

Чан Динь Дык Ань, В. В. Киселева, Д. М. Писарик,
О. Г. Шуст, Л. Г. Шуст

ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ: ОСНОВНЫЕ АСПЕКТЫ И ПРОБЛЕМЫ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Данная статья посвящена проблеме легочной гипертензии. Выделяют несколько вариантов легочной гипертензии. Выбор эффективных методов лечения напрямую зависит от этиологии и особенностей клинического течения каждого из них. Несмотря на то, что до сих пор не существует средств, позволяющих добиться излечения легочной гипертензии, современная медицина предлагает ряд вариантов медикаментозной терапии и рекомендаций по модификации образа жизни, позволяющих существенно улучшить самочувствие пациентов. В статье приведены гемодинамические характеристики данного состояния, отражены проблемы, возникающие в процессе диагностического поиска (отсутствие специфических клинических проявлений, необходимость комплексного подхода в процессе диагностики, рефрактерность к монотерапии) и пути их решения, а также рассмотрены современные методы лечения легочной гипертензии, включая поддерживающую и специфическую медикаментозную терапию. Обсуждается использование блокаторов кальциевых каналов, аналогов простациклина, ингибиторов эндотелиновых рецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа, стимуляторы растворимой гуанилатциклазы, а также показания к хирургическому лечению.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, антагонисты рецепторов эндотелина, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа, аналоги простациклина, определение, диагностика, лечение.

**Chan Din Duc An, V. V. Kiseleva, D. M. Pisarik,
O. G. Shust, L. G. Shust**

PULMONARY HYPERTENSION: THE MAIN ASPECTS AND PROBLEMS

This article is devoted to the problem of pulmonary hypertension. There are several different types of pulmonary hypertension and treatment may vary depending on the type the patient has. While there is currently no cure for pulmonary hypertension, different treatment options are available to help the patients manage their disease and feel better. The article shows the hemodynamic parameters of this condition, represents the problems (the absence of specific clinical characteristics, the necessity for an integrated approach to diagnosis and refractory response to monotherapy) appearing during the diagnostic search process and the ways to solve them. The report also focuses on modern treatment methods of pulmonary hypertension including supportive and specific drug therapy. It contains the information about calcium channel blockers, prostacyclin analogues, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors and guanylate cyclase stimulators. This article also describes the indications for surgical treatment.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, chronic thromboembolic pulmonary hypertension, endothelin receptor antagonists, phosphodiesterase type 5 inhibitors, prostacyclin analogues, diagnosis, treatment.

Легочная гипертензия (ЛГ) является жизнеугрожающим состоянием, которое неуклонно прогрессирует, и в конечном итоге, приводит к гибели пациента. В Великобритании распространенность ЛГ составляет 97 случаев на 1 миллион населения, при этом соотношение женщин к мужчинам – 1:8. В клинической практике большую часть пациентов составляют пациенты с ЛГ, обусловленной патологией левых камер сердца и заболеваниями легких. Продолжительность и качество жизни

при данном заболевании напрямую зависят от своевременной диагностики и рационально подобранной терапии.

Легочная гипертензия (ЛГ) – это гемодинамическое и патофизиологическое состояние, характеризующееся повышением среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое по данным катетеризации правых отделов сердца [5]. В зависимости от локализации преимущественного поражения легочного сосудистого рус-

ла выделяют прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ. Для прекапиллярной ЛГ характерно: среднее давлением в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст., уровень давления заклинивания легочной артерии ≤ 15 мм рт. ст., нормальное или сниженное давление сердечного выброса. Прекапиллярная ЛГ возникает при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), ЛГ, ассоциированной с заболеваниями легких, хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЛГ), а также при смешанных механизмах ЛГ.

Посткапиллярная ЛГ развивается при заболеваниях левых отделов сердца и характеризуется средним давлением в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. и повышением давления заклинивания легочной артерии >15 мм рт. ст. на фоне нормального или сниженного сердечного выброса [5].

Согласно современной классификации, выделяют 5 групп вариантов ЛГ в соответствии с клиническими, патофизиологическими и терапевтическими особенностями.

1. Легочная артериальная гипертензия: 1.1. Идиопатическая; 1.2. Наследственная: 1.2.1. BMPR2-мутации, 1.2.2. Другие мутации; 1.3. Индуцированная лекарственными препаратами или токсинами; 1.4. Ассоциированная с: 1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани, 1.4.2. ВИЧ-инфекцией, 1.4.3. Портальной гипертензией, 1.4.4. Врожденными пороками сердца, 1.4.5. Шистосомозом.

1'. Веноокклюзионная болезнь легких и/или легочный капиллярный гемангиоматоз: 1'.1. Идиопатическая; 1'.2. Наследственная: 1'.2.1. EIF2AK4-мутация, 1'.2.2. Другие мутации; 1'.3. Индуцированная поступлением в организм лекарств, токсинов и радионуклидов; 1'.4. Ассоциированная с: 1'.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани, 1'.4.2. ВИЧ-инфекцией.

1". Персистирующая легочная гипертензия новорожденных.

2. ЛГ вследствие патологии левых камер сердца:

2.1. Систолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ); 2.2. Диастолическая дисфункция ЛЖ; 2.3. Клапанные пороки; 2.4. Врожденная/приобретенная обструкция входного/выходного тракта ЛЖ и врожденные кардиомиопатии; 2.5. Врожденные/приобретенные стенозы легочных вен.

3. ЛГ вследствие патологии легких и/или гипоксии:

3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ); 3.2. Интерстициальная болезнь легких; 3.3. Другие заболевания легких со смешанным рестриктивным и обструктивным компонентами; 3.4. Нарушения дыхания во время сна; 3.5. Альвеолярная гиповентиляция; 3.6. Хроническое пребывание в условиях высокогорья; 3.7. Пороки развития легких.

4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ и другие виды обструкции легочной артерии: 4.1. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ; 4.2. Другие виды обструкции легочной артерии: 4.2.1. Ангиосаркома, 4.2.2. Другие внутрисосудистые опухоли, 4.2.3. Артериит, 4.2.4. Врожденные стенозы легочных артерий, 4.2.5. Паразиты (гидатидоз).

5. ЛГ с неясными и/или множественными механизмами: 5.1. Гематологические нарушения: хроническая гемолитическая анемия, миелопролиферативные заболевания, спленэктомия; 5.2. Системные заболевания:

саркоидоз, легочный гистиоцитоз, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз; 5.3. Метаболические заболевания: болезнь накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы; 5.4. Другие: опухолевая тромботическая микроангиопатия легких, фиброзирующий медиастит, хроническая почечная недостаточность, сегментарная ЛГ.

Клинические проявления ЛГ неспецифичны и возникают преимущественно вследствие прогрессирующей дисфункции правого желудочка. Одним из первых и наиболее постоянных симптомов является одышка инспираторного характера, возникающая при физической нагрузке, а также слабость, боли в грудной клетке, которые обычно не купируются приемом нитроглицерина, и потеря сознания. Значительно реже пациенты жалуются на сухой кашель, тошноту или рвоту, спровоцированную физической нагрузкой. В развернутой стадии заболевания отмечают нарушения газового состава крови и кислотно-основного равновесия, появление отеков голеней и стоп, асцит. Возникновение симптомов в состоянии покоя отмечается только в тяжелых случаях.

При физикальном обследовании отмечаются расширение границ сердца вправо при выраженной дилатации правых отделов, акцент второго тона над легочной артерией, третий тон правого желудочка, пансистолический шум трикуспидальной регургитации и диастолический шум пульмональной регургитации. У пациентов с тяжелыми формами заболевания наблюдаются набухание яремных вен, гепатомегалия, асцит, периферические отеки и холодные конечности. Хрипы при аускультации, как правило, отсутствуют.

Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ) – это клиническое состояние, характеризующееся наличием прекапиллярной ЛГ и легочным сосудистым сопротивлением более 3 единиц Вуд, при отсутствии других причин прекапиллярной ЛГ (патология легких, хроническая тромбоэмболическая ЛГ (ХТЭЛГ) или другие редкие заболевания). Пороговым значением для диагноза ЛАГ является уровень среднего артериального давления в покое 25 мм рт. ст. и выше, а также уровень заклинивания легочной артерии, не превышающий 15 мм рт. ст. [5].

Идиопатическая и наследственная легочная артериальная гипертензия. В настоящее время большинство исследователей считают, что наследственная и идиопатическая легочная артериальная гипертензия являются генетически детерминированными заболеваниями, в основе которых лежат мутации генов BMPR2 и ALK1, кодирующих белки-рецепторы, относящиеся к суперсемейству трансформирующего ростового фактора TGF- β . В последние годы выявлены две новые мутации генов: гена CAV1 и KCNK3 [4]. Их идентификация важна тем, что белки, кодируемые этими генами, не имеют отношения к суперсемейству TGF- β .

Легочная артериальная гипертензия, вызванная воздействием лекарственных средств и токсических веществ имеет особое значение в клинической практике. Установлено, что отдельные лекарственные средства и токсические вещества могут являться факторами риска развития ЛАГ, которые делятся на определенные, вероятные и возможные. Фактор риска считают определенным, если в крупных многоцентровых эпидемиологических исследованиях была четко продемонстрирована

связь между ним и развитием ЛАГ. Вероятным фактором риска лекарственное средство является, если эта связь была выявлена в исследованиях «случай-контроль». К возможным факторам риска относятся лекарственные средства и токсические вещества с механизмом действия, схожим с таковым веществ, являющихся определенными или вероятными факторами риска.

Таблица. Вероятность возникновения ЛАГ при поступлении в организм лекарственных средств и токсинов

Степень вероятности	Лекарственные средства и токсические вещества
Определенные	Аминорекс, фенфлурамин, дексфенфлурамин, токсичное рапсовое масло, бенфлуорекс, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
Вероятные	Амфетамины, L-триптофан, метамфетамины, дизатиниб
Возможные	Кокаин, фенилпропаноламин, зверобой, химиотерапевтические средства, интерфероны α и β , амфетаминоподобные вещества

ЛАГ, ассоциированная с заболеваниями соединительной ткани, нередко является осложнением многих болезней, таких как системный склероз, системная красная волчанка, синдром Шарпа, ревматоидный артрит, дерматомиозит и синдром Шегрена. Гистологические изменения при ЛАГ, ассоциированной с заболеваниями соединительной ткани, неотличимы от таковых при идиопатической ЛАГ за исключением частого вовлечения легочных вен в патологический процесс [6]. Клинические проявления очень сходны с таковыми при идиопатической ЛАГ.

При ЛАГ, ассоциированной с ВИЧ-инфекцией, антивирусная терапия и агрессивное лечение оппортунистических инфекций (в ряде случаев вынужденно) привели к возрастанию роли осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как дилатационная кардиомиопатия, заболевания перикарда, инфекционный эндокардит, атеросклероз и ЛАГ [10]. Клинические проявления не отличаются от таковых при идиопатической ЛАГ. У больных могут отмечаться также другие факторы риска развития ЛАГ, такие как заболевания печени, воздействие лекарственных средств и токсических веществ, легочная эмболия.

ЛАГ, ассоциированная с портальной гипертензией, является осложнением хронических заболеваний печени. Считается, что ЛАГ развивается примерно у 1–2 % больных с заболеваниями печени и портальной гипертензией и у 5 % больных на поздних стадиях [10]. Клинические проявления очень сходны с таковыми при идиопатической ЛАГ за исключением симптомов и признаков основного заболевания [4].

Легочная артериальная гипертензия, ассоциированная с врожденными пороками сердца, имеет общие черты с идиопатической ЛАГ, выражающиеся в сходстве гистологических изменений в легочном сосудистом русле. У больных с системно-легочными шунтами факторами риска развития ЛАГ являются величина шунта, тип и размер дефекта. Например, ЛАГ развивается лишь у 3 % больных с небольшим дефектом межжелудочковой перегородки и почти у всех больных с некорректированным общим

артериальным стволом. Кроме того, наблюдается значительная изменчивость в сроках развития ЛАГ. В то время как у некоторых детей с ВПС необратимая ЛАГ развивается уже на первом году жизни, у других детей с аналогичным пороком давление в легочном сосудистом русле остается нормальным в течение многих лет [3]. Примерно у 30 % детей, страдающих врожденными пороками сердца при отсутствии хирургической коррекции в последующем развивается ЛГ. Вместе с тем, у некоторых больных развивается прогрессирующая ЛАГ, даже несмотря на хирургическую коррекцию больших системно-легочных шунтов в раннем возрасте.

Вено-окклюзионная болезнь легких и легочный капиллярный гемангиоматоз имеют сходные гистологические изменения в легких, такие как гемосидероз легких, интерстициальный отек, лимфоаденопатии, фиброз интимы и гипертрофия среднего слоя легочной артерии [12]. Вено-окклюзионная болезнь чаще встречается у мужчин по сравнению с идиопатической ЛАГ [12]. Клиническая картина у больных с вено-окклюзионной болезнью не отличается от таковой при идиопатической ЛАГ.

Легочная гипертензия, вследствие патологии левых камер сердца представляет собой наиболее частый вид ЛГ. В этом случае ЛГ является одним из симптомов патологии левых камер сердца и ее осложнений. Следует отметить, что у некоторых больных может быть сохранена систолическая функция левого желудочка. В таких случаях затруднена дифференциальная диагностика ЛАГ.

Легочная гипертензия, вследствие патологии легких и/или гипоксии, обусловлена преимущественно ХОБЛ, интерстициальными заболеваниями легких, различными гиповентиляционными синдромами и синдромом нарушения дыхания во сне.

Основными особенностями этой группы больных являются значительное снижение диффузионной способности легких и тяжелая гипоксемия на фоне умеренных вентиляционных нарушений.

Хроническая тромбэмболическая легочная гипертензия по частоте составляет около 4 % через 2 года после эпизода острой тромбэмболии легочной артерии. В то же время у некоторых больных острая эмболия легочных сосудов не проявляется клинически. Кроме того, примерно у половины лиц с ЛГ тромбэмболического происхождения в анамнезе отсутствуют явные признаки острой тромбэмболии. Факторами риска развития ХТЭЛГ являются состояние после спленэктомии, миело-пролиферативные заболевания, хронические воспалительные заболевания кишечника и наличие вентрикуло-предсердного шунта у больных с гидроцефалией [3].

Легочная гипертензия с неясными и/или множественными механизмами зачастую является полиэтиологической, в ряде случаев с до конца неизвестными механизмами. Например, причинами могут быть: хроническая тромбэмболия, спленэктомия, высокий сердечный выброс, поражение левых отделов сердца и повышенная вязкость крови.

В патогенезе идиопатической ЛГ выделяют 4 основных патофизиологических механизма: вазоконстрикцию, редукцию легочного сосудистого русла, снижение эластичности и облитерацию легочных сосудов. Ключевым фактором в патогенезе является дисфункция эндотелия с возникновением дисбаланса между вазоконстриктив-

ными и вазодилатирующими веществами и развитием вазоконстрикции. При исследовании вазоактивных субстанций была обнаружена повышенная продукция тромбосана и мощного вазоконстрикторного пептида – эндотелина-1, а также дефицит вазодилататоров – простаглицина и оксида азота. Из поврежденных клеток эндотелия высвобождаются хемотаксические агенты, способствующие миграции гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секреция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*. Повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует, что приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. Патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки. Обструктивные процессы в легочных сосудах при идиопатической ЛГ служат причиной повышения легочного сосудистого сопротивления, вызывая перегрузку и декомпенсацию правого желудочка [7].

Диагностика ЛГ основывается на данных анамнеза, физического осмотра и всестороннего обследования с подтверждением гемодинамических критериев ЛГ.

Электрокардиография может предоставить информацию о ЛГ, однако нормальный вид ЭКГ не исключает диагноз ЛГ. ЭКГ изменения могут включать зубец Р в виде «Р-pulmonale», отклонение электрической оси вправо, гипертрофию правого желудочка, перегрузку правого желудочка, блокаду правой ножки пучка Гиса и удлинение интервала QT.

Рентгенография грудной клетки позволяет выявить дилатацию ствола легочной артерии на фоне обеднения периферического легочного рисунка, а также расширение правых отделов сердца (в более тяжелых случаях). Данный метод также дает возможность выявить изменения, характерные для хронических заболеваний легких или венозного застоя из-за поражения левых отделов сердца. Для венозного застоя характерно расширение корней легких, их гомогенизация и нечеткость очертаний, что обусловлено усиленной транссудацией жидкости в лимфатические пространства интерстициальной ткани вокруг сосудов и бронхов и набуханием лимфатических узлов. Также, как в случае с ЭКГ, нормальная рентгенограмма грудной клетки не исключает ЛГ.

Исследование функции легких и газов артериальной крови выявляет легкое или умеренное уменьшение легочных объемов, ассоциированное с тяжестью заболевания. Диффузионная способность легких для монооксида углерода может быть в пределах нормы, однако у большинства больных она все-таки снижена. Крайне низкий уровень диффузионной способности легких, определенный как 45 % от расчетного, является прогностически неблагоприятным. Обструктивные изменения являются нетипичными, но может встречаться обструкция периферических дыхательных путей. Вследствие альвеолярной гипервентиляции парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2) в покое остается в пределах нормы или чуть ниже, а парциальное давление диоксида углерода ($PaCO_2$) снижено.

Распространенность ночной гипоксемии и сонного апноэ центрального генеза достаточно высока среди пациентов с ЛАГ (70–80 %) [8]. При подозрении на синдром обструктивного сонного апноэ или гиповентиляции сле-

дует проводить ночную оксиметрию или полисомнографическое исследование.

Эхокардиография используется для оценки изменений сердца при ЛГ и измерения давления в легочной артерии с помощью постоянно-волнового доплеровского картирования. При подозрении на ЛГ всегда следует проводить ЭхоКГ.

Расчет систолического давления в легочной артерии основывается на определении пиковой скорости трикуспидальной регургитации и использования упрощенного уравнения Бернулли, а также оценки давления в правом предсердии. Давление в правом предсердии может быть рассчитано с помощью ЭхоКГ путем измерения диаметра нижней полой вены и его изменения в зависимости от фаз дыхания: диаметр нижней полой вены $<2,1$ см и спадение на вдохе >50 % или <20 % при спокойном дыхании говорит о нормальном давлении в правом предсердии равном 3 мм рт. ст. (в пределах 0–5 мм рт. ст.), тогда как диаметр нижней полой вены $>2,1$ см и спадение на вдохе <50 % или <20 % при спокойном дыхании говорит о высоком давлении в правом предсердии, равном 15 мм рт. ст. (в пределах 10–20 мм рт. ст.) [7].

Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких является оптимальным методом для скрининга ХТЭЛГ. Нормальные или с низкой вероятностью результаты вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких исключают ХТЭЛГ с чувствительностью метода 90–100 % и специфичностью 94–100 %; однако, большое число вентиляционно-перфузионных исследований не являются диагностическими. У пациентов с ЛАГ вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких обычно имеет нормальный вид, но также могут регистрироваться мелкие периферические несегментарные дефекты перфузии.

КТ высокого разрешения позволяет заподозрить наличие ЛГ (расширение легочной артерии или правого желудочка), идентифицировать причину ЛГ, такую как ХТЭЛГ или заболевание легких, обнаружить признаки других причин ЛАГ.

МРТ сердца используется для оценки размера, морфологии и функции правого желудочка. Данный метод позволяет измерить кровоток, включая ударный объем, сердечный выброс, растяжимость легочной артерии и массу правого желудочка неинвазивным способом. Тем не менее, ни один из параметров МРТ не позволяет исключить ЛГ. У пациентов с ЛГ и подозрением на врожденный порок сердца МРТ может быть полезным методом при неоднозначных результатах ЭхоКГ-исследования.

Лабораторная диагностика и иммунологические исследования не помогают в выявлении ЛГ, но они необходимы для идентификации этиологии некоторых вариантов ЛГ, а также определения тяжести поражения органов. Всем пациентам следует выполнять рутинное биохимическое исследование крови, а также проводить оценку функции щитовидной железы.

Серологические исследования необходимы для исключения системных заболеваний соединительной ткани, гепатита и ВИЧ.

Катетеризация правых камер сердца и вазореактивный тест необходимы для подтверждения диагноза ЛАГ и ХТЭЛГ, оценки тяжести гемодинамических изменений и проведения теста на вазореактивность сосудов легких у определенной группы больных.

Результаты инвазивных измерений гемодинамики следует интерпретировать в контексте клинической картины и данных визуализирующих методов исследования, в особенности ЭхоКГ. Катетеризация сердца должна проводиться после выполнения остальных исследований, чтобы дать ответ на специфические вопросы, которые могут возникнуть во время этих диагностических процедур, и возможно избежать выполнения катетеризации, если установлен альтернативный диагноз [7].

Лечение пациентов с ЛАГ является комплексным. Оно состоит из оценки тяжести заболевания и последующего ответа на терапию. Данную стратегию можно разделить на 3 основных этапа: 1. Общие меры (физическая активность и реабилитационные программы, плановые хирургические вмешательства, профилактика инфекций, психосоциальная поддержка, генетическое консультирование), поддерживающая терапия (пероральные антикоагулянты, диуретики, кислородотерапия, дигоксин), направление в референтные экспертные центры и проведение острого вазореактивного теста для определения показаний к хронической терапии блокаторами кальциевых каналов. 2. Начальная терапия высокими дозами блокаторов кальциевых каналов пациентов с положительным вазореактивным тестом или одобренными для лечения ЛАГ лекарственными средствами у пациентов с отрицательным вазореактивным тестом. 3. В случае неадекватного ответа на первоначальную терапию целесообразно рассматривать комбинированную терапию или трансплантацию легких.

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания. К ним относятся психосоциальная поддержка, дозированные физические нагрузки, предохранение от беременности, вакцинация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции.

Поддерживающая терапия включает антикоагулянты, диуретики, кислородотерапию и дигоксин.

Антикоагулянты показаны больным идиопатической ЛГ в связи с наличием у них факторов риска венозных тромбозов (сердечная недостаточность, малоподвижный образ жизни), а также предрасположенности к тромботическим изменениям в легочных сосудах из-за гиперкоагуляции и снижения фибринолитического потенциала. Начальная доза варфарина составляет 2,5–5 мг. Дальнейший режим дозирования устанавливают индивидуально под контролем МНО. Целевой уровень МНО при идиопатической ЛГ составляет 1,5–2,5.

В качестве альтернативы варфарину у ряда больных с идиопатической ЛГ с повышенным риском кровотечений или непереносимости лекарственного средства возможно назначение низкомолекулярных гепаринов (надропарина или эноксапарина).

Диуретики. Декомпенсированная правожелудочковая сердечная недостаточность ведет к задержке жидкости, повышению центрального венозного давления, венозному застою в печени, асциты и периферическим отекам. Клинический опыт показывает отчетливое улучшение симптоматики при использовании мочегонных у пациентов с перегрузкой жидкостью. При использовании диуретиков важно мониторировать функцию почек и биохимические показатели крови для того, чтобы избежать

гипокалиемии и преренальной недостаточности, возникающей при снижении внутрисосудистого объема крови.

Кислородотерапия. Известно, что вдыхание кислорода ведет к снижению легочного сосудистого сопротивления, однако нет рандомизированных исследований, которые бы подтверждали, что длительное использование кислорода является полезным.

Кислородотерапия в амбулаторных условиях может быть назначена в случае улучшения симптоматики и коррекции десатурации при физической нагрузке.

Дигоксин и другие сердечно-сосудистые средства. Дигоксин можно назначать для снижения частоты сердечных сокращений у пациентов с ЛАГ при развитии предсердных тахикардий.

Убедительные данные о пользе и безопасности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов рецепторов ангиотензина II, бета-блокаторов или ивабрадина у пациентов с ЛАГ отсутствуют, однако при наличии других показаний они назначаются.

Блокаторы кальциевых каналов. Выбор блокатора кальциевых каналов основан на исходной частоте сердечных сокращений пациента, с предпочтением нифедипина или амлодипина при относительной брадикардии и дилтиазема при склонности к тахикардии. Суточная доза лекарственных средств, эффективность которых была доказана, достаточно высока и составляет: 120–240 мг для нифедипина, 24–720 мг для дилтиазема и до 20 мг для амлодипина. Начинать терапию рекомендуется с низкой дозы, т. е. 30 мг медленно высвобождающегося нифедипина два раза в день или 60 мг дилтиазема 3 раза в день или 2,5 мг амлодипина один раз в день, и в дальнейшем осторожно и постепенно увеличивать дозировку до максимально переносимой. Ограничивающими факторами в повышении дозы обычно являются системная гипотензия и отеки нижних конечностей.

Антагонисты рецепторов эндотелина являются наиболее изученными и приоритетными в лечении легочной гипертензии. К ним относятся бозентан, амбризентан и мацитентан.

Бозентан существенно замедляет темпы прогрессирования заболевания, способствует улучшению клинического течения ЛГ. Показана высокая выживаемость пациентов с ЛГ, получавших бозентан. При использовании этого лекарственного средства требуется тестирование функции печени до начала лечения и в дальнейшем ежемесячно. Лечение бозентаном начинается с дозы 62,5 мг дважды в день с последующим титрованием (через 4 недели) до 125 мг два раза в день [2].

Амбризентан был изучен в пилотном исследовании и двух рандомизированных клинических исследованиях, продемонстрировавших эффективное влияние на симптоматику, физические возможности, гемодинамику и время до клинического ухудшения у пациентов с идиопатической ЛАГ и ЛАГ, ассоциированной с системными заболеваниями соединительной ткани и ВИЧ-инфекцией. Утвержденная в настоящее время доза лекарственного средства 5 мг один раз в день может быть увеличена до 10 мг один раз в день при хорошей переносимости.

Мацицентан достоверно уменьшает смертность у больных с ЛАГ, а также увеличивает переносимость физической нагрузки. Разрешен к применению в дозе 10 мг 1 раз в сутки.

Ингибиторы фосфодиэстеразы 5 типа и стимуляторы гуанилатциклазы оказывают многофакторное сосудистое действие через обмен оксида азота, антиоксидантные и антипролиферативные эффекты. Силденафил оказывает достоверное положительное влияние на физическую активность, симптомы и/или гемодинамические показатели. К применению рекомендована доза 25 мг 3 раза в день. Большинство побочных эффектов силденафила выражены в легкой степени и преимущественно связаны с вазодилатацией (головная боль, носовое кровотечение). Тадалафил повышает переносимость физической нагрузки и улучшает клинические показатели у больных с ЛАГ. Спектр побочных эффектов такой же как у силденафила. Рекомендуемая доза – 20–40 мг 1 раз в день.

Аналоги простаглицлина представлены эпопростенолом, трепростенилом и илопростом.

Эпопростенол достоверно снижает смертность при идиопатической ЛАГ. Внедрение эпопростенола позволило повысить пятилетнюю выживаемость пациентов с ЛАГ с 34 до 67 %. Лекарственная непереносимость и недостатки внутривенного введения, такие как неисправность катетера и помпы, инфицирование участков инъекций, ограничивают его использование. Оптимальная доза составляет 20–40 нг/кг/мин. Побочные эффекты могут проявляться головной болью, болью в челюсти, диареей, тошнотой, миалгией, артралгией, тромбоцитопенией. Гемодинамическая польза берапроста не выявлена. Лекарственное средство одобрено для лечения ЛАГ только в Японии и Южной Корее. Илопрост доступен для внутривенного, перорального и ингаляционного применения. Наиболее предпочтительным является ингаляционный путь в связи с простотой применения и меньшими побочными эффектами. Рекомендуемая доза составляет 2,5–5 мг/ингаляцию 6–9 раз, средняя доза 30 мг сут. Недостатком лекарственного средства являются частые ингаляции. Представители этой фармакологической группы рассматриваются как средства выбора при идиопатической ЛАГ.

Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы. Риоцигуат – первый и пока единственный стимулятор растворимой гуанилатциклазы, одобренный для лечения ЛАГ и хронической тромбоэмболической ЛГ. Комбинация риоцигуата и ингибиторов фосфодиэстеразы-5 противопоказана из-за развития гипотензии и других связанных побочных эффектов. Рекомендуемая доза лекарственного средства составляет 2,5 мг 3 раза в день.

Комбинированная терапия специфическими лекарственными средствами.

Комбинированную терапию используют в случае неэффективности монотерапии или клинического ухудшения состояния больного. Комбинированная терапия осуществляется путем одновременного назначения двух или более лекарственных средств разных классов.

Хирургические методы лечения включают баллонную предсердную септостомию и трансплантацию легких или комплекса легкие-сердце. В настоящее время баллонная предсердная септостомия рекомендуется пациентам с тяжелой ЛАГ и тяжелой недостаточностью правого желудочка на фоне неэффективности максимальной ме-

дикаментозной терапии. Предсердная септостомиа создает право-левый межпредсердный шунт, уменьшая таким образом давление наполнения правого желудочка, что ведет к улучшению функции правого желудочка и наполнения левого желудочка.

Трансплантация легких является терапией выбора для больных с конечной стадией заболевания при рефрактерности клинических симптомов на максимальной возможной терапии. При недостаточном эффекте от монотерапии больных следует рассматривать как потенциальных кандидатов на трансплантацию легких и направлять их в трансплантационный центр при дальнейшем отсутствии эффекта от максимальной комбинированной терапии.

Таким образом, лечение пациентов с ЛГ является сложной задачей и требует от врача и пациента длительного кропотливого труда.

Литература

1. Беленков, Ю. Н. Идиопатическая легочная гипертензия / Ю. Н. Беленков, Р. Г. Оганов // Кардиология: Национальное руководство. Краткое издание. – М., 2012. – Гл. 14. – С. 746–755.
2. Казаков, С. А. Легочная артериальная гипертензия: учеб.-метод. пособие / С. А. Казаков, А. М. Пристром [и др.]. – Минск: БелМАПО, 2017. – 60 с.
3. Сарыбаев, А. Ш. Диагностика и лечение легочных гипертоний: клиническое руководство / А. Ш. Сарыбаев, А. М. Марипов [и др.]. – Бишкек: НЦКИТ, 2015. – 94 с.
4. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension / L. Ma [et al.] // The New England Journal of Medicine. – 2013. – Vol. 369. – P. 351–361.
5. Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension / M. M. Hoeper [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Vol. 62. – P. D42–D50.
6. Fibrous remodeling of the pulmonary venous system in pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue diseases / P. Dorfmueller [et al.] // Human Pathology. – 2007. – Vol. 38, iss. 6. – P. 893–902.
7. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint 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: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) / N. Gali [et al.] // Eur. Heart J. – 2016. – № 37. – P. 67–119.
8. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms / F. N. Jilwan [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143. – P. 47–55.
9. Pathologic assessment of vasculopathies in pulmonary hypertension / G. G. Pietra [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2004. – Vol. 43 – P. 25s–32s.
10. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome / M. M. Hoeper [et al.] // Lancet. – 2004. – Vol. 363. – P. 1461–1468.
11. Portopulmonary hypertension: Results from a 10-year screening algorithm / M. J. Krowka [et al.] // Hepatology. – 2006. – Vol. 44. – P. 1502–1510.
12. Pulmonary veno-occlusive disease / J. Mandel [et al.] // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2000. – Vol. 162 – P. 1964–1973.

Поступила 28.02.2018 г.