

Н. В. ПОРОДЕНКО, В. В. СКИБИЦКИЙ, В. В. ЗАПЕВИНА

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*Кафедра госпитальной терапии ГБОУ ВПО КубГМУ Минздрава России,
Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4; тел. (861) 2683684. E-mail: nporodenko@mail.ru*

В работе изложены основные принципы диагностики и лечения больных с идиопатической первичной легочной гипертензией – болезнью Айэрсы. Приведен клинический пример манифестации этого заболевания, иллюстрированный эхокардиографическими изменениями в правых отделах сердца.

Ключевые слова: первичная легочная гипертензия, диагностика, эхокардиография.

N. V. PORODENKO, V. V. SKIBITSKIY, V. V. ZAPEVINA

THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PRIMARY PULMONARY HYPERTENSION:
A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

*Department of the hospital therapy state budgetary educational institution for higher professional education
«Kuban state medical university» of the Ministry of health care of the Russian Federation,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina str., 4; tel. (861) 2683684. E-mail: nporodenko@mail.ru.*

There are basic principles of diagnostics and treatment of patients with the primary pulmonary hypertension – Aersy disease. Clinical examples of this pathology, illustration of an echocardiology.

Key words: primary pulmonary hypertension, diagnosis, echocardiography.

Идиопатическая первичная легочная гипертензия (ИПЛГ) – болезнь Айэрсы – тяжелое прогрессирующее заболевание неуточненной этиологии, развивающееся в результате ограничения потока через легочное артериальное русло, что приводит к повышению легочного сосудистого сопротивления и в конечном итоге к недостаточности правого желудочка.

Общая распространенность ИПЛГ в мире составляет 1–2 случая на миллион человек, при этом женщины подвержены ее развитию почти в два раза чаще [1, 8, 9, 19]. Средний возраст пациентов с манифестацией заболевания составляет 36,4 года [3, 5, 8].

Данные об ИПЛГ появились в литературе с начала 20-го века. В 1901 г. А. Айэрса описал больного с выраженным цианозом, гипертрофией правого желудочка и хроническим бронхитом. Семейная форма заболевания впервые была описана в сообщении Clarke и соавт. в 1927 г. [6, 8], которые установили сходную клинику и морфологические изменения в аутопсийном материале у двух сестер 5- и 8-летнего возраста. Термин «первичная легочная гипертензия» был впервые при-

менен в 1951 г. Dresdale в отношении выявленной одновременно у матери и сына ИПЛГ. Анализы больших семей с легочной гипертензией обнаружили аутосомно-доминантный тип наследования с расчетной пенетрантностью 10–20% и генетическим ожиданием начала заболевания в наиболее раннем возрасте у последующих поколений.

В настоящее время установлен ген BMPR2, локализованный в локусе 2q33 второй хромосомы, регулирующий рост и пролиферацию эндотелиальных клеток. Он отвечает за развитие семейной первичной легочной гипертензии [3, 4, 6]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Развитие ИПЛГ может быть обусловлено воздействием целого ряда предрасполагающих факторов. В частности, одним из первых европейские ученые в 1967 г. обнаружили влияние на развитие гипертензии препарата «аминорекс фумарат», прием которого для снижения аппетита привел к возникновению эпидемии легочной гипертензии в Швейцарии, Германии и Австрии. К другим возможным факторам относятся комбинация фенфлурамина и фентермина в США, применение в

пищу токсического рапсового масла в Испании. Из заболеваний, предрасполагающих к развитию легочной гипертензии, можно выделить ВИЧ-инфекцию, цирроз печени с портальной гипертензией, коллагеновые васкулярные заболевания [8].

В патогенезе ИПЛГ большую роль играют эндотелиальная дисфункция, при которой нарушается баланс в системе «вазодилатация – вазоконстрикция», редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности стенок легочных сосудов и облитерация их просвета, в первую очередь дистальных легочных артерий, в которых развиваются тромбоз, пролиферация, фиброзирование гладкомышечных клеток, местные воспалительные реакции, сопровождающиеся повышением уровней провоспалительных цитокинов, а в тромбоцитах – нарушением метаболизма серотонина [3, 8]. Немаловажная роль принадлежит и повышенной экспрессии ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), участвующего в выработке ангиотензина II и развитии поражений интимы, способствуя прогрессированию процессов сосудистого ремоделирования. Однако окончательно роль АПФ в патогенезе легочной гипертензии до сих пор не определена [8]. Другим фактором, влияющим на патогенез гипертензии, является развитие местного тромбоза мелких легочных артерий. В результате генных изменений усиливается тенденция к тромбообразованию.

Диагностика ИПЛГ представляет определенные трудности, так как симптомы и жалобы носят неспецифический характер и нередко могут напоминать врожденный порок сердца. В большинстве случаев клинические проявления у пациентов развиваются после формирования необратимых изменений в сосудах легких [5]. Отмечаются слабость, усталость, одышка, кровохарканье, ангинозная боль в области сердца, головокружение, абдоминальный дискомфорт. При объективном исследовании определяются пульсация слева от грудины в четвертом межреберье, увеличение правого желудочка (при значительной гипертрофии и/или дилатации). Аускультация сердца обнаруживает усиление второго тона во втором межреберье слева, пансистолический шум в случае трикуспидальной недостаточности, шум Грехема–Стилла. Развитие и прогрессирование правожелудочковой недостаточности сопровождаются пульсацией шейных вен, гепатомегалией, периферическими отеками, асцитом.

Рекомендуемый объем лабораторной диагностики: общий анализ крови, мочи; биохимическое исследование (оценка функционального состояния печени и почек, содержания белка), уровень гормонов щитовидной железы, тесты на ВИЧ, волчаночный антикоагулянт, исследование на тромбофилию, коагулограмма и др. Факторами неблагоприятного прогноза являются повышение

уровней тропонина Т, мозгового натрийуретического пептида, норадреналина, эндотелина-1 [3].

При анализе газового состава крови и исследовании функции внешнего дыхания регистрируется уменьшение диффузионной способности монооксида углерода (40–80% от нормального значения), снижение paO_2 , $paCO_2$. При тяжелом течении ИПЛГ уменьшение легочных объемов и скоростных показателей вентиляционной функции, гипоксемия наблюдаются уже на ранних стадиях заболевания.

Электрокардиографически, как правило, отмечают признаки гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, нарушения сердечного ритма. Рентгенографически выявляются повышение прозрачности легочных полей на периферии вследствие обеднения легочного рисунка, выбухание ствола и левой ветви легочной артерии, формирующих II дугу по левому контуру сердца (прямая проекция), расширение корней легких, увеличение правых отделов сердца. Трансторакальной эхокардиографией устанавливается наличие гипертрофии и дилатации правых отделов сердца, увеличение толщины передней стенки правого желудочка, изменение характера движения межжелудочковой перегородки (парадоксальное смещение в систолу в сторону правого желудочка) [1, 7, 10]. Среднее давление в легочной артерии рассчитывается по степени выраженности трикуспидальной регургитации. Недостаточность трикуспидального клапана характерна для большинства пациентов с легочной гипертензией (74%) [3]. Легочную гипертензию диагностируют в случае повышения среднего давления в легочной артерии ≥ 25 мм рт. ст. в покое и/или более 30 мм рт. ст. при физической нагрузке.

При легочной гипертензии, обусловленной тромбоэмболией легочной артерии, наиболее информативным методом исследования является вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия, при которой определяются дефекты перфузии в долевых и сегментарных зонах без нарушений легочной вентиляции. Методом компьютерной томографии высокого разрешения с контрастированием сосудов легких оценивается состояние сосудов, сердца и легочных полей, выявляются признаки нарушения легочного кровообращения. Для верификации диагноза ИПЛГ также применяется магнитно-резонансная томография.

Оценить степень тяжести ИПЛГ и прогнозировать эффективность медикаментозной терапии позволяют катетеризация правых отделов сердца и острые тесты на вазореактивность.

Для характеристики тяжести ИПЛГ используется функциональная классификация ВОЗ – модифицированный вариант классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), предложенной для пациентов с сердечной недостаточностью

[1], которая предусматривает выделение четырех функциональных классов (ФК):

без ограничения физической активности – обычная физическая активность не вызывает появления одышки, слабости, боли в груди, головокружения;

некоторое снижение физической активности – в покое пациенты ощущают себя комфортно, однако обычная физическая активность сопровождается появлением одышки, слабости, боли в груди, головокружения;

выраженное ограничение физической активности – небольшая физическая активность вызывает появление одышки, слабости, боли в груди, головокружения;

неспособность выполнять любую физическую нагрузку – жалобы присутствуют даже в покое, дискомфорт возрастает при минимальной нагрузке.

Назначение лекарственной терапии имеет определенные трудности, поскольку доказывающие эффективность и безопасность медикаментозных препаратов контролируемые исследования немногочисленны.

Препаратами первого ряда в лечении легочной гипертензии считаются блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) (уровень доказательности I-C при ФК I–III). По данным S. Rich et al. (1992), хороший ответ на терапию блокаторами кальциевых каналов обеспечивает пациентам пятилетнюю выживаемость в 95% случаев [11]. При положительном результате острого теста на вазореактивность назначают дилтиазем, дигидропиридиновые БМКК (амлодипин, исрадипин); выбор препарата определяется исходной частотой сердечных сокращений. Достаточно высокий уровень доказательности применения поддерживающей терапии имеют: оксигенотерапия – I-C, диуретики – I-C, оральные антикоагулянты – II-C, гликозиды при фибрилляции предсердий [10]. Начало терапии с назначением простагландинов (эпопростенолол, илопрост, трепростинил, берапрост), способствующих развитию вазодилатации, антиагрегационного и антипролиферативного эффектов, проводят в случае получения отрицательного ответа на острое введение вазодилататора [12,13]. Антагонисты рецепторов эндотелина (амбрисентан, босентан, ситаксентан) участвуют в экспрессии в легких эндотелина-1, вызывающего вазоконстрикторный и митогенный эффекты. Назначение препаратов этой группы в течение длительного времени может снижать функциональный класс, улучшать толерантность к физической нагрузке. Повышение уровня печеночных ферментов, анемия, задержка жидкости ограничивают назначение антагонистов рецепторов эндотелина [5].

При неэффективности стандартной медикаментозной терапии применяются оксид азота (ингаляционно в течение 2–3 недель) и ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (силденафил, тадалафил). Применение ингибиторов фосфодиэстеразы типа 5 снижает легочное сосудистое сопротивление, улучшает гемодинамику и переносимость физической нагрузки [10].

Алгоритм назначения медикаментозной терапии в зависимости от функционального класса ИПЛГ подразумевает проведение острых фармакологических проб на вазореактивность всем больным [1].

Для пациентов ЛГ с I и II ФК рекомендуется стандартная терапия антикоагулянтами, сердечными гликозидами, диуретиками, кислородотерапия, при положительной острой фармакологической пробе – БМКК. У этих больных возможно использование курсовой терапии простагландином E₁ или ингаляционным оксидом азота. Вопрос о целесообразности назначения силденафила или бозентана остается открытым из-за отсутствия специально запланированных исследований у пациентов ЛГ с I и II ФК. Больные с отрицательной пробой при I–II ФК должны продолжать медикаментозную терапию под тщательным динамическим контролем.

Пациентам с III ФК, отрицательной или положительной острой фармакологической пробой показаны курсовое лечение простагландином E₁ или ингаляционным оксидом азота, назначение бозентана или силденафила. В настоящее время силденафил является препаратом выбора для лечения больных ИПЛГ при неэффективности других лекарственных препаратов [9].

При IV ФК рекомендуется назначение простаноидов или бозентана, а также их комбинации пациентам, назначение которым препарата первого или второго выбора не позволяет добиться положительной динамики.

Хирургические методы лечения включают баллонную предсердную септостомию и трансплантацию легких или комплекса «легкие – сердце» и показаны при рефрактерной к медикаментозному лечению ИПЛГ [1, 2, 8].

Прогноз при легочной гипертензии неблагоприятный. В среднем около 15% пациентов, получающих современную терапию, погибают в течение года [1, 9, 10].

Первичной легочной гипертензией чаще страдают молодые женщины. Беременность, случившаяся на фоне этого заболевания, как правило, протекает тяжело и может закончиться серьезными нарушениями. Поэтому чаще не рекомендуют ее планирование. В этой связи представляется интересным приведенный ниже клинический случай манифестирования болезни Айерсы.

Больная Ш., 26 лет, жительница Краснодарского края, поступила в кардиологическое отделение № 1 МБУЗ КГК БСМП с жалобами на умеренное чувство нехватки воздуха, возникающее при незначительной физической нагрузке, малопродуктивный кашель, отеки нижних конечностей, нижней части живота, поясницы.

Анамнез болезни: одышка при физической нагрузке появилась у больной около 1,5 года назад. Полгода назад стала отмечать появление отеков стоп, голеней с тенденцией к быстрому распространению (вплоть до живота и поясницы), через неделю присоединился кашель.

Анамнез жизни: с детства страдала частыми простудными заболеваниями. Беременностей 2, закончившихся самостоятельными родами и рождением здоровых детей. Во время беременности, со слов пациентки, активных жалоб не было, но врач выявлял шум в сердце. Мать и отец пациентки умерли рано. Со слов родственницы, мать умерла в возрасте 30 лет от болезни легких, предположительно от рака.

На момент поступления при объективном исследовании выявлены бледность кожных покровов, выраженный цианоз носогубного треугольника, мелкопузырчатые хрипы в заднебазальных отделах обоих легких. Частота дыхания 24 в 1 мин. Перкуторные границы сердца расширены вправо, увеличена ширина сосудистого пучка. Аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичны, акцент II тона на легочной артерии, выраженный систолический шум в точке проекции трикуспидального клапана. Частота сердечных сокращений 92 удара в 1 мин. Артериальное давление 110/60 мм рт. ст. Живот при пальпации безболезненный, увеличенный в объеме за счет асцита. Печень на 0,5 см выступает из-под края реберной дуги. Симптом поколачивания билатерально отрицательный. Выраженные периферические отеки нижних конечностей (стоп, голеней, бедер), нижней части живота и поясницы.

Результаты лабораторно-инструментального исследования: общий и биохимический анализы крови, коагулограмма и анализ мочи – без патологии. На ЭКГ – отклонение электрической оси вправо, гипертрофия правых отделов сердца с перегрузкой. Ультразвуковым исследованием органов желудочно-кишечного тракта и почек выявлены признаки гидроперитонеума.

Эхокардиографическое исследование сердца показало:

- размеры левого желудочка, левого предсердия не изменены;
- правый желудочек расширен – 53 мм (N до 28 мм), толщина стенки 12–13 мм;
- правое предсердие расширено – 60x51 мм (N до 40x49 мм);
- фракция выброса 55% (норма);
- глобальная сократимость миокарда не нарушена;
- трикуспидальная регургитация ++++;
- диастолическая дисфункция левого желудочка;

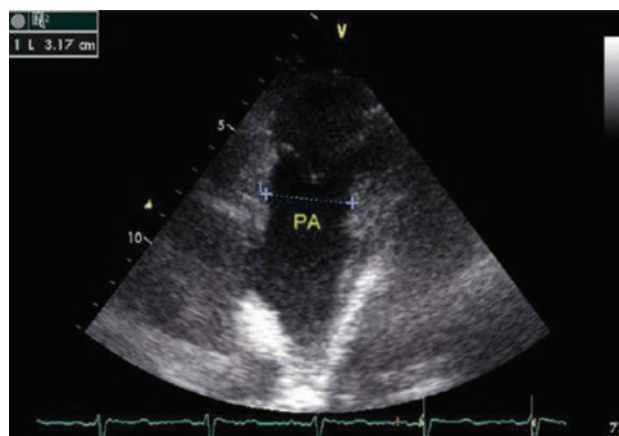
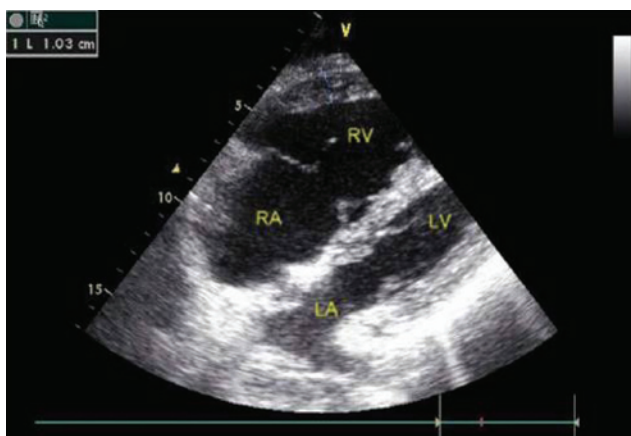
- давление в легочной артерии 120 мм рт. ст.;
- свободная жидкость в полости перикарда.

Результаты ультразвукового исследования сердца представлены на рисунке.

Для дифференциальной диагностики с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) была выполнена компьютерная томография органов грудной полости с контрастированием (данных о ТЭЛА не получено, кардиомегалия, гидроперикард), исследован Д-димер (результат отрицательный).

Исследованием функции внешнего дыхания выявлено легкое нарушение вентилиционной способности по рестриктивному типу.

Установлен диагноз: идиопатическая первичная (вероятно, семейная) легочная гипертензия (болезнь Айерса). Декомпенсированное хроническое легочное сердце (дыхательная недостаточность III ст.; хроническая сердечная недостаточность III ст., IV функционального класса



На эхокардиограммах определяются значительное расширение правого желудочка и правого предсердия, толщины стенки правого желудочка, небольшой левый желудочек, расширение легочной артерии, гидроперикард

(НУНА), с приступами ОЛЖН, асцит, гидроперикард, гидроперитонеум). Легочная гипертензия (давление в легочной артерии 120 мм рт. ст.).

Назначенное лечение: варфарин 2,5 мг (под контролем МНО), спиронолактон 50 мг, торасемид 10 мг, амлодипин 2,5 мг.

Для дальнейшего обследования (катетеризация полостей сердца) и выбора дальнейшей тактики лечения (назначение простаноидов, решение вопроса о пересадке комплекса «сердце – легкие») больную перевели в центр грудной хирургии (ЦГХ). Катетеризация в ЦГХ не была выполнена ввиду высокой легочной гипертензии. Пациентке назначили препарат «силденафил», поставили в очередь на трансплантацию органо-комплекса «сердце – легкие».

Через 11 месяцев больная после первой госпитализации доставлена бригадой «Скорой помощи» в кардиореанимационный блок в крайне тяжелом состоянии. Ввиду выраженной сердечно-легочной недостаточности пациентку сразу перевели на искусственную вентиляцию легких. Через 2 часа женщина скончалась в результате остановки сердечной деятельности. К сожалению, верифицировать заболевание морфологическими данными не представилось возможным, поскольку родственники отказались от патолого-анатомического исследования.

Таким образом, приведенный клинический случай иллюстрирует классический пример поздней диагностики ИПЛГ у молодой женщины, благополучно родившей 2 детей, в далеко зашедшей стадии заболевания. Можно говорить о недостаточном обследовании больной, подтверждением чего является тот факт, что при выявлении во время беременности шума в сердца ей не был назначен и проведен полный курс обследования и лечения.

ИПЛГ на современном этапе развития медицины является сложно диагностируемым и тяжелым заболеванием, которое имеет неблагоприятный исход. Описание современного состояния проблемы диагностики и лечения этой болезни с приведением клинического примера из практики, по нашему мнению, восполнит знания врачей о патологии данного вида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Российские рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. ВНОК 2007 г.

2. Бачинская Е. Н. Ведение больных с легочной гипертензией // Кафедра кардиологии и общей терапии УНЦ МЦ УД Президента РФ. <http://www.rusmedserv.com/cardio/gip.htm>. – 29.06.01. – С. 6–9.

3. Трисветова Е. Л. Диагностика и лечение легочной гипертензии // Медицинские новости. – 2009. – № 15. – С. 13–18.

4. Коноплева Л. Ф. Легочная гипертензия // Лікування та діагностика. – 2001. – № 4. – С. 29–36.

5. Чазова И. Е., Мартынюк Т. Идиопатическая (первичная) легочная гипертензия // Респираторная медицина. Руководство / Под редакцией акад. РАМН А. Г. Чучалина. – 2007. – Том 2. – С. 133–144.

6. Сенаторова А. С., Гончарь М. А., Бойченко А. Д., Страшок А. И. Первичная легочная гипертензия у детей // Здоровье ребенка. – 2007. – № 2. – С. 166–170.

7. Абдуллаев Р. Я., Никонов В. В. Ультразвуковое исследование при диагностике легочной гипертензии и способ определения ее тяжести // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 2. – С. 77–79.

8. James R. Runo, James E. Loyd primary pulmonary hypertension // The lancet. – 2003. – Vol. 361. Is. 9368. – P. 1533–1544.

9. McLaughlin V. V., Archer S. L., Badesch D. B. et al. ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. A report of the american college of cardiology foundation task force on expert consensus documents and the american heart association. Developed in collaboration with the american college of chest physicians, american thoracic society, inc., and the pulmonary hypertension association // Circulation. – 2009. – № 119 (16). – P. 2250–94; J. am. coll. cardiol. – 2009. – № 53 (17). – P. 1573–1619.

10. Galie N., Hoeper M. M., Humbert M. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the european society of cardiology (ESC) and the european respiratory society (ERS), endorsed by the International society of heart and lung transplantation (ISHLT) // Eur. heart. j. – 2009. Aug. 27.

11. Rich S. et al. The effects of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension // N. engl. j. med. – 1992. – № 327. – P. 76–81.

12. Badesch D. B., Abman S. H., Simonneau G. et al. Medical therapy for pulmonary arterial hypertension: updated ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2007. – № 131 (6). – P. 1917–1928.

13. Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension // J. am. coll. cardiol. – 2004. – № 43 (12 Suppl S). – P. 5.

Поступила 30.04.2014