боли в грудной клетке, обмороки, кровохарканье. Объективно выявляются периферические отеки, асцит, увеличение печени, вздутие шейных вен, ритм галопа, расщепление и усиление II тона над ЛА, шум трикуспидальной недостаточности и недостаточности клапана ЛА.

К электрокардиографическим (ЭКГ) признакам ЛАГ относятся: отклонение электрической оси сердца вправо, перегрузка правого предсердия (ПП) и правого желудочка (ПЖ), отрицательный зубец Т в отведениях V1–V3, блокада правой ножки пучка Гиса. Однако ЭКГ обладает недостаточной чувствительностью (55%) и специфичностью (70%) для скринингового выявления ЛАГ.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки наблюдаются расширение ЛА, увеличение ПП и ПЖ. Для диагностики паренхимы

тозных заболеваний легких используют рентгенографию или компьютерную томографию грудной клетки, функциональные исследования легких.

Всем пациентам с ЛАГ необходимо проведение вентилиционно-перфузионной сцинтиграфии легких для исключения тромбоэмболии ЛА. Для исключения цирроза печени, который может привести к вторичной ЛАГ, определяют функцию печени, проводят ультразвуковое исследование.

ЭхоКГ-исследование позволяет не только определить наличие легочной гипертензии, но и исключить ряд заболеваний, ставших причиной ее вторичного появления [4]. К косвенным признакам ЛАГ относится увеличение размера полости ПЖ, ЛА. Систолическое давление в правом желудочке рассчитывается с помощью модифицированного уравнения Бернулли:  $\Delta P = 4V_2^2$ , где  $\Delta P$  – градиент давления,  $V$  – пиковая скорость струи трикуспидальной регургитации. Для расчета давления в ПЖ к градиенту давления на трикуспидальном клапане (ТК) прибавляют величину давления в ПП. Давление в ПП определяют эмпирически по диаметру нижней полой вены (НПВ) и реакции ее на глубокий вдох. Если НПВ менее 15 мм и она коллабирует при глубоком вдохе, то давление в ПП менее 5 мм рт. ст.

О наличии ЛАГ говорят в случаях, если скорость трикуспидальной регургитации составляет более 3,4 м/с, при этом расчетное давление в ЛА превышает 50 мм рт. ст. Диастолическое давление (ДД) в ЛА рассчитывается как сумма конечного диастолического градиента между ЛА и ПЖ (ГД диаст.) и давлением в ПП:  $ДДЛА = ГД \text{ диаст.} + \text{давление в ПП}$ . С помощью ЭхоКГ возможно рассчитать ЛСС в единицах Вуда:  $ЛСС = V_{тк}/V_{Ппж}/10$ , где  $V_{тк}$  – скорость ТК регургитационного потока в см/с,  $V_{Ппж}$  – интеграл кровотока на выходе ПЖ, непосредственно под створками клапана ЛА [5]. Когда регургитация на ТК отсутствует, среднее давление в ЛА можно оценить по методу A. Kitabatake, определяя отношение времени ускорения потока (АТ) в выносящем тракте ПЖ к времени выброса (ЕТ) [6].

Катетеризация правых отделов сердца – «золотой стандарт» диагностики ЛАГ. Через интродьюсер, используя многоцелевой катетер, выполняют зондирование полостей сердца с регистрацией давления и забором крови на определение гемоглобина и сатурации кислорода ( $SatO_2$ ). По прямому методу Фика вычисляют сердечный выброс, а также соотношение системного и легочного кровотоков. Кроме этого рассчитывают легочное и сосудистое сопротивление, знание которых необходимо для оценки состояния сосудов легких [7]. Потребление кислорода определяют по соответствующей таблице в зависимости от пола пациента, его возраста и пульса во время исследования. Во время катетеризации полостей сердца необходимо измерять:  $SatO_2$  и среднее давление в ЛА, аорте, верхней полой вене, легочных венах, правом предсердии. Для исключения патологии левых отделов сердца необходимо измерять давление заклинивания легочной артерии.

Во время катетеризации ЛА или в условиях отделения реанимации для оценки выраженности функционального компонента в генезе формирования ЛАГ показано

проведение тестов с вазодилататорами. Для этих целей обычно используют ингаляции кислорода, NO, илопроста [8]. Вазореактивный тест считается положительным при снижении среднего давления ЛА  $\geq 10$  мм рт. ст. до достижения абсолютного значения среднего давления ЛА  $\leq 40$  мм рт. ст., с увеличенным или неизменным сердечным выбросом. Только около 10% пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) отвечают этим критериям [9].

#### Лечение

Для всех больных с ЛАГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания. К ним относятся: исключение значительных нагрузок, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, активное лечение легочных инфекций. При ЛАГ у женщин детородного возраста рекомендуется использовать противозачаточные средства. При возникновении беременности – ее прерывание на ранних сроках [10].

В первую очередь необходима коррекция основного заболевания, приведшего к развитию ЛАГ. Так, при хронических обструктивных болезнях легких применяют антибиотики, бронходилататоры, иногда глюкокортикостероиды. При митральных пороках необходимы вальвулопластика или протезирование митрального клапана. У больных с ВПС с увеличенным легочным кровотоком для предотвращения развития необратимых изменений в сосудах легких нужно проводить хирургическую коррекцию в раннем возрасте [11]. При хронической тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) необходимы ликвидация источника тромбов, своевременная операция по установке кавафильтра [12].

По мнению большинства исследователей, назначение антикоагулянтов у больных с ЛАГ связано с традиционными факторами риска развития венозных тромбозов. Поэтому у таких больных эксперты рекомендуют рутинное применение варфарина; целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) при ИЛАГ составляет 1,5–2,5 [13].

Наиболее популярными препаратами этой группы, особенно у больных с ВПС, являются кардиомагнил или специальные формы аспирина, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (аспирин кардио, тромбо АСС). Мочегонные препараты улучшают клиническое состояние больных ЛАГ и рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правожелудочковой сердечной недостаточности [14].

Назначение кислорода показано при всех формах легочной гипертензии. Под его воздействием уменьшается гипоксия и, как следствие, вазоконстрикция сосудов легких. При этом следует учитывать, что больным хронической легочной гипертензией необходима длительная, иногда пожизненная оксигенотерапия, применяемая в том числе в домашних условиях.

Согласно современным рекомендациям, длительная терапия антагонистами кальция при ЛАГ показана паци-

ентам, у которых: отмечен положительный ответ на пробу с вазодилататором; сердечный индекс более 2,1 л/мин/м<sup>2</sup>; SatO<sub>2</sub> венозной крови более 63%; давление в ПП менее 10 мм рт. ст. У больных вторичной ЛАГ (системная склеродермия, ВИЧ-инфекция, ВПС) антагонисты кальция применяют редко, так как у этих пациентов острая проба обычно отрицательная [15, 16].

Простаноиды относятся к перспективной группе препаратов для лечения ЛАГ, поскольку обладают не только вазодилатирующим, но также антиагрегантным и антипролиферативным действием.

Илопрост (вентавис) – стабильный аналог простаглицина, применяется ингаляционно (при помощи небулайзера). В 2010 г. в России зарегистрирован Вентавис для лечения взрослых больных с ИЛАГ, семейной ЛАГ, ЛАГ, ассоциированных с заболеваниями соединительной ткани, и ЛАГ вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения.

Эффективность ингаляционного илопроста (увеличение толерантности к нагрузкам, по данным теста 6-минутной ходьбы, уменьшение функционального класса недостаточности кровообращения) подтверждена в многоцентровом исследовании AIR [17].

Менее эффективным, но чаще применяемым в нашей стране препаратом этой группы является простагландин E<sub>1</sub> – вазапостан, алпростан – который требует постоянного внутривенного введения для поддержания вазодилатации. Доза простагландина E<sub>1</sub> колеблется от 5 до 30 нг/кг/мин в течение 2-3 недель.

Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) способны ограничивать как вазоконстрикторное, так и пролиферативное влияние эндотелина и таким образом улучшать клиническое течение заболевания [18]. Траклир (бозентан) первый и в настоящее время наиболее широко используемый препарат группы АРЭ, который блокирует оба типа эндотелиновых рецепторов (ЭТА и ЭТВ) и таким образом снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что повышает объем сердечного выброса без увеличения ЧСС. Кроме того, траклир подавляет фиброз, воспаление и гипертрофию сосудов [1, 19].

Эффективность бозентана у больных с ЛАГ была убедительно доказана в ходе многочисленных мультицентровых проспективных исследований. У больных ЛАГ бозентан продемонстрировал способность улучшать толерантность к физическим нагрузкам, функциональный класс, гемодинамические и эхокардиографические параметры, а также качество жизни у пациентов с ИЛАГ [20], хронической тромбоэмболической ЛАГ [21] и ЛАГ на фоне ВПС [22], в том числе у больных с синдромом Эйзенменгера [23]. При синдроме Эйзенменгера использование траклира не ухудшает кислородный режим периферических тканей, а, следовательно, не увеличивает кровоток через шунт.

Из побочных эффектов особо следует отметить гепатотоксичность и тератогенность бозентана. У 11% больных возникает повышение трансаминаз более чем в 3 раза, которое дозозависимо и в большинстве случаев обратимо.

Рекомендуется ежемесячно контролировать уровни трансаминаз и билирубина в крови для оценки безопасности терапии и при необходимости корректировать дозу [24]. Противопоказаниями к назначению бозентана считаются беременность, лактация, гиперчувствительность, выраженные нарушения функции печени, сопутствующая терапия циклоспорином А.

У детей с ЛАГ начальная доза назначается из расчета 2 мг/кг 2 раза в день (в течение 1 мес.), затем необходимо перейти на поддерживающую дозу (4 мг/кг 2 раза в день). Взрослым лечение траклиром начинают с 62,5 мг 2 раза в день в течение 4 недель с последующим с увеличением дозы препарата до 125 мг 2 раза в день [25].

Амбризентан (волибрис) в 2011 г. одобрен в России для лечения больных ЛАГ (II–III ФК) в дозах 5 и 10 мг для улучшения толерантности к физическим нагрузкам и предотвращения прогрессирования заболевания. Амбризентан – несульфонамидный селективный АРЭ типа А (ЕТа), относящийся к классу пропановой кислоты. Эффективность и безопасность амбризентана оценивали в серии рандомизированных, многоцентровых исследований применения препарата для лечения ЛАГ (ARIES) [26]. В результате проведенной терапии стабилизировалось состояние больных, уменьшилась потребность в трансплантации, предсердной септостомии, госпитализациях по поводу прогрессирования ЛАГ. Из побочных эффектов наиболее часто отмечались периферические отеки, заложенность носа, синуситы, приливы, сердцебиение, назофарингит, боли в животе, головная боль. У амбризентана отсутствует значимый гепатотоксический эффект и имеется низкий риск лекарственного взаимодействия [27].

Оксид азота – мощный эндогенный вазодилататор, который селективно воздействует на сосуды малого круга кровообращения, улучшает оксигенацию крови. NO чаще используется при проведении фармакологических проб для оценки вазореактивности лиц, нуждающихся в оперативном лечении пороков сердца или его трансплантации [28]. Ингаляция NO быстро снижает ЛСС у больных с митральным стенозом и легочной гипертензией [29], у пациентов, перенесших операцию на сердце и имеющих высокую легочную гипертензию [30], при массивной ТЭЛА [31], а также в раннем послеоперационном периоде у лиц, перенесших трансплантацию сердца или легких [32].

В последние годы ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ-5) рассматриваются в качестве важнейшего подхода к патогенетической терапии ЛАГ. ИФДЭ-5 улучшают показатели легочной гемодинамики, уменьшают выраженность ремоделирования легочных сосудов, улучшают функциональные возможности больных ЛАГ [33, 34].

В нашей стране с 2011 г. единственным ИФДЭ-5 для лечения ЛАГ у больных старше 18 лет, одобренным Фармкомитетом РФ, является препарат силденафила цитрат (Ревацио), в дозе 20 мг 3 раза в сутки.

Проведенные исследования свидетельствуют о положительном влиянии силденафила на легочную гемодинамику, толерантность к нагрузкам и качество жизни при ИЛАГ [35], при ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями

соединительной ткани [36], ВПС [37], а также при хронической тромбоэмболической легочной гипертензии [38]. Наиболее частые побочные эффекты силденафила: головная боль, гиперемия лица, затруднение носового дыхания, нарушение сна, диспепсия.

Использование для лечения пациентов с ЛАГ комбинации лекарственных препаратов, воздействующих на разные патофизиологические механизмы, чрезвычайно привлекательно. Возможно как одновременное назначение двух препаратов, так и присоединение второго или третьего препарата к предшествующей терапии, которая оказалась недостаточно эффективной [1].

Наряду с медикаментозной терапией существуют хирургические методы лечения ЛАГ. Создание шунта на уровне межпредсердной перегородки позволяет снизить среднее давление в ПП и перегрузку ПЖ, а также увеличить преднагрузку левого желудочка [39]. При стентировании межпредсердной перегородки улучшается транспорт кислорода, несмотря на десатурацию артериальной крови. Проведение предсердной септостомии рекомендовано больным с III–IV ФК с частыми синкопе и/или рефрактерной правожелудочковой сердечной недостаточностью, несмотря на проводимую медикаментозную терапию, в том числе перед трансплантацией. Легочная тромбэндартерэктомия – эффективный метод лечения ЛАГ вследствие хронического тромбоза и/или эмболии ЛА.

В случае неэффективности медикаментозного лечения ЛАГ показана трансплантация легкого или комплекса сердце – легкие. Чаще всего для снижения давления в ЛА достаточно трансплантации одного легкого. Двухлетняя выживаемость при этих операциях составляет около 60%, пятилетняя – около 45–50%.

Прогноз больных с III–IV ФК остается крайне неблагоприятным и зависит от этиологии. Наилучшая выживаемость отмечается у больных ЛАГ на фоне ВПС, наихудший прогноз – при легочной веноокклюзионной болезни, легочном капиллярном гемангиоматозе, когда медикаментозная терапия практически неэффективна [40].

Таким образом, раннее выявление, комплексная оценка показателей гемодинамики малого круга кровообращения, индивидуальный подбор медикаментозной терапии позволяет существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов с ЛАГ. Все пациенты с ЛАГ должны наблюдаться у кардиолога по месту жительства и регулярно проходить обследование в центре легочной гипертензии на базе федеральных клиник у специалистов, имеющих опыт диагностики и ведения пациентов данного профиля.

## Список литературы

1. ACCF/AHA Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association // *Circulation*. 2009. V. 119. P. 2250–2294.
2. Lane K.B., Machado R.D. et al. // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. P. 81–84.
3. Rubin L.J. // *New Eng. J. Med.* 1997. V. 336 (2).
4. ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology // *Circulation*. 1997. V. 95. № 6. P. 1686–1744.
5. Неклюдова Г.В., Калманова Е.Н. // *Болезни сердца и сосудов*. 2006. № 2. С. 42–50.
6. Kitabatake A. et al. // *Circulation*. 1983. V. 68 (2). P. 302–309.
7. Wilkerson J.L. // *Heart*. 2001. V. 85. P. 113–120.
8. Данилов Н.М., Мартынюк Т.В., Белятко Е.А., Матчин Ю.Г., Чазова И.Е. // *Consilium medicum*. 2013. № 10. С. 86–90.
9. Sitbon O., Humbert M. et al. // *Circulation*. 2005. V. 111. P. 3105–3111.
10. The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases During Pregnancy of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.* 2003. V. 24. P. 761–781.
11. Горбатов Ю.Н., Ленько Е.В., Иванов С.Н. и др. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2011. № 1. С. 84–92.
12. Матвеева Н.В., Нарциссова Г.П., Карпенко А.А., Чернявский М.А. // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2013. № 1. С. 11–14.
13. Мартынюк Т.В. // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2007. № 4. С. 45–51.
14. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. // *N. Eng. J. Med.* 2004. V. 351. P. 1425–1436.
15. Galiè N., Ussia G., Passarelli P. et al. // *Am. J. Cardiol.* 1995. V. 75 (3). P. 55A–62A.
16. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. et al. // *Circulation*. 2005. V. 111. P. 3105–3111.
17. Olschewski H. et al. // *Chest*. 2003. V. 124 (4). P. 1294–1304.
18. Dimopoulos K., Inuzuka R. et al. // *Circulation*. 2010. V. 121. P. 20–25.
19. Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К., Атауллаханова Д.М., Стукалова О.В., Данилов И.М., Самойленко Л.Е., Чазова И.Е. // *Терапевтический архив*. 2010. № 11. С. 1–4.
20. Мартынюк Т.В., Архипова О.А., Кобаль Е.А., Ерусланова К.А., Данилов Н.М., Чазова И.Е. // *Системные гипертензии*. 2011. № 4. С. 3–7.
21. Bonderman D., Nowotny R., Skoro-Sajer N. et al. // *Chest*. 2005. V. 128 (4). P. 2599–2603.
22. Apostolopoulou S.C., Manginas A., Cokkinos D.V. et al. // *Heart*. 2007. V. 93 (3). P. 350–354.
23. Galiè N., Beghetti M. et al. // *Circulation*. 2006. V. 114 (1). P. 48–54.
24. Humbert M. et al. // *N. Eng. J. Med.* 2004. V. 351. P. 1425–1436.
25. Иванов С.Н., Волкова Т.Г. *Руководство по легочной гипертензии у детей*. М., 2013.
26. Galiè N., Olschewski H., Oudiz R.J. et al. // *Circulation*. 2008. V. 117 (23). P. 3010–3019.
27. Elshaboury S.M., Anderson J.R. // *Patient Preference Adherence*. 2013. V. 7. P. 401–409.
28. Balzer D.T., Kort H.W., Day R.W. et al. // *Circulation*. 2002. V. 106 (12 Suppl. 1). P. 176–81.
29. Mahoney P. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 87 (2). P. 188–192.
30. Schmid E. et al. // *Anesth. Analg.* 1999. V. 89 (5). P. 1108–1115.
31. Szold O., Khoury W., Biderman P. et al. // *Lung*. 2006. V. 184 (1). P. 1–5.
32. Rea R.S., Ansani N.T., Seybert A.L. // *Ann. Pharmacother.* 2005. V. 39 (5). P. 913–917.
33. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. // *Системные гипертензии*. 2012. № 2. С. 1–6.
34. Rubin L. et al. // *CHEST*. 2011. V. 140 (5). P. 1274–1283.
35. Pepke-Zaba J. et al. // *Chest*. 2008. V. 133 (1). P. 183–189.
36. Badesch D. et al. // *J. Rheumatol.* 2007. V. 34 (12). P. 2417–2422.
37. Singh T. et al. // *Am. Heart J.* 2006. V. 151 (4). P. 851e1–855.
38. Suntharalingam J. et al. // *Chest*. 2008. V. 134 (2). P. 229–236.
39. Higenbottam T. et al. // *Lancet*. 1999. V. 353.
40. Trulock E. et al. // *J. Heart Lung. Transplant.* 2006. V. 25. P. 880–892.