

А.Н. Халматов, И.С. Сабиров,  
Ж.А. Мамасаидов, С.М. Шахнабиева,  
К.А. Джайлобаева, И.Т. Муркамилов

**ВОПРОСЫ  
ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
И ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА  
В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ**

Бишкек – 2021

УДК 616.12 – 008.331.1(075.8)

ББК

В

**Рецензенты:**

*А.Г. Полупанов*, д-р мед. наук,  
проф. КРСУ им. Б.Н. Ельцина,  
*Т.З. Кудайбердиев*, д-р мед. наук,  
директор НИИХСиТО

**Составители:**

*Халматов А.Н., Сабиров И.С., Мамасаидов Ж.А.,  
Шахнабиева С.М., Джайлобаева К.А., Муркамилов И.Т.*

ВОПРОСЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ / сост.: Халматов А.Н., Сабиров И.С., Мамасаидов Ж.А., Шахнабиева С.М., Джайлобаева К.А., Муркамилов И.Т. Бишкек: Изд-во, 2021. – 100 с.

В учебном пособии рассматриваются проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения легочной артериальной гипертонии и легочного сердца, в том числе и высокогорной, с учетом особенностей работы врача амбулаторной практики. Уделяется большое внимание вопросам формирования легочной гипертонии и легочного сердца, процессу обследования пациентов с дисфункцией миокарда и их лечению.

Предназначено для преподавателей, студентов медицинских факультетов, клинических ординаторов, аспирантов и семейных врачей.

Все права защищены. Никакая часть этой книги не может быть воспроизведена в любой форме или любыми средствами без письменного разрешения автора.

© ГОУ ВПО КРСУ им. Б.Н. Ельцина, 2021

© Авторский коллектив, 2021

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

Список сокращений.....	5
Введение .....	6
История изучения вопросов легочной гипертонии и легочного сердца.....	7
Определение «легочной гипертонии» .....	10
Классификация легочной гипертонии .....	12
Механизмы гипоксической легочной вазоконстрикции и развития легочного сердца. ....	16
Определение и классификация легочного сердца.....	24
Клиническая картина больных хроническим легочным сердцем.....	27
Обследование больных с легочной гипертонией и легочным сердцем .....	33
Принципы лечения легочной гипертонии и легочного сердца .....	43
Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией и коронавирусной инфекции .....	75
Врачебно-трудовая экспертиза больных с легочной гипертонией и легочным сердцем .....	89
Диспансеризация больных с хроническим легочным сердцем .....	90
Прогноз больных с хроническим легочным сердцем .....	91
Заключение.....	92
Указатель литературы.....	94

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	– максимальная скорость позднего диастолического наполнения	ОЛСС	– общее легочное сосудистое сопротивление
АПФ	– ангиотензин превращающий фермент	ОФВ1	– объем форсированного выдоха за 1 секунду
АТ II	– ангиотензин II	ПЖ	– правый желудочек
ВЗ	– время замедления максимальной скорости раннего диастолического наполнения	ПЗРПЖ	– переднезадний размер правого желудочка
ВИР	– время изоволюмического расслабления	ПСПЖ	– передняя стенка правого желудочка
ВИС	– время изоволюмического сокращения	РаО <sub>2</sub>	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
ВЛГ	– высотная легочная гипертония	РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
ГГС	– гипоксическая газовая смесь	СИ	– сердечный индекс
ДДЛА	– диастолическое давление в легочной артерии	СВ	– сердечный выброс
ДФ	– диастолическая функция	ТПСПЖ	– толщина передней стенки правого желудочка во время диастолы
Е	– максимальная скорость раннего диастолического наполнения	УО	– ударный объем
ИАПФ	– ингибитор ангиотензинпревращающего фермента	ФВ	– фракция выброса
ИПЖ	– индекс правого желудочка	ФПН	– вклад правого предсердия в диастолическое наполнение
КДО	– конечный диастолический объем	ФПН	– фракция наполнения в предсердную систолу
КСО	– конечный систолический объем	ХВЛС	– хроническое высокогорное легочное сердце
ЛАГ	– легочная артериальная гипертония	ХЛС	– хроническое легочное сердце
ЛАД	– легочное артериальное давление	ХОЗЛ	– хронические обструктивные заболевания легких
ЛАДср	– среднее легочное артериальное давление	ЧСС	– число сердечных сокращений
ЛЖ	– левый желудочек	ЭРФ	– эндотелиальный релаксирующий фактор
ЛСС	– легочное сосудистое сопротивление	NO	– оксид азота
МЖП	– межжелудочковая перегородка	SaO <sub>2</sub>	– насыщение крови кислородом
МКК	– малый круг кровообращения		

## ВВЕДЕНИЕ

Современная медицина требует от врачей разных специальностей умения грамотно применять основы доказательной медицины в диагностике и лечении больных, в том числе с легочной гипертонией и легочным сердцем. Наиболее слабым звеном современного здравоохранения является поликлиническая медицина. Вместе с тем, именно она способна влиять на состояние здоровья населения.

Обучаясь исключительно на стационарных больных, выпускник может стать совершенно беспомощным в амбулаторных условиях. Навыки быстрого общения с больным, умение за ограниченный период времени провести диагностический поиск, наметить дальнейший план ведения и лечения больного с легочной гипертонией и легочным сердцем, решить вопрос о его трудоспособности и т.д. абсолютно отсутствуют у современного молодого специалиста.

Легочная артериальная гипертония и недостаточность кровообращения при хроническом легочном сердце служат основной причиной ранней инвалидизации и смертности больных с хронической бронхолегочной патологией. Развитие легочной гипертонии и легочного сердца составляют 30% летальности от недостаточности кровообращения.

В связи с этим своевременное выявление признаков легочной гипертонии и легочного сердца чрезвычайно важно для оценки состояния больного и выбора адекватной терапии, что зависит, несомненно, от врача амбулаторной практики.

Анализ публикаций по данной теме, освоение современных подходов в диагностике и лечении легочной артериальной гипертонии и легочного сердца позволило обобщить материал, в том числе и собственный, и представить его в виде монографии.

Данный труд может оказаться полезным в обучении и практической деятельности преподавателей, студентов медицинских факультетов, клинических ординаторов, аспирантов и практических врачей, в том числе и амбулаторной практики.

## ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ВОПРОСОВ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Вопросы изучения малого круга кровообращения и его значения в общей гемодинамике, изменения легочного кровообращения при гипоксических состояниях имеют глубокие исторические корни. Первое описание малого круга кровообращения в Европе принято связывать с именем испанского врача и ученого Мигеля Сервета. Отрицая наличие пор в межжелудочковой перегородке, он еще в 1553 году указывал, что в легких кровь насыщается воздухом и поэтому в легочных венах она имеет алую окраску. В дальнейшем Мигель Сервета был сожжен инквизиторами на костре вместе со своими трудами. Однако память об этом ученом жива и благодарными потомками в Женеве установлен памятник. Однако следует помнить, что сведения о малом круге кровообращения были известны еще в XIII веке. Так, арабский врач и общественный деятель Ибн-ан Нафис в комментариях к знаменитым канонам Абу-Али Ибн-Сины четко указал на наличие малого круга, считая, что кровь из правого желудочка сердца попадает в левый, совершая путь через легочные сосуды, где насыщается воздухом. Наиболее полное представление о значении малого круга кровообращения в общей гемодинамике человеческого организма дал Уильям Гарвей в 1628 г. Именно труды этих великих исследователей явились основой для дальнейшего изучения вопросов легочной гипертонии и легочного сердца.

Касаясь изучения легочной гипертонии и легочного сердца в советской кардиологии, вызывает восхищение проникательность профессора, блестящего диагноста, проблемно мыслящего ученого, прекрасного лектора и незаурядной личности Плетнева Д.Д., который еще в 1936 году, когда не было надежных клинических методов исследования легочной

гемодинамики, выделил термин “**кардиопульмональный синдром**” – синоним комплекса легочных и сердечно-сосудистых нарушений, которые позже стали обозначать термином “легочное сердце”.

В дальнейшем неоценимый вклад в изучение легочной гипертонии и легочного сердца внесли такие великие советские ученые как Б.Е. Вотчал, А.Г. Дембо, Н.М. Мухарьямов, Ю.Н. Штейнгардт.

Среди основных проблем физиологии и патофизиологии человека и животных, физиологии труда и спорта вопрос адаптации к гипоксической гипоксии, ввиду его чрезвычайно высокой практической значимости, занимает особое место. Большие контингенты людей определенное время проживают в условиях высокогорья, отправляясь туда в экспедиции, на спортивные соревнования или в качестве туристов. В связи с этим изучение адаптации к высокогорью является актуальной проблемой. И одной из первых решать эту задачу взялась кафедра факультетской терапии, возглавляемая профессором М.Е. Вольским. В 1947 г. была организована высокогорная экспедиция в г.Нарын под руководством замечательного клинициста, доцента кафедры факультетской терапии М.П. Редлиха. В той экспедиции участвовал будучи студентом и М.М. Миррахимов, в последующем ставший основателем школы высокогорной кардиологии, которая внесла большой вклад в изучение основных закономерностей адаптации живого к климатоэкологическим условиям Тянь-Шаня и Памира. Видный ученый, клиницист-физиолог, академик Миррахимов М.М., впервые в 1971 году описал **высотную легочную артериальную гипертонию** как самостоятельную нозологическую единицу именуемая в настоящее время как *болезнь Миррахимова*. Кроме того, следует помнить о физиологических работах Авазбакиева М.Ф., Филатова Л.Г., Слонима А.Д., Турусбекова Б., Агаджаняна Н.А., Сиротинина Н.Н., Тилиса А.Ю., Даниярова С.Б., Зарифьяна А.Г., в которых нашли отражение важные сведения о механизмах адаптации к высоко-

горной гипоксии, особенностях течения некоторых убикивтарных заболеваний в условиях высокогорья.

Одна из основных причин значительного увеличения интереса к высокогорной медицине и физиологии – это увеличение возможностей столкновения с различными медицинскими проблемами, возникающими у людей при подъеме в горы для расширения своей деятельности в ранее недоступных горных регионах. При попадании в условия высокогорья (выше 3000 м над уровнем моря) большинство людей испытывают на себе воздействие высокогорной гипоксии. Гипоксия абитуриентов высокогорья приводит к различным физиологическим сдвигам в функционировании органов и систем органов, мобилизации всех резервов организма, направленных на улучшение снабжения их кислородом, причем выраженность эффектов гипоксии варьирует в широких пределах у разных людей. К тому же, у неакклиматизированных людей эти физиологические сдвиги могут переходить в патологические состояния и вызывать развитие различных форм горной болезни (острая горная болезнь, периферические отеки, кровоизлияние в сетчатку, высокогорный отек легких, высокогорный отек головного мозга, высокогорная легочная гипертония, подострая и хроническая горная болезнь).

В условиях высотной гипоксии легочный сосудистый резервуар находится под влиянием ряда факторов, оказывающих на него не всегда одинаковое влияние. Если альвеолярная гипоксия рефлекторно суживает и повышает сосудистую резистентность прекапилляров, то гипервентиляция и снижение внутриальвеолярного давления могут способствовать расширению капилляров и раскрытию резервных капилляров. Нарастание минутного объема кровообращения и массы циркулирующей крови могут не только увеличивать внутригрудной объем крови, но при наличии спазмов легочных сосудов поддерживать легочную гипертонию, чему способствует также повышенная вязкость крови. Описанные Миррахимовым М.М. патофизиологические механизмы высотной легочной

гипертонии имеют решающее значение в понимании возникновения легочное гипертонии при пребывании в условиях высокогорной гипоксии.

### **ОПРЕДЕЛЕНИЕ «ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ»**

В настоящее время под *легочной гипертонией* понимают патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит повышение сопротивления в сосудистом русле легких или значительное увеличение объема кровотока с возрастанием давления в легочной артерии и перегрузкой правых отделов сердца.

После 1-го симпозиума Всемирной организации здравоохранения по легочной гипертонии, который состоялся в 1973 году в Женеве каждый студент-медик во всем мире узнал или, по крайней мере, должен был узнать, что легочная гипертония (ЛГ) определяется средним давлением в легочной артерии  $\geq 25$  мм рт.ст. в покое (в самом деле, оригинальный отсечка была  $> 25$  мм рт.ст. На 6-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертонии (ЛГ) было предложено снизить порог среднего легочного артериального давления, используемый для определения РН, с  $\geq 25$  мм рт. ст. до  $> 20$  мм рт. ст. Обоснование этого изменения состоит в том, что порог  $\geq 25$  мм рт. ст. является произвольным, консервативно выбран для предотвращения гипердиагностики и избыточного лечения, тогда как пересмотренный порог основан на научных данных. Для определения всех форм прекапиллярной ЛГ было также предложено включение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС)  $\geq 3$  единиц Вуд, делая больший акцент на повышенном ЛСС для выявления легочного сосудистого заболевания.

Основное влияние нового определения ЛГ на ведение пациентов будет заключаться в более раннем выявлении ЛГ. Если пациенты с аномальным повышением средним легочным артериальным давлением, ( $> 20$  мм рт. ст.) выявляются, когда они имеют среднее легочное артериальное дав-

ление, в диапазоне 21–24 мм рт. рекомендованное лечение можно начинать при появлении клинических показаний. Накапливаются данные о том, что аномальный уровень среднего легочного артериального давления, который повышен, но ниже 25 мм рт.ст., связан с повышенным риском заболеваемости, смертности и прогрессирования до симптоматической ЛГ 9-11 по сравнению с нормальным средним легочным артериальным давлением,

Этот порог следует рассматривать как биомаркер аномального состояния малого круга кровообращения (т.е. ЛГ), а не использовать для характеристики заболевания. Показатель среднего легочного артериального давления  $> 20$  мм рт. при пересмотренном определении ЛГ включает легочное сосудистое сопротивление в диагностику всех форм прекапиллярной ЛГ, а не только ЛАГ в соответствии с предыдущим определением, и, таким образом, подчеркивает важность ЛСС для выявления легочных сосудистых заболеваний.

Что касается ведения пациентов, мы ожидаем, что основное влияние обновленного определения ЛГ будет заключаться в том, чтобы позволить идентифицировать ЛГ на более ранних стадиях заболевания, особенно у пациентов с риском ЛГ, которые уже находятся под пристальным наблюдением в программах скрининга, например, у пациентов с генетическими мутациями, вызывающими ЛАГ. Если ЛГ выявляется на ранней стадии, за пациентами можно внимательно наблюдать, чтобы рекомендованное лечение можно было начать сразу после появления клинических показаний.

В зависимости от уровня сопротивления кровотоку в малом круге кровообращения различают прекапиллярную и посткапиллярную ЛГ. Так, приобретенные пороки левых отделов сердца, ишемическая болезнь сердца, системная артериальная гипертония, миокардиты осложняются посткапиллярной ЛГ. Основной причиной ее развития является левопредсердная или левожелудочковая недостаточность, приводящие к повышению давления в легочных венах. Прекапиллярная ЛГ

возникает при болезнях легких и бронхов, рецидивирующей тромбоэмболии в системе легочной артерии, диффузных заболеваниях соединительной ткани, высокогорной болезни, гиповентиляции различного генеза.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ

ЛГ – сложное заболевание множественной этиологии. В 1998 г. комитет экспертов ВОЗ в зависимости от первопричины и механизма, определяющего формирование той или иной формы ЛГ предложил классификацию ЛГ, которая позволяет делить пациентов с ЛГ на 5 групп. Эта система классификации предназначена для помощи в организации диагностической оценки и прямого лечения.

Легочная гипертензия:

Группа 1: легочная артериальная гипертензия (ЛАГ).

Группа 1 включает ЛГ, связанную с сужением мелких кровеносных сосудов в легких. Это называется ЛАГ и включает случаи, в которых основная причина сужения неизвестна (идиопатическая ЛАГ).

В группе 1 есть несколько других подгрупп, в том числе:

Семейная или наследственная ЛАГ

ПАУ, вызванные определенными препаратами или токсинами

ЛАГ, ассоциированная с другими состояниями, такими как заболевания соединительной ткани, такие как склеродермия или волчанка, врожденные проблемы с сердцем, хронические заболевания печени и некоторые инфекции, включая ВИЧ и шистосомоз, паразитарное заболевание.

Группа 1 также может быть вызвана редкими заболеваниями крови, такими как легочная или гемангиоматоз. Тип ЛГ, присутствующий у младенцев, называется новорожденного.

Группа 2: ЛГ вследствие левостороннего порока сердца.

Группа 2 относится к ЛГ из-за болезни левых отделов сердца, также известной как посткапиллярная ЛГ. Долгосрочные проблемы с левой стороной сердца могут привести к изменениям в легочных артериях и вызвать ЛГ. Это может включать:

Систолическая дисфункция левого желудочка, при которой сердце не может эффективно перекачивать кровь

Диастолическая дисфункция левого желудочка, когда сердце не может должным образом расслабиться, чтобы позволить достаточному количеству крови поступать в него

Заболевание клапанов, когда клапаны левой части сердца не работают должным образом, что снижает кровоток или позволяет крови течь в обратном направлении.

Группа 3: ЛГ вследствие заболевания легких или хронической гипоксии.

Группа 3 включает ЛГ, возникшую в результате заболеваний легких или недостатка кислорода в организме (гипоксия).

Хроническая гипоксия может стимулировать более широкое сужение кровеносных сосудов легких. Это затрудняет прохождение крови через легкие, повышая кровяное давление и подвергая сердце повышенной нагрузке, чтобы перекачивать кровь через легкие.

Хроническая гипоксия также может вызвать воспаление, которое повреждает кровеносные сосуды. Это может привести к образованию рубцов, которые сужают и укрепляют кровеносные сосуды и вызывают дальнейшее повышение артериального давления.

Причины легочной гипоксической гипертензии включают различные заболевания легких, такие как хроническая обструктивная болезнь легких и легких.

Нарушение дыхания во сне, группа заболеваний, влияющих на дыхание во время сна, например, обструктивное (СОАС), также включены в эту группу. Другие причины

включают многократное пребывание на большой высоте, аномалии развития легких и нарушения альвеолярной гиповентиляции (отмеченные накоплением углекислого газа и снижением содержания кислорода в крошечных воздушных мешочках легких).

#### Группа 4: ЛГ из-за хронических тромбозов легочной артерии

Группа 4 относится к ЛГ, вызванной сгустками крови, закупоривающими легочные артерии. Сгустки – это реакция организма на кровотечение и травмы, но они могут возникать без видимой причины.

Легочная эмболия возникает, когда сгустки крови попадают в легкие от ног или других частей тела; эти сгустки могут блокировать легочные артерии. Эту группу также можно назвать хронической тромбоэмболической ЛГ (ХТЭЛГ).

#### Группа 5: ЛГ, вызванная другими состояниями здоровья

Группа 5 включает причины ЛГ, которые не попадают ни в одну из четырех других групп. Их можно разделить на четыре категории:

Заболевания крови, такие как некоторые типы анемии и хронические миелопролиферативные заболевания (заболевания костного мозга, при которых вырабатывается избыточное количество клеток крови)

Системные расстройства, такие как саркоидоз – состояние, характеризующееся воспалением в различных органах, таких как легкие и лимфатические узлы; васкулит или воспаление кровеносных сосудов; нейрофиброматоз, вызывающий рост опухоли на нервной ткани; и легочный гистиоцитоз из клеток Лангерганса, редкое заболевание, которое прогрессирует до рубцевания легких.

Нарушения обмена веществ, такие как болезни накопления гликогена, которые включают болезнь Гоше (при которой жировые молекулы накапливаются в клетках и определенных органах) и заболевание щитовидной железы.

Другие состояния, такие как терминальная стадия почечной (почечной) болезни или опухоли, закупоривающие легочные артерии.

**В 1998 г. ВОЗ с точки зрения функционального аспекта предложила классифицировать ЛАГ в модификации Нью-Йоркской ассоциации сердца:**

**Класс I.** Больные с легочной гипертензией, но без ограничения физической активности. Обычная физическая активность не вызывает одышки, слабости, болей в грудной клетке и полубморочных состояний.

**Класс II.** Больные с легочной гипертензией и небольшим ограничением физической активности. Они чувствуют себя комфортно в покое. Обычная физическая активность вызывает одышку или слабость, боли в грудной клетке или полубморочные состояния.

**Класс III.** Больные с легочной гипертензией с выраженным ограничением физической активности. Они чувствуют нормально в состоянии покоя. Меньшая чем обычно физическая активность вызывает одышку, слабость, боли в грудной клетке или полубморочные состояния.

**Класс IV.** Больные с легочной гипертензией, которые не в состоянии выполнять любую физическую нагрузку без возникновения симптомов. У этих больных имеются признаки правожелудочковой сердечной недостаточности. Одышка и/или слабость могут присутствовать в покое. Дискомфорт возникает при любой физической активности.

## МЕХАНИЗМЫ ГИПОКСИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ВАЗОКОНСТРИКЦИИ И РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Касаясь вопросов развития легочной гипертензии, в патогенезе следует выделить четыре основных патологических феномена:

- 1) вазоконстрикция;
- 2) редукция легочного сосудистого русла;
- 3) снижение эластичности легочных сосудов;
- 4) облитерация легочных сосудов (тромбоз *in situ*, пролиферация гладкомышечных клеток).

До настоящего времени точно не установлены процессы, играющие пусковую роль в развитии патологических изменений в легочных сосудах при ЛГ. Современные теории патогенеза ЛГ фокусируются на дисфункции или повреждении эндотелия, приводящей к нарушению баланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими веществами и развитию вазоконстрикции. Освобождение неидентифицированных гемотаксических агентов из поврежденных клеток эндотелия вызывает миграцию гладкомышечных клеток в интиму легочных артериол. Секрция локально активных медиаторов с выраженным вазоконстрикторным действием способствует развитию тромбоза *in situ*, трансформируя повреждение легочного сосудистого русла из обычного антикоагулянтного состояния (вследствие освобождения простациклина и ингибитора тканевого активатора плазминогена) в прокоагулянтное. В результате образуется порочный круг: повреждение эндотелия неуклонно прогрессирует и приводит к ремоделированию легочных сосудов, нарастанию сосудистой обструкции и облитерации. При этом патологические процессы затрагивают все слои сосудистой стенки и различные типы клеток (эндотелиальные, гладкомышечные, фибробласты). В адвентиции отмечается повышенная продукция экстрацеллюлярного матрикса, включая коллаген, эластин, фибронектин, тенасцин.

Воспалительные клетки и тромбоциты также играют существенную роль в развитии ЛГ. В плазме крови больных с ЛГ повышены уровни провоспалительных цитокинов, в тромбоцитах нарушается метаболизм серотонина.

При исследовании вазоактивных субстанций была показана повышенная продукция тромбоксана и мощного вазоконстрикторного пептида эндотелиального происхождения с митогенными свойствами в отношении гладкомышечных клеток – эндотелина-1, дефицит вазодилататора простациклина и оксида азота.

У большинства больных с семейной ЛГ, а также у ряда больных со спорадическими случаями ЛГ – идиопатическая ЛГ (ИЛГ) выявляется ассоциация с мутациями гена, локализующегося на 2 хромосоме и кодирующего рецептор типа II к протеину костного морфогенеза. Однако до сих пор не установлена патобиологическая взаимосвязь между генетическими нарушениями и развитием ЛГ. Обращает на себя внимание высокая частота ИЛГ и низкая пенетрация при семейной ЛГ (примерно 20% мутаций приводит к манифестации заболевания) указывают на то, что для развития заболевания необходимы дополнительные триггеры. Это может быть полиморфизм генов, кодирующих NO-синтазу, карбимил 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  $\beta$ ?, активин-подобной киназы 1, эндоглина.

Таким образом, отдельные патобиологические процессы в клетках и тканях больных ЛГ установлены, однако взаимодействия этих механизмов в развитии и прогрессировании заболевания точно неизвестно. Теоретически можно предположить, что наследственная предрасположенность реализуется под воздействием факторов риска, что приводит к изменениям различных типов клеток (тромбоциты, гладкомышечные,

эндотелиальные, воспалительные клетки), а также в экстрацеллюлярном матриксе микроциркуляторного русла легких.

Дисбаланс между тромботическими, митогенными, провоспалительными, вазоконстрикторными факторами и механизмами обратного действия – антикоагулянтными, антимитогенными, вазодилатирующими, способствует вазоконстрикции и тромбозам, пролиферативным и воспалительным изменениям в легочном микроциркуляторном русле.

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

Механизмы гипоксической легочной вазоконстрикции до конца не изучены и продолжают оставаться предметом интенсивных научных изысканий. Пусковым механизмом развития легочной артериальной гипертензии, а в последующем и легочного сердца, является альвеолярная гипоксия. Существовавшее ранее понятие о рефлексе Эйлера-Лильестранда, названного в честь ученых, в 1946 г. изучивших изменения ЛАД во время вдыхания гипоксических газовых смесей на кошках, должно замениться понятием феномен Эйлера-Лильестранда, так как в последующих работах рефлекторная дуга, т.е. анатомо-физиологическая основа этого явления, не была обнаружена.

Современные авторы считают гипоксическую вазоконстрикцию местной реакцией вследствие прямого действия гипоксии на гладкие мышцы мелких легочных артерий. Было высказано предположение о высокой физиологической значимости легочной артериальной гипертензии для более адекватного взаимоотношения между вентиляцией, кровотоком и лучшей оксигенацией артериальной крови.

Существует две гипотезы развития ЛАГ:

- 1) *гипотеза непрямого эффекта гипоксии*, которая подразумевает последовательность клеточных ответов, когда

в результате воздействия альвеолярной гипоксии эндотелиальные клетки выделяют ряд вазоактивных веществ, вызывающих сокращение гладкомышечных клеток (сосудосуживающее действие оказывают норадреналин, серотонин, ангиотензин II, простагландин F<sub>2α</sub>). Причем надо помнить о наличии α- и β-адренорецепторов в гладкомышечных клетках. Стимуляция первых вызывает сужение, а вторых – расширение сосудов.

- 2) *гипотеза прямого эффекта* – гипоксия непосредственно воздействует на гладкомышечные клетки и вызывает их сокращение. Медиатором сокращения гладкомышечных клеток легочных сосудов в ответ на гипоксию является повышение концентрации внутриклеточного кальция.

До сих пор ни одна из этих двух гипотез не получила преимущества. Единственное, в чем единодушны сторонники обеих гипотез, это то, что непосредственной причиной сокращения гладкомышечных клеток является повышение концентрации внутриклеточного кальция. Следует подчеркнуть, что в механизме повышения ЛАД и развития ЛАГ немаловажную роль играет *индивидуальная активность мышечного сосудистого ложа в ответ на альвеолярную гипоксию – реактивность сосудов легких на вдыхание гипоксической смеси, имеющую в своей основе генетическую предрасположенность* (наличие генотипа I/I гена АПФ может являться важным генетическим маркером предрасположенности к развитию высотной легочной гипертензии; снижение функциональной активности β-адренорецепторов (β-АР) на мембране лимфоцитов и повышенная активность кальциевых каналов тромбоцитов периферической крови).

По количеству факторов, индуцируемых гипоксией, пальма первенства принадлежит эндотелиальным клеткам. Это можно объяснить по-разному: 1) уникальная локализация эндотелиальных клеток на границе с кровью подразумевает возможность нахождения в них сенсора кислорода, что привлекает исследователей работать преимущественно с этим типом

клеток; 2) эндотелий обладает множеством функций, таких как свертывание крови, фибринолиз, утилизация биологически активных нейрогуморальных факторов, взаимодействие с тромбоцитами, экстравазкулярная миграция нейтрофилов и лимфоцитов, реакция на экспозицию антигенов и регуляция сосудистого тонуса.

В этой связи для ремоделирования важную роль опять же играют эндотелиальные клетки, в частности синтезируемый ими эндотелиальный релаксирующий фактор- ЭРФ (EDRF – endothelium derived relaxing factor), который как установлено, оказался оксидом азота – «биологический маркер десятилетия» - остается наряду с другими биомаркерами областью активных исследований на стыке медицины, биологии, биохимии и фармацевтики. NO является не только сильнейшим селективным вазодилататором, но и ингибитором пролиферации и митогенеза различных типов клеток. При длительной гипоксии снижается продукция NO эндотелиальными клетками, что приводит к увеличению синтеза эндотелина и, соответственно, повышению тонуса легочных артерий, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению интимы и медиа легочных артерий.

*Факторами, способствующими прогрессированию гипоксической ЛАГ, являются гиперкапния и ацидоз, которые часто встречаются у пациентов с ХОЗЛ. Другим усугубляющим фактором развития ЛГ является повышение вязкости крови в связи гипоксическим гемопозитическим стимулом и повышенной сосудистой проницаемостью, вызывающими развитие гемоконцентрации. При воспалении в микроциркуляторном русле также выделяются биологически активные вещества и токсины с выраженной тромбопластической и агрегационной активностью. Так, при повышении гематокрита с 50 до 80% ЛСС возрастает почти в три раза.*

Кроме того, *повышение внутриплеврального давления на выдохе, сдавливая сосуды легких, увеличивает легочную*

сосудистую резистентность и способствует дальнейшему закреплению и прогрессированию ЛАГ при ХОЗЛ.

У тех пациентов с ХОЗЛ, которые все еще сохраняют физическую активность, ЛГ часто усиливается во время *физической нагрузки (ФН)* (при умеренной физической нагрузке ЛАД повышается с 25 до 50 мм рт. ст., МОК увеличивается на 100%, легочное капиллярное давление практически не меняется и ОЛСС не снижается, как у здоровых субъектов) и может способствовать развитию ГПЖ и позднее недостаточности ПЖ.

Возникновение нарушений вентиляционно-перфузионных соотношений во время *эпизодов апноэ сна* вызывает прогрессирование ЛАГ. Почти одна треть жизни человек проводит во сне. Сон можно разделить на две фазы – на фазу быстрого движения глазных яблок (REM-фаза, от английской аббревиатуры Rapid Eye Movement – быстрое движение глаз) и фазу без быстрого движения глаз (NREM). REM- и NREM-фазы сна называют также фазой быстрого сна и фазой медленного сна.

Если суммарная продолжительность REM-фазы слишком велика, что наблюдается при многократных засыпаниях и пробуждениях, то ночной сон не освежает, не восстанавливает силы, но, напротив, является весьма изнуряющим и опасным, вызывая патологические эффекты, в частности, во время быстрой фазы сна у больных с ХОЗЛ могут быть эпизоды альвеолярной гиповентиляции и/или нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, что сопровождается десатурацией кислорода, следовательно, и повышением ЛАД на 20-25 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем.

Гипоксия, гиперкапния и метаболический ацидоз во время одного эпизода апноэ сна, развившегося в результате дистонии мышц глотки, ведут к электрической нестабильности сердца, крайним проявлением которой является фибрилляция желудочков, называемая *внезапной кардиальной смертью*.

Суммарная гипоксия, складывающаяся из многочисленных эпизодов апноэ сна в течение ночи, вызывает легочную вазоконстрикцию, причем у больных ХОЗЛ функциональная

недостаточность дыхания во время сна более выражена, так как всегда имеющаяся обструкция мелких дыхательных путей усугубляется дополнительной ночной бронхоконстрикцией. Естественно, что присоединение к дыхательной недостаточности, связанной с ХОЗЛ, недостаточности за счет синдрома сонного апноэ должно дать более тяжелые клинко-физиологические следствия. Это сочетание ХОЗЛ и синдрома сонного апноэ, введенное в 1985 г. D.C.Frenley, получило название *перекрестный синдром*.

Еще одним фактором, способствующим развитию ЛГ у пациентов с ХОЗЛ, является *левожелудочковая сердечная недостаточность, обусловленная наличием коронарной недостаточности сердца, системной артериальной гипертензии и другими причинами*.

*Гипоксемия, гиперкапния и ацидоз могут быть причинами нарушения почечного кровотока, ведущего к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы*. Установлено, что у больных с гипоксической легочной гипертензией снижена активность ангиотензинпревращающего фермента, синтезируемого эндотелиальными клетками артериального сосудистого ложа легких и регулирующего водно-солевой обмен. У больных данной категории увеличено содержание в крови антидиуретического гормона, что также может иметь определенное значение в развитии отеков. Обсуждается и роль предсердного натрийуретического пептида в происхождении отеков при хронической гипоксии, но эти вопросы требуют дальнейшего изучения.

Следующим фактором, способствующим повышению давления в системе легочной артерии, является *развитие бронхопультмональных анастомозов с возрастанием внутрилегочного шунтирования*.

Все эти изменения способствуют увеличению сосудистого сопротивления и повышению давления в системе легочной артерии; они ведут к закономерной гипертрофии миокарда ПЖ с постепенным истощением его энергетических возможностей.

Основными повреждающими факторами миокарда при гипоксической легочной гипертензии являются хроническая гипоксия и ЛАГ. Все это при сохраняющейся нагрузке сопротивлением вскоре приводит к перегрузке и гипертрофии правых отделов сердца, то есть развитию ХЛС, в том числе и высокогорному легочному сердцу. Повышение давления в ПЖ ведет к сдавлению субэндокардиальных слоев миокарда, наиболее чувствительных к нарушениям микроциркуляции, что еще более усугубляет сократительную несостоятельность миокарда.

Следует отметить, что в финальной стадии развития ХЛС концентрация миоглобина в миокарде ПЖ уменьшается более чем в два раза по сравнению с нормой, в связи с чем кислородная задолженность в миокардиоцитах значительно увеличивается, а выработка макроэргов в митохондриях понижается.

Таким образом, *важнейшими звеньями в патогенезе хронического легочного сердца* являются:

- функциональное и структурное сужение легочных артерий;
- увеличение центрального объема крови
- повышение вязкости крови и тромбообразование в системе малого круга кровообращения;
- компенсаторная гиперфункция и гипертрофия ПЖ в ответ на увеличение постнагрузки с последующим нарушением диастолической, а затем систолической функций ПЖ с развитием ПЖСН.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

Весьма интересным остается в настоящее время *вопрос определения “легочного сердца”*. Комитет экспертов ВОЗ в 1960 г. предложил следующее определение: «**ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ** – это гипертрофия правого желудочка, развившаяся при заболеваниях, поражающих функцию или структуру легких, либо то и другое одновременно, за исключением случаев, когда изменения легких являются результатом первичного поражения левых отделов сердца или врожденных пороков сердца».

Б.Е. Вотчал, много лет занимавшийся проблемой легочного сердца, считал, что ХЛС представляет собой “дилатацию и (или) гипертрофию правого сердца, возникшую в результате гипертонии малого круга кровообращения, развивается вследствие заболеваний легких, деформации грудной клетки или поражения легочных сосудов”.

С этой точки зрения, классификацию легочного сердца можно рассматривать как один из возможных вариантов разграничения легочных гипертоний, хотя автор не указывал на экологические аспекты ЛАГ (высокогорная, циркумполярная). Следует отметить, что Б.Е. Вотчал не относил сюда, притом совершенно справедливо, случаи повышения давления в легочной артерии на почве заболеваний сердца или врожденных пороков сердца.

Однако по современным представлениям, обе классификации нельзя признать удачными, поскольку в их основу положен не ведущий патогенетический фактор – повышение давления в легочной артерии, а осложнение болезни, обозначаемое термином “легочное сердце”. Комитет экспертов ВОЗ определил легочное сердце как “гипертрофию правого желудочка, развившуюся при заболеваниях, поражающих функцию или структуру легких либо то и другое одновременно”. Между

тем гипертрофия и дилатация правого желудочка представляют собой исход предшествующих расстройств легочной и внутрикардиальной гемодинамики, и, как показывают патолого-анатомические исследования, а также прижизненная биопсия миокарда, встречаются далеко не у всех больных с хронической гипоксической легочной гипертонией. Определение “легочного сердца” предложенное комитетом экспертов ВОЗ, которым пользуются клиницисты уже более 40 лет, в настоящее время, по мнению специалистов, занимающихся проблемой ХЛС, требует определенной коррекции.

Во-первых, в нем не упомянута ЛАГ, хотя она существенно влияет на последующее изменение ПЖ (гипертрофия и/или дилатация ПЖ, приводящие к правосторонней сердечной недостаточности, расстройствам сердечного ритма и смерти, нередко, внезапной).

Во-вторых, накоплены данные о ранних изменениях ЛЖ при ХЛС за счет межжелудочкового взаимодействия с изменениями движения межжелудочковой перегородки и нарушении наполнения ЛЖ в период диастолы.

В-третьих, появились сведения о новых важных механизмах формирования ЛАГ и правожелудочковой недостаточности, не нашедших места в определении легочного сердца.

Таким образом, с учетом приведенных выше данных, предлагается определение легочного сердца предложенное академиком М.М. Миррахимовым в 2002 году: «**Легочное сердце** – это заболевание, характеризующееся гипертрофией и/или дилатацией ПЖ, и приводящее к правосторонней сердечной недостаточности, расстройствам сердечного ритма и смерти, нередко, внезапной».

### **Классификация легочного сердца**

По этиологии:

- 1) бронхопульмональное (при болезнях поражающих бронхолегочный аппарат – хроническом бронхите, бронхиальной астме, пневмокониозе и др.);

- 2) торакодиафрагмальное (при заболеваниях, ведущих к нарушению вентиляции вследствие патологических изменений подвижности грудной клетки – кифосколиозе, плевральном фиброзе, хронических нервно-мышечных болезнях, синдроме Пиквика и др.);
- 3) васкулярное (при заболеваниях, первично поражающих легочные сосуды – первичной легочной гипертензии, узелковом периартрите и других васкулитах, тромбозах и тромбоэмболиях системы легочной артерии).

Отдельно в этом ряду по нашему мнению должны стоять экологические аспекты гипоксических легочных артериальных гипертензий, развивающиеся при пребывании в условиях высокогорья (болезнь Миррахимова) и северного климата (циркумпольная) и имеющие в своем развитии комплекс факторов влияния окружающей среды.

По течению в зависимости от быстроты развития клинических проявлений ЛС делят на:

- 1) острое (развивающееся в течение минут, часов);
- 2) подострое (развивающееся в течение дней, недель);
- 3) хроническое (развивающееся в течение месяцев, лет).

Причинами развития острого легочного сердца являются тромбоэмболии легочной артерии, внезапное повышение внутригрудного давления (пневмоторакс), астматический статус 1-2 степени, распространенная пневмония.

Подострое легочное сердце развивается при повторных тромбоэмболиях в систему легочной артерии, астматическом статусе, лимфогенном карциноматозе легких, клапанном пневмотораксе, хронической гиповентиляции легких центрального и периферического происхождения, при ботулизме, полиомиелите, миастении.

К развитию хронического легочного сердца приводят три группы патологических состояний:

- а) заболевания, первично поражающие бронхолегочный аппарат (хронический обструктивный бронхит, пневмокониозы, диффузные поражения легких);

- б) патологические изменения костно-мышечной системы, обеспечивающей вентиляцию (кифосколиозы, миастении, синдром Пиквика);
- в) первичные поражения легочных сосудов (первичная легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, васкулиты).

По состоянию компенсации ЛС может быть компенсированным и декомпенсированным.

## **КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Больных беспокоит одышка, характер которой зависит от патологического процесса в легких, типа дыхательной недостаточности (обструктивный, рестриктивный, смешанный). При обструктивных процессах одышка экспираторного характера с неизменной частотой дыхания, при рестриктивных процессах продолжительность выдоха уменьшается, а частота дыхания увеличивается. При объективном исследовании наряду с признаками основного заболевания появляется цианоз, чаще всего диффузный, теплый из-за сохранения периферического кровотока, в отличие от больных с сердечной недостаточностью. У некоторых больных цианоз выражен настолько, что кожные покровы приобретают чугунный цвет. Набухшие шейные вены, отеки нижних конечностей, асцит. Пульс учащен, границы сердца расширяются вправо, а затем влево тоны глухие за счет эмфиземы, акцент второго тона над легочной артерией. Систолический шум у мечевидного отростка за счет дилатации правого желудочка и относительной недостаточности правого трехстворчатого клапана. В отдельных случаях при выраженной сердечной недостаточности можно прослушать диастолический шум на легочной артерии – шум Грехем-Стилла, который связан с относительной недостаточностью клапана легочной артерии. Над легкими

перкуторно звук коробочный, дыхание везикулярное, жесткое. В нижних отделах легких застойные, незвучные влажные хрипы. При пальпации живота - увеличение печени (один из надежных, но не ранних признаков легочного сердца, так как печень может смещаться за счет эмфиземы). Выраженность симптомов зависит от стадии.

Первая стадия: на фоне основного заболевания усиливается одышка, появляется цианоз в виде акроцианоза, но правая граница сердца не расширена, печень не увеличена, в легких физикальные данные зависят от основного заболевания.

Вторая стадия – одышка переходит в приступы удушья, с затрудненным вдохом, цианоз становится диффузным, из данных объективного исследования: появляется пульсация в эпигастральной области, тоны глухие, акцент второго тона над легочной артерией не постоянный. Печень не увеличена, может быть опущена.

Третья стадия – присоединяются признаки правожелудочковой недостаточности – увеличение правой границы сердечной тупости, увеличение размеров печени. Постоянные отеки на нижних конечностях.

Четвертая стадия – одышка в покое, вынужденное положение, часто присоединяются расстройства ритма дыхания типа Чейн-Стокса и Биота. Отеки постоянные, не поддаются лечению, пульс слабый частый, бычье сердце, тоны глухие, систолический шум у мечевидного отростка. В легких масса влажных хрипов. Печень значительных размеров, не сокращается под действием гликозидов и мочегонных так как развивается фиброз. Больные постоянно дремлют.

Диагностика торакодиафрагмального сердца часто сложна, надо всегда помнить о возможности его развития при кифосколиозе, болезни Бехтерева и др. Наиболее важным признаком является раннее появление цианоза, и заметное усиление одышки без приступов удушья. Синдром Пиквика характеризуется триадой симптомов - ожирение, сонливость, выраженный цианоз. Впервые этот синдром описал Дик-

кенс в «Посмертных записках пиквикского клуба». Связан с черепно-мозговой травмой, ожирение сопровождается жаждой, булимией, артериальной гипертонией. Нередко развивается сахарный диабет.

Хроническое легочное сердце при первичной легочной гипертензии называется болезнью Аерза (описан в 1901). Полиэтиологическое заболевание, не ясного генеза, преимущественно болеют женщины от 20 до 40 лет. Патоморфологическими исследованиями установлено что при первичной легочной гипертензии происходит утолщение интимы прекапиллярных артерий, то есть в артериях мышечного типа отмечается утолщение меди, и развивается фибриноидный некроз с последующим склерозом и быстрым развитием легочной гипертензии. Симптомы разнообразны, обычно жалобы на слабость, утомляемость, боли в сердце или в суставах, у 1/3 больных могут появляться обмороки, головокружения, синдром Рейно. А в дальнейшем нарастает одышка, которая является тем признаком, который свидетельствует о том что первичная легочная гипертензия переходит в стабильную завершающую стадию. Быстро нарастает цианоз, который выражен до степени чугунного оттенка, становится постоянным, быстро нарастают отеки. Диагноз первичной легочной гипертензии устанавливается методом исключения. Наиболее часто этот диагноз патологоанатомический. У этих больных вся клиника прогрессирует без фона в виде обструктивного или рестриктивного нарушения дыхания. При эхокардиографии давление в легочной артерии достигает максимальных цифр. Лечение малоэффективны, смерть наступает от тромбоэмболии.

**Отличительные клинические признаки правожелудочковой сердечной недостаточности:** тахикардия, акроцианоз, набухание и пульсация шейных вен.

**Набухание шейных вен** может быть и у здорового человека в лежачем положении, но оно сразу проходит при вставании.

Набухание шейных вен - важный признак недостаточности миокарда, обусловленный застоем в венозной системе,

нарушением оттока крови из правого предсердия. Если же набухшие шейные вены пульсируют, причем пульсация совпадает с систолой желудочков - это признак недостаточности трехстворчатого клапана. При прижатии пальцем вены отмечается ее пульсация ниже места прижатия, так называемый **положительный венный пульс**.

Схожий патогенез и **симптома Плише**-увеличение набухания шейных вен при надавливании на печень. Кроме того, при развившейся относительной трикуспидальной недостаточности при наложении рук на область абсолютной тупости сердца и печени вызывает асинхронную их пульсацию, которая получила название "**симптома качелей**".

Могут определяться также увеличение печени, периферические отеки, жидкость в полостях (асцит, гидроторакс, гидроперикард).

У основания мечевидного отростка может быть дующий систолический шум при относительной недостаточности трехстворчатого клапана в 4-м межреберье, справа около грудины или нижней трети ее, I тон ослаблен из-за отсутствия смыкания створок, шум проводится вправо от грудины, усиливается при задержке дыхания во время вдоха (**симптом Риверо-Корвало**). Эти он до известной степени отличается от систолического шума при митральной недостаточности, который помимо свойственной ей локализации, лучше выслушивается во время выдоха.

При развитии относительной недостаточности легочного клапана во втором межреберье слева можно выслушивать **диастолический шум Грехема-Стила**.

#### ***Клинические признаки компенсированного легочного сердца***

Наряду с признаками хронического легочного заболевания (кашель, мокрота и др.) имеется картина дыхательной недостаточности (экспираторная одышка, теплый цианоз, умеренная тахикардия), определяются симптомы ГПЖ сердца и гипертензии малого круга кровообращения. В клинической карти-

не больных ХЛС достаточно часто на первый план выступают симптомы обострения основного заболевания или дыхательной недостаточности: кашель, температура, интоксикация, удушье и др. В анамнезе – указания на хроническую бронхолегочную патологию. Важнейшим симптомом является одышка, усиливающаяся при физической нагрузке или в покое. Важно, что эта одышка без ортопноэ. Она долгое время обусловлена главным образом дыхательной недостаточностью, уменьшается при использовании бронхолитиков, кислорода, на нее не влияют сердечные гликозиды.

При развитии дыхательной недостаточности характерны диффузный теплый цианоз, обусловленный артериальной гипоксемией, и тахикардия. Эти симптомы также длительно могут быть связаны только с легочной недостаточностью. Нужно помнить, что выявляемые у части больных кардиалгии не противоречат диагнозу хронического легочного сердца. Боли в области сердца у этой категории пациентов могут быть связаны с метаболическими нарушениями (гипоксия, инфекционно-токсическое влияние), недостаточным развитием коллатералей, рефлекторным сужением правой коронарной артерии (пульмокоронарный рефлекс), уменьшением наполнения коронарных артерий при увеличении конечного диастолического давления в полости ПЖ.

Важным признаком является отсутствие мерцательной аритмии, сохранение синусового ритма у больных с длительным анамнезом, одышкой, тахикардией, выраженным цианозом. На фоне хронической гипоксии, гиперкапнии, периодов апноэ сна больные отмечают частые головные боли, сонливость днем и бессонницу ночью.

При объективном исследовании и рентгенографии в легких у больных ХОЗЛ, осложненных ЛАГ и ХЛС, определяются изменения, обусловленные основной бронхолегочной патологией. В анализе крови эритроцитоз, высокий гематокрит, замедленная СОЭ; выявляются неспецифические воспалительные реакции – лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом.

Определяет же диагноз ХЛС сердца наличие клинических, рентгенологических и электрокардиографических признаков легочной гипертензии и гипертрофии правых отделов сердца на фоне хронической патологии легких, грудной клетки и легочных сосудов.

Механизмы декомпенсации легочного сердца с развитием застойных явлений в большом круге кровообращения включают не столько слабость сердечной мышцы правого желудочка, сколько экстракардиальные факторы, главным образом увеличение объема циркулирующей крови с повышенным возвратом крови к сердцу при отсутствии адекватного повышения МОС за счет возрастания легочного сосудистого сопротивления.

#### ***Клинические признаки декомпенсированного легочного сердца***

В стадии декомпенсации ХЛС отмечается нарастание одышки, сочетание диффузного гипоксемического цианоза с застойным акроцианозом. Цианоз обусловлен несколькими причинами:

- недостаточным насыщением крови кислородом вследствие застоя крови в легких;
- повышенным использованием кислорода из-за замедленного кровотока крови в тканях и увеличением содержания восстановленного гемоглобина.

У больных с декомпенсированным легочным сердцем определяются также набухание шейных вен, появление отеков на нижних конечностях, увеличение печени, асцит, прогрессирует расширение сердца.

## **ОБСЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Большое значение в диагностике легочной артериальной гипертензии и хронического легочного сердца придается газовому составу крови и вентиляционной функции легких: чем меньше объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), тем выше вероятность того, что имеется легочная артериальная гипертензия, особенно тогда когда  $ОФВ1 < 1$  л/сек. У больных с эмфиземой легких значения ЖЕЛ  $< 50\%$  от должных величин хорошо коррелирует с повышенным ЛАД. Найдена хорошая корреляционная связь ЛГ и легочной гипоксемии. Пациенты с  $PaO_2 <$  или  $= 55$  мм рт.ст. имеют обычно более тяжелую степень ЛГ.

В таблице 1 приведены нормативы насыщения крови кислородом при дыхании комнатным воздухом в условиях низкого горья.

Таблица 1

Нормативы насыщения крови  $O_2$   
при дыхании комнатным воздухом

Верхняя полая вена	65–78
Нижняя полая вена	75–85
Правое предсердие	70–80
Правый желудочек	70–80
Легочная артерия	70–80
Легочные капилляры	95–100
Левый желудочек	95–100
Аорта	89–95

### Нормативы парциального давления газов артериальной крови

#### (O<sub>2</sub> и CO<sub>2</sub>):

PaO<sub>2</sub> 80–105 мм Hg            10,6–14,0 кПа (СИ)

PaCO<sub>2</sub> 35–45 мм Hg            4,7–6,0 кПа (СИ).

Эти показатели газового состава крови поддерживаются даже если потребность в кислороде варьирует от такого минимума, как 100 мл/мин во время сна, до 2-3 л/мин при тяжелой нагрузке. Около 80% CO<sub>2</sub> выделяется.

Клиническая оценка недонасыщения кислородом по цианозу редко бывает точной, и насыщение должно упасть ниже 85%, прежде чем это будет замечено.

pH крови в норме – 7,36–7,44. Снижение pH указывает на ацидоз, а повышение – на алкалоз.

По изменению газового состава крови можно определять **степень легочной недостаточности (ЛН).**

#### 1-я степень легочной недостаточности (латентная).

При имеющейся патологии легких газовый состав в норме, насыщение кислорода в норме в среднем равно 95,8%; PO<sub>2</sub> – не < 90 мм рт.ст., PCO<sub>2</sub> – не > 40 мм рт. ст.. При нагрузке – гипоксемия. Увеличиваются функции сердца и легких (гипервентиляция с увеличением МОД), одышка после повышенной физической нагрузки сохраняется более 3 мин.

**2-я степень (парциальная).** Недостаточная функция легких выявляется в покое, в покое гипоксемия без гиперкапнии, компенсаторная гиперфункция правого желудочка, насыщение кислородом £ 92%, одышка после небольшой физической нагрузки, сохраняющаяся более 3 мин.

**3-я степень** наблюдается значительная недостаточность функции легких и ПЖ в покое, насыщение кислородом £ 88%, гипоксемия+гиперкапния, одышка при минимальной физической нагрузке или покое, может быть гиперкапническая кома.

**При вентиляционном типе** дыхательной недостаточности PO<sub>2</sub> в крови:

1-я степень – 90–70 мм рт.ст.;

2-я степень – 70–50 мм рт.ст.;

3-я степень – <50 мм рт.ст.

**При паренхиматозном типе** дыхательной недостаточности уровень PCO<sub>2</sub>:

1-я степень – менее 50 мм рт.ст.,

2-я степень – 50–70 мм рт.ст.,

3-я степень > 70 мм рт.ст.

#### По резерву дыхания:

1-я степень дыхательной недостаточности-85-75%;

2-я степень – 75–55%;

3-я степень – < 55%.

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА

- легочная гипертензия;
- гипертрофия и / или дилатация правого желудочка;
- сердечная недостаточность по правожелудочку типу

### ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ЛАГ

- 1) Акцент и расщепление II тона над легочной артерией.
- 2) Рентгенологические признаки (выбухание ствола легочной артерии, правого и левого ствола ЛА, “ампутация” артерий в месте перехода в более мелкие разветвления, что объясняется расширением артериальных ветвей выше места спазма, усиление сосудистого рисунка корней легкого.

Для выявления степени ЛАГ придает большое значение ширине нисходящей ветви правой ЛА, которая в норме равна 11–12 мм и хорошо отражает уровень давления в ней, а также индексу Мура-степени выбухания ствола ЛА – этот показатель наиболее объективно отражает уровень давления ЛА.

$$\text{Индекс Мура} = \left( \frac{\text{поперечник ЛА}}{1/2 \text{ грудной клетки}} \right) \times 100\%.$$

В норме индекс Мура равен: 19–21%.

27–30% – I степень ЛАГ – сист. ЛАД – 25–50 мм рт.ст.;

31–36% – II степень ЛАГ – сист. ЛАД – 51–80 мм рт.ст.;

более 37% – III степень ЛАГ – сист. ЛАД – более 81 мм рт.ст.

Определение величины давления в легочной артерии с помощью инструментальных методов (ультразвуковой диагностики, кинетокардиографии, катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии).

Метод катетеризации полостей сердца в клинический обиход был введен в 1929 г. **Forsman**. Он ввел себе мочеточниковый катетер через плечевую вену до правого предсердия, тем самым доказав безопасность такой процедуры.

#### ПРИЗНАКИ ГИПЕРТРОФИИ ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА

- расширение абсолютной и относительной сердечной тупости вправо;
- акцент II тона над легочной артерией;
- надчревная правожелудочковая пульсация;

Безусловно, ультразвуковой метод диагностики ЛС является наиболее точным на сегодняшний день. Однако в связи с тем, что он доступен лишь в относительно крупных центрах, то не всегда может быть использован в клинической практике. Именно поэтому **электрокардиографический способ диагностики** ЛС остается одним из самых распространенных. Электрокардиография позволяет выявить признаки ГПЖ. Диагностика выраженной ГПЖ на основе большинства существующих ЭКГ-критериев ЛС не вызывает особых трудностей, в то время как поставить электрокардиографический диагноз невыраженной ГПЖ трудно или почти невозможно. ЭКГ признаки ГПЖ хотя и обладают низкой чувствительностью, но в то же время характеризуются высокой специфичностью и легко могут быть зарегистрированы у всех больных ХОЗЛ в отличие от ЭХОКГ.

Таким образом, несмотря на низкую чувствительность, ЭКГ представляет собой простой и недорогой метод выявления больных ХОЗЛ, относящихся к группам риска, характеризующихся меньшей выживаемостью. ЭКГ-признаки ГПЖ высокоспецифичны, но не столь чувствительны, так как у пациентов с ХОЗЛ умеренно повышено ЛАД (среднее

ЛАД в большинстве случаев редко бывает выше 40 мм рт. ст.), а также вследствие сопутствующей эмфиземы легких.

Классические ЭКГ признаки ГПЖ мало приемлемы для диагностики ХЛС на почве ХОЗЛ, так как ГПЖ при этих состояниях не достигает такой выраженности, как при различных пороках сердца. Кроме того, наличие эмфиземы легких при ХОЗЛ может приводить к сложным позиционным поворотам сердца вокруг продольной, сагиттальной и горизонтальной осей, что отражается на форме и соотношениях зубцов на ЭКГ в различных отведениях. Поэтому наиболее ценными представляются критерии, разработанные для обследования больных с хронической легочной патологией.

#### *ЭКГ-критерии хронического легочного сердца у больных ХОЗЛ (Hoford F.D., 1980):*

- 1) Изоэлектрические зубцы Р в I стандартном отведении или отклонение вправо электрической оси предсердий Р
- 2) Р-pulmonale (увеличение амплитуды зубца Р в II, III, aVF)
- 3) Тенденция к отклонению ЭОС вправо
- 4) Отношение R/S в  $V_6 < 1$
- 5) Низковольтная ЭКГ
- 6) S<sub>1</sub>Q<sub>3</sub> или S<sub>1</sub>-S<sub>2</sub>-S<sub>3</sub> тип ЭКГ
- 7) Неполная (реже полная) блокада правой ножки пучка Гиса
- 8) Отношение R/S в  $V_1 > 1$
- 9) Значительная ротация сердца по часовой стрелке
- 10) Широкий зубец Q или QS в отведениях в II, III, aVF, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, напоминающий изменения при инфаркте миокарда

**Примечание:** первые семь критериев являются предположительными, но не специфическими, последние три более характерны для обструктивных болезней легких.

#### **ЭКГ признаки хронического высокогорного легочного сердца в соответствии с кодом Миннесота:**

- код 2-2 – отклонение ЭОС вправо, угол альфа от +120 до 190;
- код 2-3 – отклонение ЭОС вправо, угол альфа от +90 до +119;
- код 3-2 – высокоамплитудный зубец R ( $\geq 5$  мм) в отведении V<sub>1</sub>

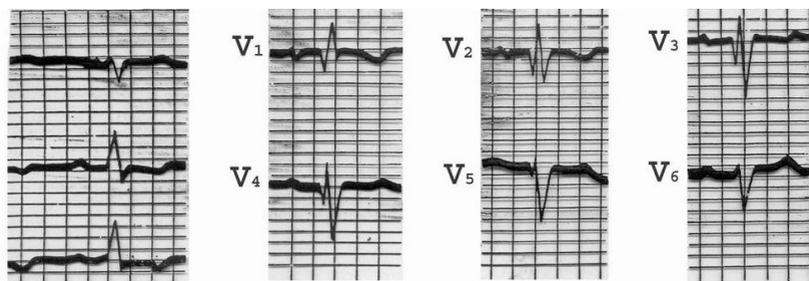


Рис. 1. ЭКГ признаки гипертрофии правого желудочка

R при условии  $R/S \geq 1$  и имеется уменьшение R/S влево от  $V_1$ ; код 9-4-2 – смещение переходной зоны к левым грудным отведениям;

код 9-3 – гипертрофия правого предсердия (зубец P  $\geq 2,5$  мм в отведениях II, III и aVF);

код 5-1 или 5-2 – нарушение процессов реполяризации (отрицательный зубец T до 1 мм или более (1-5 мм)).

Условно ГПЖ у горцев с хроническим высокогорным легочным сердцем можно разделить на три группы:

1-я – невыраженная ГПЖ (коды 2-3, 9-4-2);

2-я – выраженная ГПЖ (без нарушения процессов реполяризации, коды 3-2, 2-3, 9-4-2);

3 – выраженная ГПЖ с нарушением процессов реполяризации (коды 3-2, 5-1 или 5-2).

В исследованиях М.М. Миррахимова М.М. и Т.С. Мейманалиева (1987) было показано, что некоторые ЭКГ – признаки ГПЖ коррелируют с выживаемостью больных ХВЛС. Так, например, у больных с наличием отклонения ЭОС вправо (код 2-2 и 2-3) и P-pulmonale (код 3-2) на ЭКГ четырехлетняя выживаемость составляет 37% и 42%, соответственно, тогда как при нормальной ЭКГ у сходной группы больных равняется 75%. Важным признаком является отсутствие мерцательной аритмии, сохранение синусового ритма у больных с длительным анамнезом, одышкой, тахикардией, выраженным цианозом.

**Рентгенологическое исследование** позволяет оценить размеры ПЖ и правого предсердия. Косвенным признаком увеличения размеров ПЖ является удлинение и выбухание в левое легочное поле дуги ЛА. Основная для ПЖ проекция – первая косая. Длина дуги ЛА в норме около 3 см, высота – около 5 см. При увеличении размеров ПЖ – conus pulmonalis удлиняется и становится более 3 см. О размерах правого предсердия судят по предсердно-торакальному отношению (отношению расстояния от срединной линии до наиболее удаленной точки правого предсердия к половине поперечника грудной клетки на уровне диафрагмы). Так в норме предсердно-торакальное отношение должно быть не более 30%, при 1-ой степени увеличения правого предсердия – 31-40%, при 2-ой степени – 41-50%, при 3-й – 51-60%, при атриомегалии – более 60%.

Увеличенный размер правого предсердия отклоняет контрастированный пищевод на его уровне влево, тогда как при увеличении размеров левого предсердия – вправо. Во 2-й косой проекции при увеличении размеров правого предсердия уменьшается кардиоторакальный угол, который в норме около  $163^\circ$ .

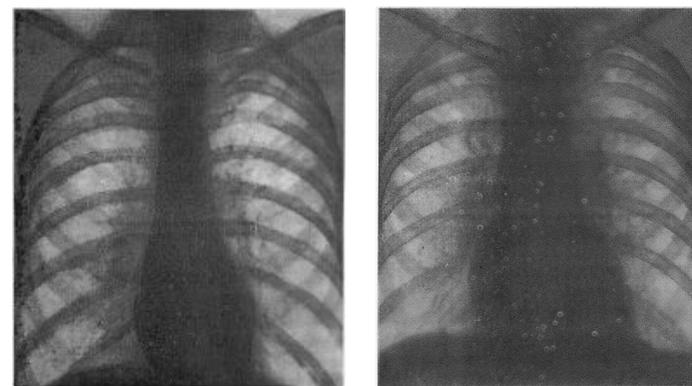


Рис. 2. Рентгенологическое изображение компенсированного (А) и декомпенсированного (Б) легочного сердца.

## Эхокардиография

Хотя эхокардиография является ценным инструментальным методом неинвазивной оценки при многих формах легочной гипертензии, его использование при ЛГ на почве ХОЗЛ представляет определенные трудности вследствие сопутствующей эмфиземы легких и значительных колебаний внутригрудного давления во время дыхания, что часто затрудняет оптимальную визуализацию структур сердца. Используя доплерэхокардиографию, можно оценивать легочную гемодинамику. Для оценки уровня давления в легочной артерии используется измерение скорости потока в легочной артерии. По времени ускорения легочного потока (время от начала изгнания из правого желудочка до достижения максимальной скорости потока в легочной артерии) определяют среднее ЛАД. Систолическое артериальное давление в легочной артерии определяют по скорости трансстрикспидального градиента.

Эхокардиографическое и доплерэхокардиографическое исследования позволяют выявить следующие признаки легочной гипертензии у больных ХОЗЛ:

- дилатация правого предсердия и правого желудочка (в норме диаметр правого желудочка менее 2,5см);
- гипертрофия правого желудочка (в норме толщина передней стенки правого желудочка менее 5мм);
- изменение кривизны межжелудочковой перегородки в систолу желудочков;
- позднее открытие клапана легочной артерии;
- среднесистолическое закрытие клапана легочной артерии;
- увеличение отношения времени предызгнания к общему времени изгнания крови из правого желудочка.

Оценку параметров ПЖ и выявление его функциональной недостаточности можно проводить, кроме ЭХО-КГ, также радионуклидной вентрикулографией, компьютерной томографией, ядерно-магнитной резонансной томографией.

**Радионуклидная вентрикулография** считается идеальным методом для оценки функции ПЖ, поскольку он

решает проблему вариабельности геометрии ПЖ. В связи с тем, что количество радиоактивного вещества определяется объемом желудочков, конфигурационные различия между ними не оказывают влияния на результаты. Использование этого метода исследования обнаружила обратную корреляцию между уровнем ЛАД и фракцией выброса ПЖ у больных ХОЗЛ. Данный метод обеспечивает точные, воспроизводимые результаты, является неинвазивным и позволяет оценивать как глобальную, так и регионарную функцию ПЖ.

**Компьютерная томография** грудной клетки позволяет оценить:

- морфологию правого желудочка;
- морфологию правого предсердия;
- морфологию легочной артерии;
- функцию правого желудочка;
- морфологию паренхимы легких;
- выявлять наличие веноокклюзионной болезни.

**Ядерно-магнитная резонансная томография** обеспечивает наиболее точные данные размеров ПЖ вследствие наилучшей его визуализации. Другими преимуществами метода являются неинвазивность и отсутствие радиационной нагрузки на обследуемого. Однако вследствие дороговизны метода он малодоступен.

**Магнитно-резонансная томография** позволяет оценить:

- морфологию правого желудочка, правого предсердия и легочной артерии;
- глобальную и региональную функцию правого желудочка.

Таким образом, исследование правых отделов сердца и сосудов малого круга кровообращения у больных с клиническими признаками легочной гипертензии по-прежнему остается сложной диагностической проблемой. Обычно лишь комплексное применение всех современных методов диагностики (эхокардиографии, радионуклидной вентрикулографии, сцинтиграфии легких и периферических вен, ангиопульмонографии и зондирования полостей сердца) позволяет установить

генез ЛАГ (первичная, вторичная) и оценить степень нарушений гемодинамики, а также характер изменения строения и функции сердца.

Не умаляя значение неинвазивных методов определения давления в ПЖ и легочной артерии, следует все же признать, что катетеризация правых отделов сердца, легочной артерии с вентрикулографией желудочков является наиболее информативным методом, позволяющим точно оценить величину давления в правых отделах сердца, легочной артерии и сократительную способность миокарда.

### *Дифференциальная диагностика легочной гипертензии и легочного сердца*

При развернутой клинической картине правожелудочковой недостаточности всегда важно установить, служит ли она проявлением легочного сердца или обусловлена заболеваниями, с которыми приходится его дифференцировать. Прежде всего это заболевания с недостаточностью ПЖ в результате первоначальных изменений левых отделов сердца и застоя в легких (митральные пороки, артериальная гипертензия, кардиосклероз различного генеза). Легочное сердце приходится дифференцировать и с диффузными изменениями миокарда с ранним развитием недостаточности ПЖ (миокардиты, кардиомиопатии).

Правожелудочковая недостаточность может развиваться при пороках сердца справа, врожденных пороках; при синдроме Бернхейма, в основе которого лежит формирование постинфарктной аневризмы МЖП и уменьшение полости ПЖ в связи с выбуханием перегородки вправо.

## **ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА**

На протяжении многих десятилетий в лечении больных ЛГ и ЛС 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 с ЛГ и ЛС. Вместе с тем появились новые группы лекарственных препаратов, эффективность и безопасность которых доказана результатами контролируемых исследований.

Несмотря на то, что прогноз у больных, страдающих легочным сердцем, в настоящее время улучшился, все же лечение в поздних стадиях мало эффективно. Уже в ранних стадиях больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением и активно лечиться, что предотвратит прогрессирование патологического состояния.

Долгий период формирования легочного сердца протекает скрыто от внимания интерниста, а потому клиническая проблема состоит в разработке методов и технологий максимально раннего выявления дисфункции ПЖ и ее коррекции.

Практическое решение этой проблемы видится трудным, так как, во-первых, все профессиональное внимание интерниста сконцентрировано на коррекции бронхиальной проходимости, а проблема дисфункции ПЖ не рассматривается как ведущая до этапа декомпенсации легочного сердца; во-вторых, медико-экономические стандарты обследования пациентов, страдающих ХОЗЛ, не предусматривают оценку функции ПЖ; в-третьих, не существует стандартов лечения дисфункции ПЖ.

**Лечение хронического легочного сердца должно быть ранним и комплексным.** Лечение должно влиять на различные звенья патогенеза (снижение давления в легочной артерии, устранение легочной и сердечной недостаточности) и проводиться с учетом ведущих механизмов основной патологии легких, нарушений газообмена, степени легочной гипертензии, выраженности дыхательной и правожелудочковой недостаточности.

Комплексная терапия включает режим с ограничением физических нагрузок, отказ от курения, диету, зависящую от формы легочного сердца, стадии компенсации, лекарственных средств этиологической, патогенетической и симптоматической направленности. В последние годы, наряду с традиционной терапией, все шире начали применяться разнообразные немедикаментозные методы лечения.

Для всех без исключения больных ЛГ актуальны общие рекомендации, соблюдение которых позволяет уменьшить риск возможного ухудшения течения заболевания вследствие определенных обстоятельств и внешних факторов. В повседневной жизни пациенты с ЛГ должны избегать возникновения таких потенциально опасных симптомов, как выраженная одышка, синкопе, боли в грудной клетке. Запрещаются физические нагрузки после еды, при неблагоприятном температурном режиме, в то же время больным с ЛГ следует поддерживать адекватное состояние скелетной мускулатуры, выполняя ежедневные дозированные физические нагрузки, не вызывающие вышеуказанных симптомов, что способствует улучшению качества жизни и уменьшению 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 и ЛС. Следует рекомендовать пациентам вакцинацию от гриппа и пневмококковой инфекции. Возникновение пневмонии ус-

губляет течение ЛГ и является причиной смертельных исходов у 7% больных ЛГ и ЛС.

*Беременность, роды, заместительная гормонотерапия в постменопаузальном периоде* связаны с повышенным риском ухудшения течения заболевания и смертности у этой категории больных. Всем пациентам 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 эстроген-несодержащих контрацептивов, барьерных методов контрацепции, проведение хирургической стерилизации. Заместительная гормональная терапия показана пациенткам с 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.

В связи с тем, что легочное сердце не является самостоятельной патологией, оно осложняет течение многочисленных заболеваний, о которых шла речь выше. В лечении первостепенное значение приобретает их интенсивная терапия и профилактика: при обострении бронхолегочной инфекции – антибиотики, бронхолитики, отхаркивающие, санационная бронхоскопия и т. д.; при системных васкулитах – кортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты,

цитостатики, плазмаферез и др.; при туберкулезе легких – туберкулостатики и др.; при ожирении – рациональная разгрузочная диета.

Одновременно как можно раньше должна проводиться терапия, направленная на предупреждение гемодинамических нарушений, снижение ЛАГ.

*Существует два кардинальных принципа лечения ЛАГ при хронических обструктивных заболеваниях легких:*

- улучшение вентиляции легких и улучшение общей гемодинамики;
- снижение постнагрузки на миокард, коррекция его метаболизма.

Первый принцип осуществляют лечением основного заболевания: назначением бронхолитиков, а также оксигенотерапией. Второй принцип – назначение вазодилататоров, уменьшающих постнагрузку на ПЖ.

*При лечении первичной легочной артериальной гипертензии* терапия должна быть направлена на три основных патофизиологических механизма: тромбоз, вазоконстрикцию и пролиферацию. Основу лечения составляют антикоагулянты (варфарин) и вазодилататоры (антагонисты кальция, оксида азота, простагландин), воздействующие на пролиферативные процессы в интима и адвентиции.

*В лечении больных высокогорным ХЛС* следует помнить, что существуют регулируемые (курение, избыточный вес), относительно регулируемые (физический труд, высота местности, длительность проживания) и нерегулируемые (мужской пол, возраст) факторы риска хронического высокогорного легочного сердца. Развитие и появление признаков декомпенсации может служить сигналом для спуска больных на равнину или малые высоты для постоянного проживания.

Показаниями для рекомендации к изменению места проживания больных являются также выраженная одышка, повторяющиеся ангинозные боли в области сердца, выраженный акцент II тона в сочетании с систолическим шумом

на легочной артерии, признаки гипертрофии ПЖ сердца с нарушением реполяризации, тяжелые степени застойной сердечной недостаточности. Спуск на уровень моря ликвидирует ЛАГ не только у горцев, но и у абитуриентов высоты.

Учитывая то обстоятельство, что в генезе высотной ЛАГ решающее значение принадлежит альвеолярной гипоксии, можно было ожидать положительного эффекта от лечения кислородом. Однако трудно ожидать от кислородной терапии стойкого положительного эффекта, ибо для этого нужно обеспечить постоянную ингаляцию газовыми смесями, обогащенными кислородом, что практически невыполнимо. Причем когда в развитии высотной ЛАГ превалирует органическое сужение легочных артерий, кислород вообще оказывается неэффективным. Поэтому оксигенотерапия должна использоваться широко только в начальные периоды декомпенсации высокогорного ЛС. Это может предотвратить быстрое прогрессирование болезни и тяжелые ее последствия. Оксигенотерапия в тяжелых случаях болезни может поддерживать удовлетворительное состояние более или менее продолжительное время. Таким образом удастся выиграть необходимое время для обеспечения эвакуации больных на равнину или малые высоты. Медикаментозное лечение ЛС в условиях горного климата должна включать следующий комплекс лекарств: 1) сосудорасширяющие; 2) антикоагулянты и антиагреганты.

Важной группой лекарственных препаратов, использующихся у пациентов с ЛАГ и ЛС, становятся простагландины. Предпосылкой к началу их внедрения в клиническую практику послужили исследования, выполненные в 70-х годах 20 века, в которых было показано, что простагландины играют важную роль в поддержании тонуса как в нормальных сосудах, так и при различных формах ЛАГ.

В последнее время в клиническую практику лечения ЛАГ внедряется оксид азота (NO). Его вазодилатирующее действие основано на активации гуанилатциклазы в гладкомышечных

клетках легочных сосудов, которая приводит к повышению уровня цикло-ГМФ и снижению внутриклеточного кальция.

**ЭТИОЛОГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА** *прежде всего направлено на лечение основного заболевания (то есть на нормализацию вентиляции функции легких и обмена газов):*

- при бронхолегочной инфекции основное лечение – рациональная антибиотикотерапия под контролем бактериологического исследования мокроты;
- при бронхообструктивных процессах должны включаться препараты и проводиться мероприятия, направленные на **улучшение бронхиальной проходимости и альвеолярной вентиляции**, прежде всего это **бронхолитики: антихолинергические препараты** (атровент, беродуал), селективные  $\beta_2$ -агонисты (беротек, сальбутамол, тербуталин; сальметерол и другие препараты длительного действия).

Особое место занимают *метилксантины*, способные не только уменьшить бронхиальную обструкцию, но и улучшить условия гемодинамики малого круга кровообращения (МКК). Применяют эуфиллин внутривенно при обострении обструкции, когда возникают условия для нарастания ЛАГ, или в свечах. В последние годы все шире применяют пролонгированные теофиллины (теопэк, теолонг, ретафилл и др.), позволяющие контролировать бронхиальную проходимость в течение суток при двукратном приеме. Метилксантины уменьшают обструкцию бронхов, непосредственно влияют на МКК, снижая давление в легочной артерии, улучшают кровоток в почках, оказывают небольшой диуретический эффект.

Когда одним из механизмов бронхиальной обструкции является гиперсекреция слизистой бронхов, нарушение реологических свойств мокроты, к терапии подключаются *муколитики, эксекторанты* (мукалтин, амброксол, ацетилцистеин, флуимуцил и др.).

Большое значение в терапии больных ХОЗЛ и ХЛС имеет применение методов, способных улучшить легочную вентиляцию, уменьшить альвеолярную гипоксию и артериальную гипоксемию. Подобные эффекты наблюдаются при применении специальных *небуляторов индивидуального пользования*, которые создают как дозированное сопротивление, так и положительное давление на выдохе. Это ведет к раскрытию мелких бронхов и бронхиол, обеспечивает увеличение количества альвеол, участвующих в акте дыхания с последующим увеличением содержания кислорода в крови.

В случае ТЭЛА применяют антикоагулянты (гепарин), фибринолитические препараты (стрептокиназа, урокиназа).

При торакодиафрагмальном варианте легочного сердца существенную помощь может оказать только вспомогательная искусственная вентиляция легких.

Предложено использование *электростимуляции диафрагмы* в комплексной терапии больных ХЛС. Благодаря обеспечению более полноценного акта дыхания у больных отмечается уменьшение одышки, улучшаются показатели функции внешнего дыхания, уменьшается  $pCO_2$  артериальной крови, снижается среднее давление в легочной артерии и общее легочное сопротивление.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ КИСЛОРОТОВАЯ ТЕРАПИЯ

Кислород является селективным вазодилататором. Уже более двух десятилетий длительная кислородотерапия (ДОТ) с успехом используется в лечении пациентов с ХОЗЛ. Четко доказано, что ДОТ улучшает выживаемость при ХОЗЛ. Учитывая узость рамок настоящего обзора, не будем останавливаться на многих аспектах этой проблемы и отсылаем интересующего читателя к прекрасным обобщающим отчетам (MRC, 1981; NOTT, 1980). Однако специально выделим несколько моментов, имеющих отношение к нашей работе. Во-первых, назначение кислорода в остром опыте у больных с далеко зашедшей ХОЗЛ вне обострения (в стабильном клиническом состоянии)

оказывает незначительный эффект на легочную гемодинамику и фракцию выброса правого желудочка (DeGautе G. et al., 1981). Во время же обострений болезни, когда ЛАД у таких пациентов значительно повышается, назначение кислорода также приводит лишь к незначительному его снижению в покое, но при физической нагрузке наблюдается значимое улучшение легочной гемодинамики и ФВПЖ (Olvey S. et al., 1980). Вторых, наиболее приемлемым методом лечения легочной гипертензии при ХОЗЛ является и остается на сегодняшний день ДОТ. Но гемодинамический ответ на ДОТ варьирует в широких пределах. Отдаленные эффекты ДОТ зависят от ответов легочной гемодинамики на острое назначение кислорода: выживаемость и положительные сдвиги со стороны легочного кровообращения более лучше у ответчиков (Ashutosh S. et al., 1983). Однако независимо от ответов на острое назначение кислорода, ДОТ, хотя и не приводит к значимому обратному развитию ЛГ и морфологических изменений в легочных сосудах, она предупреждает их прогрессирование.

Дыхание воздухом с повышенным содержанием кислорода способствует снижению давления в легочной артерии, уменьшению общего легочного и легочно-артериального сопротивления, увеличению сократимости ПЖ. ДОТ увеличивает продолжительность жизни больных с ХОЗЛ на 6-7 лет. ДОТ, особенно в амбулаторных условиях, не только улучшает показатели дыхательной функции, гемодинамики МКК, но и улучшает качество жизни больных с хронической патологией легких; уменьшается обращаемость к врачу; предупреждается инвалидизация, продлевается жизнь.

В повседневной практике сохраняет свое значение оксигенотерапия 30-40%-ным кислородом через носовой катетер или негерметичную маску по 10-15 мин с перерывами. Может быть использована вспомогательная искусственная вентиляция легких (ВИВЛ) с сеансами по 20-30 мин, курс лечения 4 недели. Увеличение выживаемости отмечено у больных с гипоксемией, которым применяли ДОТ хотя бы 12 часов в день.

Пациенты, у которых при дыхании кислородом в остром опыте отмечается снижение среднего ЛАД на 5 мм рт.ст. и больше, живут дольше, чем те, у которых подобной реакции при вдыхании кислорода не наблюдается. Положительный эффект на выживаемость связан не с вазодилатирующим эффектом на малый круг кровообращения, а больше относится к его способности улучшать утилизацию кислорода в периферических тканях. Современные требования к назначению дополнительной оксигенотерапии не зависят от исходных гемодинамических параметров легочного кровообращения или ответа легочного сосудистого ложа на ингаляцию кислорода.

#### АБСОЛЮТНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ОКСИГЕНОТЕРАПИИ

1.  $PaO_2$  при дыхании комнатным воздухом составляет < или = 55 мм рт.ст. и /или  $SaO_2 < .PaO_2 < или = 55-59$  мм рт.ст. и/ или  $SaO_2 = 89\%$  после стабилизации состояния в течение трех недель;
2.  $PaO_2 < или = 55-59$  мм рт.ст. и/ или  $SaO_2 = 89$  в сочетании с любым из следующих состояний:
  - периферические отеки связанные с застойной сердечной недостаточностью;
  - ЭКГ признаки P-pulmonale (зубец P < 3 mm в стандартных отведениях II, II, avF);
  - эритроцитоз (при наличии Ht > 56 %).

#### ОСОБЫЕ СИТУАЦИИ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ КИСЛОРОДОТЕРАПИИ

- Во время физической нагрузки:  $PaO_2 < 55$  мм рт.ст. и/ или  $SaO_2 = 88\%$  при небольших нагрузках;
- Во время сна:  $PaO_2 < 55$  мм рт.ст. и/ или  $SaO_2 = 88\%$ , ассоциированные с такими осложнениями, как ЛАГ, повышенная дневная сонливость и аритмии сердца.

Кислород обычно подают через носовую канюлю со скоростью, достаточной для создания  $PaO_2$  в пределах 65–80 мм рт.ст. в состоянии покоя при помощи специальных портативных

аппаратов, вырабатывающих чистый кислород. Скорость подачи кислорода увеличивают во время физических нагрузок и сна (обычно 1–2 л/мин). Оксиметрия во время этих состояний может помочь в подборе скорости подачи кислорода. Продолжительность дополнительной оксигенотерапии – не менее 15 ч в сутки ежедневно с обязательным охватом ночного периода.



Рис. 3. Кислородотерапия

Для практического решения **вопроса борьбы с синдромом сонного апноэ** необходима целенаправленная программа действий. Она должна включать:

1. *Информирование населения.* Необходимо широкое разъяснение сути синдрома сонного апноэ с использованием средств массовой информации. Многие не знают, что храп – это не просто неприятное звуковое сопровождение сна, но и опасное для здоровья состояние. Привычная утренняя головная боль, частое ночное мочеиспускание, дневная

сонливость и другие симптомы должны заставить больного обратиться к врачу.

2. *Подготовку врачей.* В программах медицинского образования и последиplomного усовершенствования должны быть вопросы этиологии, патогенеза, факторов риска, лечения и профилактики синдрома сонного апноэ. Синдром сонного апноэ должен быть обязательно включен в программы по внутренним болезням, неврологии, педиатрии, неонатологии, ЛОР, анестезиологии и реаниматологии, организации здравоохранения и семейной медицины.
3. *Скрининг.* Выявление анкетных форм для выявления синдрома апноэ сна.
4. *Диагностику синдрома апноэ сна с использованием антропометрических, центрально-гемодинамических, полисомнографических данных.*
5. *Организацию лечебных центров* - с исключением пессимистического прогноза Бернарда Шоу, о том, что узкий специалист не столь отдаленного будущего будет знать «все ни о чем». Сомнологу-апнологу надо будет знать достаточно много, если учесть полиэтиологичность синдрома сонного апноэ, их многообразные клинико-физиологические следствия и многообразные методы лечения.
6. *Диспансеризацию больных с синдромом сонного апноэ* – организацию центров по проблеме синдрома сонного апноэ, которые смогут взять на себя все вопросы этой патологии, включая социальные, в том числе обеспечение дорогостоящей аппаратурой для лечения и профилактики синдрома сонного апноэ – будь то концентраторы кислорода или аппараты для обеспечения непрерывного положительного давления в дыхательных путях (continuous positive airways pressure – CPAP).

Таким образом, проблема сонного апноэ должна быть решена. Сон должен быть освежающим, вдохновляющим, но никак не изнуряющим и тем более – не вечным.

**Патогенетическая терапия** направлена на понижение ЛАГ. Основной целью назначения вазодилаторов является снижение давления в малом круге кровообращения и предупреждение сердечной недостаточности. Ранее всего у пациентов с легочным сердцем начали применять препараты из группы альфа-адреноблокаторов (фентоламин, празозин), затем – гидралазин, натрия нитропруссид, нитроглицерин. Все перечисленные препараты приводили к достоверному снижению давления в легочной артерии и общего легочного сосудистого сопротивления, повышению сердечного выброса. Тем не менее, ряд причин ограничил широкое применение этих препаратов у больных с легочным сердцем. В первую очередь, это вызываемая ими системная артериальная гипотония, не позволяющая назначать высокие дозы лекарств, необходимых для адекватного снижения давления в малом круге кровообращения. Кроме того, при длительном назначении некоторых вазодилаторов (например, нитропруссид натрия) развивается толерантность, требующая постоянного увеличения их дозы.

### **Селективные легочные вазодилаторы**

Поэтому наибольшие перспективы в лечении ЛГ связывают с селективными легочными вазодилаторами. В последние годы был достигнут существенный прогресс в понимании патогенетических механизмов развития ЛГ и ЛС, которые открывают хорошие перспективы в разработке новых подходов к их медикаментозному лечению. Были получены доказательства того, что в процесс формирования ЛГ вовлечены различные нарушения в функционировании эндотелия легочных сосудов, которые приводят к вазоконстрикции и пролиферации сосудистой стенки. Эндотелиальная выстилка сосудов регулирует местные процессы гемостаза, пролиферации, миграции клеток крови в сосудистую стенку и, наконец, сосудистый тонус. Ее функция строится таким образом, чтобы предотвращать проникновение лейкоцитов в субэндотелий, а также свертывание

крови. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы. ЛГ характеризуется тяжелыми изменениями эндотелиальной функции, именно её нарушения имеют прогностическое значение. Поэтому у таких больных оказались наиболее эффективными лекарства, обладающие преимущественно эндотелиальной активностью. Среди многих факторов, синтезируемых эндотелием, прежде всего привлекают внимание те, которые связаны с регуляцией сосудистого тонуса. Это вазодилаторные субстанции – NO и простаглицлин, и вазоконстрикторные – эндотелин.

В последние годы для уменьшения степени легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) наметилась тенденция к раннему включению в комплексную терапию больных ХЛС периферических вазодилаторов. В связи с тем, что **простаглицлины** как вазодилаторы играют важную роль в поддержании тонуса легочных сосудов как в нормальных, так и при различных формах ЛАГ, рассмотрим вопросы возможностей применения этих препаратов.

Простаглицлины обладают сильным сосудорасширяющим действием, являются эндогенными ингибиторами агрегации тромбоцитов. Достоинство применения этих препаратов при легочной гипертензии заключается в их относительно селективном воздействии на легочные сосуды. Возможность применения **простаглицлина** – препарата, блокирующего расположенные в эндотелии и гладких мышцах сосудов эндотелиновые рецепторы, ограничена из-за необходимости постоянного введения препарата через катетер в центральную вену, поскольку период полураспада этих препаратов очень короткий. Способность снижать давление в легочной артерии, уменьшать сопротивление в сосудах легких и давление в правом предсердии со значительным облегчением одышки при физической нагрузке нивелируется тератогенными и потенциально токсическими свойствами для печени.

Существенным недостатком применения этой группы вазодилаторов является высокая стоимость лечения больного. Препараты простагландинов применяются в тяжелых ситуациях при первичной легочной гипертензии, у больных вторичной формой с выраженной облитерацией легочных сосудов, к примеру, при системной склеродермии. Простациклин не только вазодилатор, но и ингибитор коагуляции посредством дезагрегации тромбоцитов, что делает анти-тромбоцитарное действие препарата еще более привлекательным для терапии больных с ХЛС и ЛАГ, многие из которых имеют склонность к тромбозам. Положительным качеством является то, что 70% препарата инактивируется в легких и при внутривенном введении он поступает в большой круг кровообращения в ничтожно малом количестве, не вызывая заметной системной гипотонии.

Длительное внутривенное использование простациклина способствует увеличению двухлетней выживаемости до 80% (по сравнению с 33% при традиционной терапии), улучшает качество жизни пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке и уменьшает проявления ЛГ. В ряде случаев такая терапия может рассматриваться как альтернатива трансплантации. Показано, что простациклин вызывает селективную легочную вазодилатацию (снижение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии) у пациентов со вторичной ЛАГ на фоне фиброза легких.

Простагландин E-1 (альпростадил, вазапостан) назначается в начальной дозе – 5–10 нг/кг/мин, в дальнейшем постепенно увеличивается до 30 нг/кг/мин; эпопростенол – начальная доза 4мг/кг/мин, при длительном применении 1–2 мг/кг/мин; трепростинил – начальная доза 1,25 нг/кг/мин с постепенным повышением, но не более 40 нг/кг/мин; простациклин – 2–24 нг/кг/мин. Побочные реакции – системная гипотония, боли в сердце, головные боли, боли в животе, покраснение лица и конечностей, тошнота.

В клинической практике применяются также аналоги простациклина – эпопростенол и илопрост. Инфузионная терапия аналогом простациклина – эпопростенолом может проводиться в течение 10 лет и более. Правда, стоимость годового курса инфузионной терапии эпопростенолом составляет около 50000\$. При использовании пролонгированного аэрозольного аналога простациклина илопроста удалось добиться клинического улучшения состояния у пациентов с декомпенсацией правожелудочковой сердечной недостаточности. Ингаляции илопроста повышают толерантность к физической нагрузке у пациентов с первичной легочной гипертензией. Наряду с ингаляционными формами, в настоящее время проходят клинические испытания аналога эпопростенола для перорального приема – берапроста.

Следует отметить, что *простагландины назначаются пациентам с ЛАГ, как правило, лишь в качестве монотерапии*. В то же время может быть оправдано его сочетание с другими вазодилаторами, в частности с антагонистами кальция. В связи с тем, что непомерная стоимость простациклина не позволяет его широко использовать, в настоящее время простагландины применяются у пациентов с ЛАГ и ХЛС при непереносимости кальциевых антагонистов или при их неэффективности.

Новый класс вазодилаторов при ЛАГ – *антагонисты эндотелиновых рецепторов*. Активно внедряются в клиническую практику принципиально новые препараты, такие, как **антагонисты эндотелиновых рецепторов** (Босентан, Ситаксентан). Эндотелин – растворимый пептид, регулирующий кровоток на уровне микрососудов и микроциркуляторного русла. Эндотелин индуцирует увеличение содержания ионов кальция, ведущих к вазоконстрикции. Эндотелин-1 вызывает легочную и системную вазоконстрикцию, обладает отрицательным инотропным эффектом. Эндотелин-1 вырабатывается при увеличении количества эндотелиальных клеток сосудов легких, которое отражает

пониженную продукцию NO эндотелием. Действие эндотелина-1 на рецепторы поверхности гладкомышечных клеток сосудов вызывает спазм легочных сосудов и гипертрофию их стенки. Показана тесная связь между высоким уровнем эндотелина-1 в плазме крови, усилением экспрессии рецепторов эндотелина-1 на поверхности эндотелия легочных сосудов и развитием ЛАГ и ГПЖ.

Синтезирован препарат бозентан (траклер), который является антагонистом рецепторов эндотелина в клетках сосудов. Проводится испытание данного препарата при лечении тяжелых форм легочной гипертензии в рамках специальной программы.

Наличие выраженных побочных системных эффектов антагонистов эндотелиновых рецепторов ограничивает внутривенное применение данной группы препаратов. Вопрос об их длительном пероральном приеме на сегодняшний день остается открытым.

Бозентан – первый препарат из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов. Он предназначен для перорального приема, изученного при терапии ЛАГ, снижающего общее легочное сосудистое сопротивление сосудов (ОЛСС) и среднее ЛАД, несколько повышает сердечный индекс, увеличивая толерантность к физической нагрузке, уменьшая класс дыхательной недостаточности, улучшая характеристики диастолической функции ЛЖ, уменьшает размеры ПЖ, улучшает показатели эндотелиальной регуляции. Бозентан зарегистрированный FDA обходится больному приблизительно 30000 долларов США в 1 год.

### ***Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы***

**Силденафил** – мощный селективный ингибитор цГМФ-зависимой фосфодиэстеразы (тип 5), предотвращая деградацию цГМФ, вызывает снижение легочного сосудистого сопротивления и перегрузки ПЖ. К настоящему времени уже накоплены данные, демонстрирующие хорошую переноси-

мость и эффективность силденафила у больных с ЛГ различной этиологии. В клинических исследованиях силденафил применялся в разовых дозах 25–100 мг 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 с ЛГ, у которых неэффективна стандартная медикаментозная терапия.

### ***Комбинированная терапия***

Использование для лечения пациентов с 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.

Возможности использования комбинации бозентана с простагландинами или силденафилом у больных ИЛГ и ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани со II и III ФК (NYHA) исследуются в рандомизированных исследованиях.

Среди вазодилататоров в настоящее время наибольший клинический интерес представляют *антагонисты кальция, нитраты и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента*. Однако опыт применения этих препаратов при ХЛС свидетельствует о недостаточной изученности ведущих механизмов их действия, влияния на центральную и внутрисердечную гемодинамику, функцию внешнего дыхания, оксигенацию крови; не разработана также тактика их длительного применения в условиях поддерживающей терапии больных ХЛС.

Очевидно, что «идеальный» для лечения легочной гипертензии вазодилатирующий препарат должен снижать сопротивление сосудов малого круга кровообращения значительно

активнее, чем большого. Этим требованиям соответствуют *антагонисты кальция из группы дигидропиридинов*.

**Антагонисты кальция** наиболее широко использовались для лечения легочной гипертензии у пациентов с ХОЗЛ. Арутюнов Г.П. с соавторами (2000), проанализировав случаи госпитализации пациентов, страдающих ХОЗЛ, показали, что для коррекции сердечной недостаточности антагонисты кальция назначались в 42% случаев, нитраты – в 68%, ингибиторы АПФ – в 11%, а мочегонные – в 74%. Коэффициент приверженности лечению конкретным препаратом в этом исследовании показал, что установление диагноза «легочное сердце» подразумевает одномоментное назначение нитратов и мочегонных. ИАПФ назначались коротким курсом (для сравнения коэффициент для ИАПФ был от 0,12 до 0,25, тогда как при терапии бронхолитиками и муколитиками коэффициент был равен 1). Причем ни в одном случае не было выполнено ЭХОКГ, т.е. функция ПЖ не оценивалась.

Патофизиологическим обоснованием применения антагонистов кальция в лечении дисфункции миокарда служит их известная способность улучшать расслабление сердечной мышцы и тем самым увеличивать диастолическое наполнение желудочков. Поэтому их применение приносит наибольший успех в ситуациях, когда расстройства диастолического наполнения обусловлены в большей степени нарушениями активной релаксации, а не увеличением жесткости камер. Но и в последнем случае использование антагонистов кальция весьма эффективно, благодаря способности этих препаратов уменьшать массу миокарда и улучшать пассивные эластические свойства сердечной стенки. Современные терапевтические подходы коррекции нарушенных диастолических свойств желудочка включают применение фармакологических препаратов, увеличивающих релаксацию желудочков и способствующих снижению нагрузки на желудочки. В последние годы в клиническую практику внедрены новые антагонисты кальция – *амлодипин* и *исрадитин*. Высокая селективность к сосудам (в 80 раз выше,

чем по отношению к миокарду) снижение сосудистого сопротивления без снижения сердечного выброса, снижение потребности миокарда в кислороде, возможность связывания с негидропиридиновыми рецепторами (к дилтиазему) – комплексный механизм, обеспечивающий надежную блокаду кальциевых каналов с антиагрегантным и антиатеросклеротическим эффектом помогает врачу сделать правильный выбор препарата для лечения легочной артериальной гипертензии.

Постепенное начало действия, минимальный риск побочных эффектов (связанных с вазодилатацией), самая большая продолжительность действия, стабильная концентрация препарата в плазме, без активации симпатoadренальной системы – выгодно отличает антагонисты кальция нового поколения. Препараты зарекомендовали как высокоэффективные лекарственные средства для лечения как системной гипертензии, так и легочной гипертензии.

Следует отметить, что лишь 25–50% больных с легочной гипертензией «отвечают» на терапию вазодилататорами, то есть, у них можно добиться снижения давления в легочной артерии и повышение сердечного выброса без значимой системной гипотонии.

Существуют следующие **критерии “ответа” на вазодилатирующую терапию во время проведения острых проб:**

- снижение легочного сосудистого сопротивления более чем на 20%;
- снижение легочного сосудистого сопротивления сопровождающееся падением соотношения легочного сосудистого сопротивления к общему сосудистому сопротивлению более чем на 20%;
- повышение сердечного выброса (>10%) вместе с уменьшением среднего давления в легочной артерии;
- снижение легочного сосудистого сопротивления в сочетании с более чем на 10% снижением давления в легочной артерии более чем на 30%.

Таблица 2

Критерии “ответа” на вазодилатирующую терапию  
во время проведения острых проб  
(Rubin L.J., Rich S., 1997)

Показатели	Желательные изменения	Комментарии
1	2	3
Среднее ЛАД	Снижение > 25%	Не должно ассоциироваться со снижением системного АД
ЛСС	Снижение > 33%	Должно ассоциироваться со снижением давления в ЛА и увеличением СВ. Только увеличение СВ может в дальнейшем приводить к ПЖСН
Давление в ПП	Отсутствие изменений или снижение	Увеличение давления в ПП сигнализирует об угрозе развития ПЖСН
Давление заклинивания ЛА	Отсутствие изменений	Увеличение давления заклинивания ЛА предполагает наличие веноокклюзионной болезни или сопутствующей ЛЖСН
Системное АД	Минимальное снижение; ср. АД д.б. не менее 90 мм Hg	Значительная гипотензивная реакция является противопоказанием для длительной терапии вазодилататорами
СВ	Увеличение	Увеличение СВ должно быть связано с увеличением УО, а не только с возрастанием ЧСС

Продолжение табл. 2

1	2	3
ЧСС	Незначительное изменение	Тахикардия приводит к недостаточности ПЖ. При использовании больших доз дилтиазема необходимо следить за возможным развитием брадикардии
SaO <sub>2</sub> в системной циркуляции	Увеличение при сниженных показателях при дыхании комнатным воздухом, небольшие изменения при нормальных показателях	Снижение насыщения крови кислородом в системной циркуляции предполагает наличие заболевания легких или правого шунтирования крови и служит противопоказанием для длительного использования вазодилататоров
SaO <sub>2</sub> в легочной циркуляции	Увеличение	Должно отражать увеличение СВ и улучшение тканевой оксигенации

Определенно сказать, чем обусловлен «неответ» на вазодилатирующую терапию у больных с легочным сердцем в настоящее время невозможно. Наиболее обоснованным являются две точки зрения.

Согласно первой, рефрактерность к вазодилататорам возникает в случаях, когда преобладают необратимые изменения мелких легочных сосудов, такие, как фиброз интимы, плексогенные и дилатационные поражения.

Согласно второй точки зрения – «неответ» на вазодилатирующую терапию может возникать у пациентов с выраженными нарушениями в системе гемостаза, когда на первый план выходят прокоагуляционные изменения. Вазоспазм не играет ведущей роли. Чаще всего это пациенты с тромбозами легочной артерии и первичной легочной гипертензией. Таким

больным, по-видимому, к базисной терапии вазодилататорами необходимо добавить антикоагулянты.

Безусловно, проведение острой пробы имеет некоторые ограничения, но, тем не менее с ее помощью можно достаточно точно предсказать, будет ли целесообразным назначение вазодилататоров у того или иного пациента. L.J. Rubin, S. Rich, в 1997 г. дали интерпретацию изменений гемодинамических показателей при положительной острой пробе с вазодилататорами (табл. 2).

**Показания к назначению вазодилататоров для лечения ЛГ при ХОЗЛ** – сохранение и персистирование легочной гипертонии, несмотря на бронходилатирующую и кислородную терапию.

**Основные побочные эффекты вазодилататоров:** 1. ухудшение оксигенации вследствие вентиляционно-перфузионных соотношений; 2. системная гипотензия.

**Хроническое назначение вазодилататоров можно рекомендовать:** если 1. легочное сосудистое сопротивление снижается не менее чем на 20%; 2. сердечный индекс повышается или не меняется; 3. системное АД незначительно снижается.

**Показаниями к назначению вазодилататоров для лечения ЛГ при ХОЗЛ** являются сохранение и персистирование легочной гипертонии, несмотря на бронходилатирующую и кислородную терапию.

**Основные побочные эффекты вазодилататоров:**

- ухудшение оксигенации вследствие вентиляционно-перфузионных соотношений;
- системная гипотензия.

**Хроническое назначение вазодилататоров можно рекомендовать:** если 1. легочное сосудистое сопротивление снижается не менее чем на 20%; 2. сердечный индекс повышается или не меняется; 3. системное АД незначительно снижается.

### **Рекомендуемые вазодилататоры:**

- нифедипин (ретардная форма 30–120 мг в день);
- дилтиазем (ретардная форма 120–720 мг/день);
- исрадипин 5 мг в сутки;
- амлодипин 5 мг в сутки.

Резюмируя представленные данные касательно возможностей использования системных вазодилататоров для лечения ЛГ при ХОЗЛ, отметим, что все-таки некоторые ведущие западные специалисты полагают, что они, хотя и приводят к незначительному снижению ЛАД и увеличению сердечного выброса у больных с ХОЗЛ, их назначение нецелесообразно из-за вызываемого ими ухудшения газового состава крови (усугубление гипоксемии), и пока нет убедительных доказательств в пользу их клинической эффективности (Pawels S. et al., 2003; Barbera M. et al., 2003). Поэтому они не рекомендуют назначение системных вазодилататоров для лечения легочной гипертонии, ассоциированной с ХОЗЛ. Однако мы полагаем, что у больных с ХОЗЛ (особенно у горцев), осложненной пресистирующей легочной гипертонией и выраженной дисфункцией правого желудочка, оправданно всегда рассмотреть возможность применения вазодилататоров, особенно при наличии ремоделинга правых отделов сердца и в особенности при сочетании с системной гипертонией и сердечной недостаточностью строго и постоянно контролируя клинический статус, газовый состав крови и сердечного выброса.

Необходимость **антикоагулянтной терапии** при ЛАГ и ХЛС не вызывает сомнения. Хотя остается нерешенным вопрос, какому классу антикоагулянтов отдать предпочтение. До настоящего времени единственным широко применявшимся в этих ситуациях препаратом, был непрямой антикоагулянт *варфарин*. Несомненным его преимуществом являлась возможность приема per os.

Однако существенный недостаток препарата – необходимость постоянного контроля за уровнем протромбина и возможность массивных кровотечений per diapedesem при его

передозировке – препятствовали широкому внедрению этого лекарственного средства в практику лечения ЛГ и ХЛС. В качестве альтернативы варфарину у ряда пациентов с первичной легочной артериальной гипертензией, имеющих риск кровотечений или не переносящих этот препарат, предполагалось использовать небольшие дозы *стандартного гепарина* (до 15000–20000 ЕД в сутки), так, чтобы активированное частичное тромбопластиновое время повышалось лишь в 1,5–1,7 раза по сравнению с контролем. Дополнительным аргументом в пользу применения гепарина являлась также убедительно показанная в серии экспериментальных исследований его способность уменьшать гипертрофию средней оболочки легочных артерий, возникающую при легочной гипертензии. Тем не менее и этот препарат не нашел широкого применения при данной патологии, так как обладал рядом недостатков: во-первых, его необходимость часто вводить (до четырех раз в сутки) подкожно, вести постоянный биологический контроль за его действием; во-вторых, он обладал рядом серьезных побочных реакций: способность вызвать кровотечение, тромбоцитопению, остеопороз, особенно при длительном (в течение 1–2 месяцев) постоянном его применении.

В последние годы создан и успешно внедряется в клиническую практику новый класс антикоагулянтных препаратов – *низкомолекулярные гепарины*. Изменение молекулярной массы приводит и к изменению фармакокинетики этих препаратов в сравнении со стандартным гепарином. Например, большинство белков крови, способных связывать стандартный гепарин, не связывают и не нейтрализуют низкомолекулярные гепарины, что обуславливает их отличную биологическую доступность в небольших дозах и их “предсказуемый” антикоагулянтный ответ в фиксированных дозах.

В дальнейших клинических исследованиях низкомолекулярные гепарины зарекомендовали себя эффективными и безопасными антитромботическими препаратами для лечения и профилактики венозного тромбоза, не вызывающими

серьезных осложнений даже при длительном назначении. Одним из наиболее доступных низкомолекулярных гепаринов является *надопарин*.

Не следует забывать и о возможности назначения *дезагрегантов* у больных с ЛАГ и ХЛС. Наиболее популярным препаратом из этой группы является аспирин (кислота ацетилсалициловая). Это лекарственное средство с успехом применяется для терапии различных заболеваний, в том числе и сердечно-сосудистых, с 1899 г. Основными механизмами антиагрегационного действия аспирина являются необратимое угнетение синтеза тромбоксана тромбоцитами и обратимое угнетение синтеза простаглицлина в стенке сосуда. Заметными преимуществами препарата по сравнению с антикоагулянтами и простагландинами является простота его применения, отсутствие необходимости лабораторного контроля на фоне его назначения. Аспирин может успешно применяться длительно в комбинации с антагонистами кальция без существенного риска кровотечений. Тем не менее риск развития язвы желудка и 12-перстной кишки остается достаточно высоким. Поэтому особого внимания заслуживает разработанная специальная форма аспирина, покрытая кишечнорастворимой оболочкой. Кислотоустойчивое покрытие растворяется лишь в щелочной среде кишечника, и высвобождение активного вещества – ацетилсалициловой кислоты – происходит не в желудке. Применение этой формы аспирина сводит к минимуму риск наиболее серьезного осложнения при его назначении, а именно *ульцерогенного действия*.

Характерной для пациентов с гипоксемией является полицитемия, что приводит к повышению вязкости крови, усугублению ЛАГ и повышению нагрузки на ПЖ. Гемодинамические исследования показали несомненную пользу *флеботомий* у таких пациентов.

Показанием для флеботомии служит увеличение гемокрита <sup>3</sup> 65–70%. Цель – снижение гемокрита  $\leq$  50%. Обычно проводится несколько венотомий в течение двух-трех недель

и за один сеанс удаляется 300–400 мл крови с вливаниями растворов с низкой вязкостью, например, реополиглокина. Для поддержания гемокрита на должном уровне в последующем достаточно было повторять сеансы один раз в месяц и один раз в два месяца.

Для воздействия, прежде всего, на гемореологические нарушения при ХЛС проводят **сеансы гемосорбции**. Клинический эффект гемосорбции отчасти можно связать с элиминацией из кровотока фибриногена, продуктов деградации фибрина, растворимых комплексов фибринмономеров, что способствует снижению вязкости крови, улучшению перфузии в легочных сосудах, уменьшению газовых нарушений.

У больных с полицитемией, высокой вязкостью крови предложено применение **эритроцитозфераза**, при этом достигается улучшение реологических свойств крови, удаляются патологически измененные эритроциты и в кровяное русло больных возвращаются полноценные молодые их формы.

При появлении симптомов ацидоза применяются **инфузии раствора натрия гидрокарбоната**.

**Диуретики** давно занимают прочное место в лечении больных с декомпенсированным ХЛС. При появлении отеков назначают фуросемид, лазикс; калийсберегающие средства, комбинированные препараты (триампур и др.). Однако в последние годы установлены новые данные о механизмах эффекта ряда некоторых диуретиков при ХОЗЛ и ЛАГ.

Во-первых, было обнаружено, что уровень альдостерона может существенно повышаться при ЛАГ без признаков выраженной правожелудочковой недостаточности, что требует более раннего включения **антагонистов альдостерона** в комплексную терапию при ХЛС. Экскреция альдостерона клетками коркового слоя надпочечников вызывается увеличением экскреции калия, задержки натрия и воды в организме, что ведет к гиперволемии, увеличению преднагрузки. Причем “большими” стимуляторами синтеза альдостерона является ангиотензин II, калий плазмы и кортикотропин. Вследствие

развития гипокалиемии при увеличении содержания альдостерона может возникать электрическая нестабильность миокарда.

Во-вторых, в эксперименте было обнаружено, что спиронолактон действует подобно антагонистам кальция, вызывая блокаду медленных кальциевых каналов с вазодилатирующим и бронхорасширяющим эффектом, причем действует он также и на процессы неокollaгенеза и эндотелиальную дисфункцию.

В-третьих, ингибирование спиронолактоном альдостерона, оказывающего провоспалительную активность, может иметь определенное значение в лечении больных с обострением ХОЗЛ. Было обнаружено прямое сосудистое действие спиронолактона у больных с рефрактерной сердечной недостаточностью.

Очень важно, что препарат может четко уменьшать бронхиальную обструкцию. Интересен тот факт, что даже при лечении сердечной недостаточности наиболее эффективными препаратами – ингибиторами АПФ – может отмечаться «ускользание» альдостерона из-под нейрогуморального контроля ингибиторами АПФ. В большей степени это характерно для ингибиторов АПФ короткого действия (каптоприл). Дело в том, что не только низкие, но и высокие дозы ИАПФ могут производить неполную супрессию РААС. Даже при оптимальных условиях блокада АПФ приводит к активации большого числа нейрогуморальных систем. Отчасти это является результатом неполной блокады АПФ, усиления активации некоторых гормонов и пептидов, в первую очередь, альдостерона.

Таким образом, сосудорасширяющее и бронхолитическое действие спиронолактона связано не только с влиянием на почки, что расширяют возможности его использования при ХЛС.

Интересные данные получены в отношении **фуросемида**. В эксперименте установлено, что препарат стимулирует простагландин E2 в эпителии бронхов, обеспечивая умеренный бронходилатирующий эффект. Установлено, что на фоне

лечения фуросемидом (внутри, в аэрозоле) улучшение гемодинамики в МКК обеспечивается не только диуретическим действием препарата, но и его непосредственным влиянием на сосуды легких. Однако следует всегда помнить, что применять диуретики нужно с большой осторожностью (только при наличии явных отеков), так как ПЖ очень чувствителен к снижению преднагрузки. Тем более, что значение о периферических отеках дискутабельно и до сих пор противоречиво: они могут быть обусловлены как рефлекторной функциональной почечной недостаточностью вследствие гипоксии и гиперкапнии, так и правожелудочковой сердечной недостаточности.

Весомых аргументов в пользу применения *сердечных гликозидов* у пациентов с ХОЗЛ и ЛАГ в настоящее время не имеется. В настоящее время многолетнюю дискуссию о целесообразности применения сердечных гликозидов при декомпенсированном легочном сердце можно считать завершенной. Большинство клиницистов не рекомендуют их назначение в связи с сомнительным клиническим эффектом и быстро развивающейся интоксикацией. Кроме того, доказано, что в ПЖ не существует рецепторов для сердечных гликозидов. Сложилось мнение, что у больных с легочной гипертензией сердечные гликозиды не дают выраженного положительного эффекта, а симптомы гликозидной интоксикации развиваются очень быстро вследствие исходной гипоксической, дисметаболической миокардиодистрофии и применения адренергических агонистов. Из-за аритмогенного действия *препараты дигиталиса следует назначать с большой осторожностью лишь в тех случаях*, когда имеется явная правожелудочковая сердечная недостаточность в сочетании с левожелудочковой и для контроля наджелудочковых тахикардий (например, мерцательная аритмия). Препаратом выбора с учетом меньшей кумулятивной способностью должен быть коргликон, применяемый в виде 0,06% раствора внутривенно по 0,5–1 мл 1–2 раза в сутки при регулярном электрокардиографическом контроле.

Следует отдельно выделить *проблему лечения аритмий при ХЛС*. Связь желудочковых аритмий с летальностью больных, страдающих ХЛС, заслуживает специального внимания, поскольку в настоящее время при ХЛС 50% случаев смерти расценивают как внезапные. Частота выявлений нарушений ритма при суточном мониторинге ЭКГ больных с ХЛС достигает 38–81%, однако столь же велика их вариабельность. Большинство желудочковых аритмий при ХЛС бессимптомны. Неизвестен их точный механизм, но можно предположить, что их генез обусловлен множеством факторов (ишемическая болезнь сердца, гипертензия и аритмогенное свойство лекарств: дигиталиса, диуретиков, атропина, симпатомиметиков, эуфиллина, кортикостероидов), что существенно затрудняет медикаментозное лечение.

У больных с ХЛС многие антиаритмические препараты отрицательно влияют на сократимость миокарда. Менее благоприятные результаты, чем обычно, наблюдались при использовании таких препаратов, как хинидин и новокаинамид. Лидокаин имеет ограниченное применение у больных с ХОЗЛ и тяжелой дыхательной недостаточностью из-за его способности вызывать угнетение дыхательного центра; бета-блокаторы противопоказаны больным с ХОЗЛ в связи с их бронхоспастическим действием. Наиболее перспективными средствами для лечения наджелудочковых аритмий у этого контингента больных являются антагонисты кальция. В зависимости от характера и тяжести нарушений ритма у больных с ХЛС применяют соли калия, поляризующую смесь, рибоксин, дифенин, аллапинин, используют этmozин и этацизин и др. Если эффекта от лекарственной терапии нет, при тяжелых нарушениях сердечного ритма, в критических ситуациях, угрожающих жизни больного, показана электроимпульсная терапия.

Возможной альтернативой лечения ЛАГ в будущем рассматривается *генная терапия с использованием NO-синтазы, простаглицлин-синтазы или рецепторов гена семейной первичной легочной артериальной гипертензии*.

Необходимо помнить, что *больным с ХЛС противопоказаны наркотики*: не только морфин, но и промедол могут привести к тяжелым последствиям и даже гибели больного. Значительное понижение возбудимости дыхательного центра приводит к уменьшению дыхательной активности и резкому усилению гипоксемии, и гиперкапнии. Если все же прием этих препаратов необходим, после применения наркотика наблюдать за больным и дополнительно ввести достаточные дозы кордиамина, коразола, иногда цититона, лобелина.

Нежелательно также применение барбитуратов и других средств, действующих угнетающе на центральную нервную систему.

### Хирургические методы лечения

**Эмболэктомия** проводится при тромбоэмболической хронической легочной гипертензии с выраженными клиническими проявлениями. Операция осуществляется в специализированном учреждении при локализации тромба проксимальнее долевой бифуркации. **Эндартерэктомия** позволяет усилить кровоток в кровеносной системе легких, увеличивает выживаемость и улучшает качество жизни пациентов. Антикоагуляционную терапию и тромболитическую в данном случае обычно не применяют.

В последнее время активно внедряется еще один метод – **баллонная предсердная септостомия**. Эта методика позволяет повысить сердечный выброс у пациентов с тяжелой ЛАГ, а также улучшить выживаемость и качество жизни, особенно у больных с первичной легочной артериальной гипертензией. Баллонная предсердная септостомия является менее дорогой альтернативой инфузионной терапии простациклином и трансплантации легкого.

Следующим хирургическим методом лечения больных с ЛАГ и легочным сердцем является **резекция легких с целью снижения объема**. Данная операция предложена для лечения некоторых больных с выраженной эмфиземой легких и заклю-

чается в резекции 20–30% объема каждого легкого для снижения значительной гиперинфляции легких у больных ХОЗЛ. После буллэктомии компрессированные участки нормальной паренхимы легких расправляются, что приводит к улучшению функции легких и повышению толерантности к физической нагрузке. У больных с диффузной эмфиземой улучшение, вероятно, связано с восстановлением эластичности мелких воздухоносных путей, улучшением вентиляционно-перфузионных отношений и снижением объема легких в конце выдоха.

### Показания к резекции легких для снижения объема легких:

1. Нет возрастных ограничений.
2. Отказ от курения в течении последних четырех месяцев, до начала лечения.
3. Визуализационные методы должны продемонстрировать гетерогенные заболевания (при гомогенном заболевании более строгие критерии).
4. Тесты функции внешнего дыхания (все тесты проводятся после назначения бронходилататоров; легочные объемы измеряют с помощью плетизмографии):
  - объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1) < или = 45%, если возраст > 75 лет, ОФВ1 > или = 15% от должного);
  - общая емкость легких > или = 110%;
  - остаточный объем легких > или = 150%;
  - диффузионная способность для СО < или = 70%;
  - отсутствие бронходилататорного ответа со стороны ОФВ1 < или = 30% и 300 мл;
  - $PaCO_2 < 60$  мм рт.ст. и  $PaO_2 > 45$  мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом;
5. Среднее легочное артериальное давление < или = 35 мм рт.ст. или пиковое систолическое давление < или = 45 мм рт.ст.

ХОЗЛ являются наиболее частым показанием для **трансплантации легких** во всем мире. Трансплантация легких – метод лечения больных с тяжелыми изменения паренхимы и сосудов легких в терминальной стадии ХОЗЛ. В настоящее время трансплантация как одного легкого, так и билатеральная, в послеоперационном периоде приводит к значительному улучшению функции легких, толерантности к физическим нагрузкам и повышению качества жизни. Годовая и пятилетняя выживаемость при трансплантации одного или обоих легких у больных с эмфиземой легких составляет около 80% и 40% соответственно. Осложнения, ассоциированные с трансплантацией легких, связаны с различной инфекцией (вирусной, бактериальной, грибковой), реакцией хронического отторжения трансплантата (облитерирующий бронхиолит) и неспецифическими осложнениями вследствие длительного приема иммуносупрессантов. Реакция хронического отторжения трансплантата, клинически проявляющаяся как прогрессирующее ухудшение функции легких, а патоморфологически – облитерирующим бронхиолитом, может наблюдаться у 40% реципиентов и в настоящее время является наиболее частой причиной смерти у этой категории больных.

#### **Показания для трансплантации легких при ХОЗЛ:**

Вес – в пределах 80–120% от идеальной массы тела.

Примерный максимальный возраст 65 лет (при пересадке одного легкого); 60 лет (при пересадке двух легких); 55 лет (при пересадке комплекса «сердце-легкие»).

Крайне тяжелые состояния несмотря на оптимальную медикаментозную терапию: сердечная недостаточность NYHA III; ОФВ1 < 20%; быстро прогрессирующее снижение ОФВ1; гипоксия; гиперкапния; применение кортикостероидов в минимальных дозах (15–20 мг в сутки); клиренс креатинина > 50 мг/мл/мин.

#### **Противопоказания для трансплантации легких при ХОЗЛ:**

- Наличие злокачественных новообразований в недавнем прошлом и в настоящем.
- Тяжелые заболевания с системным поражением органов.
- Внелегочные инфекции.
- Злоупотребление субстанциями (включая сигареты) более 6 месяцев.
- Зависимость от вспомогательной вентиляции.

Несмотря на то, что прогноз у больных, страдающих легочным сердцем, в настоящее время улучшился, все же лечение в поздних стадиях мало эффективно. Уже в ранних стадиях больные должны находиться под постоянным диспансерным наблюдением и активно лечиться, это предотвратит прогрессирование патологического состояния.

#### **ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**

Пандемия новой коронавирусной инфекции – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») изменила рутинную практику ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией. Как и больные с другими хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями, пациенты с ЛАГ не подвержена большому риску заболеваемости новой коронавирусной инфекцией. Однако в текущей эпидемиологической ситуации остро обозначены проблемы ведения групп высокого риска, в которых чаще отмечается тяжелое течение COVID-19 с большей частотой наступления летальных исходов. Больные с разными формами легочной гипертензии без сомнений относятся к группе высокого риска, учитывая, как наличие тяжелой жизнеугрожающей сердечно-сосудистой патологии, так и фоновой патологии в случае ассоциированных форм заболевания. Вместе с тем

первый зарубежный опыт указывает на довольно низкую заболеваемость и относительно благоприятное течение COVID-19 при ЛАГ, что позволяет сформулировать ряд гипотез, которые будут подтверждены или отвергнуты в ближайшее время.

В текущей эпидемиологической ситуации, когда мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции, остро обозначены проблемы ведения групп высокого риска, среди которых особое место занимают пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) [1]. COVID-19 («Coronavirus disease 2019»), как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) назвала новое вирусное заболевание 11.02.2020 г., при наличии у больных сердечно-сосудистой патологии представляет большую опасность как в отношении декомпенсации хронических ССЗ, так и специфического поражения сердечно-сосудистой системы (ССС), особенно в случае тяжёлого течения; сопряжено с высоким риском неблагоприятных исходов и создаёт дополнительные сложности в диагностике и определении тактики лечения [1,2].

Легочная гипертензия (ЛГ) является тяжелой сердечно-сосудистой патологией, которая при отсутствии лечения имеет крайне неблагоприятный прогноз [3]. Медицинское сообщество всего мира при новой пандемии столкнулось с множеством уникальных проблем при ведении пациентов с различными формами ЛГ [4]. Этот обзор подготовлен с целью улучшения оказания медицинской помощи данной категории больных в текущей ситуации. В нем суммированы накопленные к настоящему времени немногочисленные данные по проблеме ведения пациентов с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) и COVID-19 на основании анализа множества источников информации. Это материалы ВОЗ и Временные рекомендации Минздрава РФ, руководства Российского кардиологического общества, мнения экспертов Европейского респираторного общества (ERS) и Европейского общества кардиологов (ESC), Американской ассоциации легочной гипертензии, а также

доступная информация из ведущих медицинских журналов и он-лайн ресурсов [1–5].

В исторической справке следует отметить, что вспышка новой коронавирусной инфекции случилась в декабре 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) с эпицентром в городе Ухани провинции Хубэй, тогда возбудителю было дано временное название 2019-nCoV [2]. 11 февраля 2020 г. Международный комитет по таксономии вирусов дал официальное название возбудителю этой инфекции – SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) [1]. 20.01.2020 г. ВОЗ назвала новую коронавирусную инфекцию международной чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, а 11.03.2020 г. объявила пандемию COVID-19. Согласно постановлению Правительства РФ N668 от 31.01.2020 г. инфекция SARS-CoV-2 включена в перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих [5]. Минздравом РФ в соответствии с материалами ВОЗ обновляются Временные методические рекомендации «Профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 24.04.2020г. подготовлена 6-я версия документа [5].

SARS-CoV-2 – это новый штамм коронавирусов семейства Coronaviridae (II группа патогенности), вызывающий опасное инфекционное заболевание – COVID-19 [1,2]. Одноцепочечный РНК-содержащий вирус, относится к линии Beta-CoV и предположительно является рекомбинантным вирусом между коронавирусом (CoV) летучих мышей и неизвестным по происхождению CoV. Генетическая последовательность SARSCoV-2 и SARS-CoV, который циркулировал в 2002–2003 гг. и вызывал развитие атипичной пневмонии, совпадает по меньшей мере на 79% [2,5].

Установлены основные пути передачи инфекции – воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактный. Инкубационный период составляет в среднем 5–7 дней (от 2 до 14) и может достигать 24 дней. У 97,5% пациентов симптомы развиваются через 11,5 дней от момента заражения [5].

Возможна передача, как от заболевших лиц, так и бессимптомных носителей. Входными воротами инфекции является эпителий верхних дыхательных путей (ВДП), желудка и кишечника. SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин превращающего фермента II типа (АПФ2) (клетки дыхательного тракта, альвеолоциты II типа, миокарда, почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, центральной нервной системы) [2,5].

Новая коронавирусная инфекция протекает у большинства пациентов в легкой форме (80%) в виде острой респираторной инфекции. Симптоматика включает лихорадку (>90%), кашель (80%), одышку (55%), утомляемость (44%), заложенность в груди (>20%) [2,5]. Среди первых симптомов могут наблюдаться миалгия (11%), спутанность сознания (9%), головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), першение в горле, заложенность носа, тошнота, рвота, сердцебиение, нарушение обоняния или вкуса, Тяжелое течение заболевания связано с развитием двусторонней пневмонии, у 5% пациентов – остро респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса или шока [1].

Более высокому риску тяжелого течения COVID-19, основываясь на имеющихся данных и клиническом опыте, могут быть подвержены пожилые люди и люди любого возраста, имеющие тяжелые основные заболевания.

Группы риска тяжелого течения пациентов с COVID-19:

- Лица в возрасте старше 65 лет
- Лица всех возрастных групп, имеющих тяжелые заболевания, особенно при неадекватном контроле, в том числе: заболевания легких (ХОБЛ, астма, др.);
- ССЗ;
- иммунодефицит (онкологические, заболевания, аутоиммунные заболевания, костного мозга или органов,
- ВИЧ-инфекция/ СПИД, длительное использование кортикостероидов и других иммунодепрессантов);
- ожирение (индекс массы тела [ИМТ] > 40 кг/м<sup>2</sup>);

- сахарный диабет;
- хроническое заболевание почек, потребность в гемодиализе;
- тяжелое заболевание печени.

Известно, что данные зарубежных регистров указывают на повышение среднего возраста установления диагноза ЛАГ до 60 и даже 70 лет [6,7]. При анализе данных Российского национального регистра (NCT03707561), включившего около 500 пациентов из 52-х регионов РФ с впервые установленным диагнозом ЛАГ, средний возраст составил 45,2 ±14,9 лет (табл. 3). В спектре ЛАГ представлены ассоциированные формы патологии. Наличие системных заболеваний соединительной ткани (19,3% в спектре ЛАГ) с частой потребностью в назначении иммуносупрессивной терапии; портолегочная гипертензия, ЛАГ на фоне ВИЧ-инфекции вносят дополнительный вклад в повышение риска при заражении COVID-19.

Таблица 3 – Демографическая характеристика ЛАГ по данным Российского регистра

Показатель	ЛАГ	ИЛГ	ЛАГ-ВПС	ЛАГ-СЗСТ	портоЛГ
Возраст на момент установления диагноза, лет	45,2±14,9	41,0±12,8	41,2±13,4	51,4±13,5 *#»	40,8±10,4
Женщины %	81,3%	84,4% #	74,7%	89,4% #	55,6%
Период от дебюта симптомов до установления диагноза	16,9 [3,8; 34,4]	24,0 [8,4; 45,6] #»	14,2 [6,0; 33,8]	10,9 [4,8; 14,4] *	12,4 [4,7; 23,8]

\*p<0,05 – по сравнению с группой ИЛГ, # p<0,05 – по сравнению с группой портоЛГ, « p<0,05 - по сравнению с группой ЛАГ-ВПС

\*p<0,05 – Vs IPAH group, # p<0,05 – Vs portopulmonary hypertension group, « p<0,05 – Vs PAH-CHD (congenital heart defects) group

Важно подчеркнуть, что наличие патологии ССС, включая ЛАГ, не ассоциировано с более высоким риском заражения [1,2]. ССЗ ассоциируются с более высоким риском осложнений при присоединении инфекции [1,3]. Показано, что более высокая частота сопутствующих болезней ССС выявляется у пациентов с тяжелым течением заболевания и неблагоприятными исходами (потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ), летальный исход). Китайский опыт показал, что при средней летальности 2,4% у пациентов с COVID-19 (n=72314), при наличии АГ она составила 6%, а ССЗ – 10,5% [1]. Механизмы таких ассоциаций в настоящее время изучаются, при этом обсуждаются более высокая распространенность ССЗ у пациентов пожилого и старческого возраста, функциональные нарушения иммунной системы, повышенные уровни АПФ2.

Известно, что для снижения риска заражения пациентам рекомендуется соблюдать режим социального дистанцирования и изоляции, мероприятия личной гигиены (тщательное мытье рук, их обработка дезинфицирующими средствами, соблюдение респираторной гигиены), применение лицевых масок. По-видимому, этим мерам пациенты с ЛАГ ответственно следуют. Интересны первые данные об опыте американских коллег, которые продемонстрировали как низкую заболеваемость COVID-19 у больных ЛАГ, так и достаточно легкое течение заболевания в большинстве случаев. В конце марта 2020 г. проведен первичный анализ работы 32 экспертных центров по проблеме ЛАГ в США, который позволил выявить только 13 случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией. Примерно половина больных проходили лечение на дому, что указывает на легкое течение заболевания. 7 больным потребовалась госпитализация, 3-м- проведение ИЛВ, отмечался единственный летальный случай [8].

Horn E.M. и соавт. высказали несколько гипотез, которые могли бы объяснить подобную картину. В первую очередь можно подумать о том, что механизмы легочной

васкулопатии при ЛАГ и/или применение ЛАГ-специфических препаратов оказывают протективное действие при заражении пациентов. Антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ), ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ИФДЭ5), ингаляционный оксид азота (iNO) и простаноиды обладают спектром эффектов, направленных на обратное ремоделирование легочных сосудов, при вирусной инфекции они могут снизить воспалительный ответ, относительную гипоксемию, возможно их влияние и на репликацию вируса. Указанные эффекты можно обсуждать и при применении препаратов, воздействующих на сигнальный путь оксида азота/ циклического гуанозинмонофосфата или простаноидов, что усиливается наличием антиагрегантного эффекта. Частое использование антикоагулянтов у пациентов с ЛАГ – вот еще один потенциальный защитный механизм при COVID-19, учитывая высокий риск тромбозов *in situ* при COVID-19 [1,3].

В условиях цитокинового шторма эндотелиальные клетки легких участвуют в регуляции не только сосудистого тонуса и процессов свертывания крови, но также воспалительного и иммунного ответа [3]. Продукция цитокинов/ хемокинов происходит независимо от формирования воспалительных инфильтратов. Данные аутопсии пациента с COVID-19 при отсутствии ЛАГ показали наличие эндотелиита микрососудов легких, что напоминает картину капилляриита [9]. Возникает гипотеза о том, что изменения субтипов лимфоцитов указывают на то, что сосудистая сеть слишком «истощена» для развития картины эндотелиита и реализации продукции и высвобождения цитокинов [8].

АПФ2 представляет собой связанный с мембраной клеточный рецептор для SARS-CoV-2 [2,10]. Способствует ли увеличение уровня АПФ2 большему проникновению вируса в клетку *in vivo*, или возможно циркулирующий АПФ2 обладает способностью связывать вирус, пока не ясно. В ряде исследований показано протективное значение антагониста ангиотензина II лозартана при повреждении легких, что связывают

с продукцией ангиотензинов 1-7. Известно, что АРЭ, подавляя активность эндотелина-1 (ЭТ-1), могут синергично ингибировать и эффекты ангиотензина II, оказывая влияние на продукцию последнего [11]. Существуют данные о том, что донор-специфические антитела к ЭТ-1и ангиотензину II могут приводить к опосредованному антителами отторжению трансплантированных органов – почек, сердца и легких вследствие развития фульминантного капиллярита [12].

Пациенты с ЛАГ получают постоянную терапию ИФДЭ5 и/ или простаноидами, что создает дополнительные преимущества при COVID-19. Интересно, что современные данные демонстрируют безопасное сочетание препаратов специфической терапии ЛАГ со средствами этиотропной и патогенетической терапии, которая применяется для лечения пациентов с COVID-19 [4]. Показано, что при назначении iNO и ингаляционного илопроста (off-label), могут достигаться позитивные эффекты при ОРДС с улучшением параметров газообмена даже при отсутствии ЛАГ [8].

Важно отметить, что современные подходы к лечению ЛАГ, как заболевания с потенциально злокачественным характером течения, основаны на двух ключевых подходах – это применение высоко эффективных специфических препаратов и раннее применение рациональной комбинированной терапии [3]. Так, у пациентов с ЛАГ, включенных в регистр REVEAL, которые развивали клиническое ухудшение в течение 1-го года наблюдения, выживаемость в последующий год была достоверно хуже, чем у пациентов без клинического ухудшения [13]. Стабильное течение ЛАГ можно рассматривать как исключение, а не правило. Среди дестабилизирующих факторов можно выделить такие, как наступление беременности, потребность в проведении хирургического вмешательства, назначение препаратов сопутствующей терапии или временное прекращение специфического лечения. Любой инфекционный процесс может спровоцировать клиническое ухудшение у этой категории больных. Поэтому

в условиях пандемии воздействие инфекции и стрессовый фактор складываются в весьма опасный дуэт.

В этих условиях применение современных высоко эффективных препаратов является залогом того, что пандемия не окажет пагубного влияния на ход событий. Интенсивное лечение, направленное на скорейшее надежное достижение низкого риска при ЛАГ, позволяет улучшить прогноз и снизить риск наступления неблагоприятных клинических исходов, что подчеркивается в современных рекомендациях Евразийского кардиологического общества [3]. Эти данные получены в современных, наиболее масштабных рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) SERAPHIN и GRIPHON у пациентов с ЛАГ [14]. Основной первичной конечной точкой в каждом исследовании было время до наступления первого события прогрессирования заболевания или смерти. Мацинтан в суточной дозе 10 мг в сравнении с плацебо при применении в режиме моно- и комбинированной терапии в РКИ SERAPHIN способствовал снижению риска прогрессирования заболевания на 45% (ОР 0,55 (97,5% ДИ, 0,39-0,76; p=0,001) [3,15]. Селекспаг – первый селективный пероральный агонист рецепторов простациклина (IP) в крупном РКИ GRIPHON (n=1156) в качестве монотерапии или в комбинации с АРЭ и/ или ИФДЭ5 снижал риск наступления первичной конечной точки (смерть от всех причин, госпитализация в связи с ухудшением ЛАГ, потребность в проведении трансплантации легких или предсердной септостомии, парентеральной терапии простаноидами или постоянной O<sub>2</sub>-терапии, клиническое ухудшение ЛАГ) на 40% (ОР 0,60; p=0,0001) [3,16]. События прогрессирования ЛАГ, а также госпитализации по причине ухудшения ЛАГ в раннем периоде от начала терапии (до 3 мес.) ассоциировались с более высоким риском смертности. В РКИ SERAPHIN отсутствие событий заболеваемости к 3-му, 6-му и 12-му месяцу от начала лечения указывало на снижение ОР летальности в 3,39;1,84;1,98 раза соответственно [14]. В РКИ GRIPHON

частота событий прогрессирования заболевания и случаев госпитализации по причине ухудшения ЛАГ была также ассоциирована с повышенным риском смерти [14]. Пандемия COVID-19 изменила общепринятые стандарты оказания медицинской помощи пациентам с ЛГ группы 1, которые получают ЛАГ-специфические препараты [4]. В настоящее время чрезвычайно важной задачей является соблюдение индивидуального подхода к каждому больному с ЛАГ при обсуждении вопроса плановой госпитализации. У всех пациентов следует проводить оценку, с одной стороны, риска возможного заражения COVID-19 при поступлении в стационар или амбулаторном визите в поликлинику. С другой стороны, у пациентов с высокой вероятностью наличия ЛАГ следует принимать во внимание тот факт, что своевременное начало специфического лечения, направленное на снижение риска прогрессирования заболевания, является важным аргументом в пользу завершения обследования и тщательной оценки степени риска.

У вновь выявленных пациентов на амбулаторном этапе необходимо тщательно исключить наличие ЛГ групп 2 и 3, оценить необходимость направления пациентов с подозрением на ЛАГ в экспертные центры. Региональные программы ЛАГ в настоящее время можно рассматривать в качестве основной платформы для ведения этой категории пациентов, поскольку из-за ограничений, связанных с эпидемиологической ситуацией затруднены поездки пациентов в специализированные центры. Кроме того, следует учитывать изменения режима работы стационаров и экспертных центров во время пандемии COVID-19. Экспертным центрам необходимо расширить использование удаленного взаимодействия с региональными центрами с помощью телемедицинских технологий. Необходимо улучшить доступность специализированных аптек, обеспечивающих пациентов ЛАГ-специфическими препаратами.

У стабильных пациентов с ЛАГ рутинно клинические визиты должны проводиться каждые 3–6 месяцев [3]. В таблице 4

представлен перечень обязательного обследования пациентов с ЛАГ при установлении диагноза, а также при динамическом наблюдении через 3–6 и 6–12 мес., следует обратить внимание, что при подозрении на клиническое ухудшение пациентам с ЛАГ следует повторить весь первичный комплекс исследований, направленный на детальную оценку функционального и гемодинамического статуса [3].

Таблица 4. Необходимые исследования у больных с ЛАГ.

Исследование	Исходно	Каждые 3–6 мес.	Каждые 6–12 мес.	Через 3–4 мес. после изменения терапии	При клиническом ухудшении
Клиническое обследование с оценкой ФК (ВОЗ)	✓	✓	✓	✓	✓
ЭКГ	✓	✓	✓	✓	✓
Тест 6-минутной ходьбы с оценкой индекса одышки по Боргу	✓	✓	✓	✓	✓
Кардиопульмональный нагрузочный тест	✓		✓		✓
Эхокардиография	✓		✓	✓	✓
Основные лабораторные тесты	✓	✓	✓	✓	✓
Дополнительные лабораторные тесты	✓		✓		✓
Газовый состав крови	✓		✓	✓	✓
Катетеризация правых отделов сердца	✓		✓	✓	✓

В условиях пандемии рекомендуется активно применять телемедицинские технологии, поскольку с учетом потенциального риска заражения COVID-19 при посещении медицинских учреждений, пациентам рекомендуется избегать поездок на транспорте и практиковать социальное дистанцирование. Необходимо индивидуально принимать решение о потребности в проведении эхокардиографии, тестов 6-минутной ходьбы, лабораторных исследований (NT-proBNP), которые являются важными инструментами мониторинга и стратификации риска.

У пациентов, получающих варфарин, при отсутствии контроля МНО следует обсудить замену на новые пероральные антикоагулянты или низкомолекулярные гепарины.

У пациентов ЛАГ с признаками клинического ухудшения (нестабильные больные) следует проводить диагностический поиск, направленный на оценку возможного прогрессирования основного заболевания, выявление декомпенсации правого желудочка (ПЖ), а также заподозрить наличие COVID-19, сепсиса, ишемии или комбинации ряда факторов. Во время текущей пандемии лихорадка у пациента с ЛАГ должна вызывать подозрение на COVID-19 [1]. При ухудшении респираторных симптомов, нарастании признаков сердечной недостаточности необходимо рассмотреть экстренную госпитализацию и проведение лабораторного тестирования.

У пациентов с ЛГ лечение в блоке интенсивной терапии (БИТ) может быть обосновано по причине сопутствующей патологии, например, экстренного хирургического вмешательства или декомпенсации кровообращения по большому кругу. В серии 46 случаев ЛАГ и хронической тромбоземболической ЛГ в исследовании, проведенном во Франции, смертность пациентов, поступивших в реанимацию, достигала 41,3% [17]. Наиболее частыми причинами перевода в БИТ были кризы по малому кругу и острая правожелудочковая сердечная недостаточность. Итальянский опыт показал, что в период пандемии COVID-19 у больных ЛАГ довольно редко отмечаются

признаки декомпенсации ПЖ. В обзоре Ryan J.J. высказывается предположение, что наличие явлений правожелудочковой сердечной недостаточности при COVID-19 может повысить смертность пациентов с ЛАГ [4]. Системное артериальное давление следует поддерживать с помощью системных вазопрессоров, добутамин является препаратом выбора для лечения декомпенсации ПЖ, поскольку снижает величину легочного сосудистого сопротивления у больных ЛАГ [18]. Наиболее сложно при сочетании ЛАГ и COVID-19 осуществить коррекцию гипоксии и синдрома системного воспалительного ответа. Имеются данные о риске ОРДС при патологии легочных сосудов, что позволяет предположить, что пневмония COVID-19 в контексте ЛАГ может чаще приводить к развитию ОРДС [19]. Применение BiPAP/ CPAP затруднено из-за патофизиологии правожелудочковой сердечной недостаточности и по причине риска заражения в связи с аэролизацией вируса [19,20].

ИВЛ у пациентов с тяжелой пневмонией при COVID-19 требует применения специальных респираторных подходов, предполагающих значимое повышение внутригрудного давления (положительное давление конца выдоха (ПДКВ), маневр мобилизации альвеол), что может оказывать неблагоприятное воздействие на гемодинамику у пациентов с сопутствующими ССЗ [1]. При исходной тяжелой дисфункции ПЖ (ЛАГ, некорригированные септальные дефекты, бивентрикулярная недостаточность) перевод на ИВЛ и назначение ПДКВ могут сопровождаться гемодинамической нестабильностью, требующей начала инотропной поддержки. В этих случаях рекомендуется контроль с помощью эхокардиографии (динамика размеров правых отделов сердца, степени выраженности трикуспидальной регургитации, СДЛА и TAPSE) [1,3].

Пациенты с ЛАГ, нуждающиеся в лечении в БИТ, по возможности, должны направляться в специализированные центры [3,4]. Базовый мониторинг включает контроль жизненно важных признаков (ЧСС, артериальное давление, температура тела и сатурация O<sub>2</sub>), диурез, центральное венозное давление,

центральное насыщение O<sub>2</sub> венозной крови, уровень лактата в крови). Сочетание низкого насыщения венозной крови O<sub>2</sub> (60%) с повышением уровня лактата, сниженная продукция мочи или анурия указывают на тяжелую правожелудочковую ХСН [18,21]. В ряде случаев требуется катетеризация ПЖ для проведения тщательного гемодинамического мониторинга.

Вспомогательное кровообращение при ЛГ и тяжелой сердечной недостаточности представлено веноартериальной экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО) при гипоксии или нарушениях гемодинамики, вено-венозной ЭКМО при гиперкапнии или гипоксемии. ЭКМО — метод экстракорпорального кровообращения, при котором кровь забирается центробежным насосом и поступает в мембранный оксигенатор, где происходит обмен углекислого газа на кислород [3,21]. При веноартериальной ЭКМО кровь забирается из бедренной вены и возвращается в бедренную артерию. Этот метод позволяет насыщать кровь кислородом при выраженной дыхательной недостаточности и осуществлять гемодинамическую разгрузку ПЖ. При ЭКМО необходима системная антикоагулянтная терапия, кроме того, могут значительно повреждаться компоненты крови. Вено-венозная ЭКМО может успешно применяться у больных с острой декомпенсацией ПЖ с помощью катетера, позволяющего использовать одну локализацию для канюлирования [21,22]. Кровь забирается из легочной артерии и после насыщения O<sub>2</sub> возвращается в левое предсердие, что уменьшает постнагрузку ПЖ.

Итак, необходимость принятия сложных решений при ведении пациентов с ЛАГ, включая изменение их маршрутизации, обозначают вспышку COVID-19 как уникальное время, когда эксперты должны с большой ответственностью рассматривать риски и преимущества диагностического обследования: принимать во внимание потенциальный риск заражения в сравнении с мощным потенциальным эффектом начала ЛАГ- специфической терапии. Современные данные

ландмаркканализов РКИ SERAPHIN и GRIPHON убедительно доказали, что частота связанных с ЛАГ событий прогрессирования заболевания является важнейшим прогностическим фактором выживаемости. Следовательно, выбор стратегий терапии ЛАГ, направленных на предотвращение прогрессирования заболевания и случаев госпитализации, имеет первостепенное значение, поэтому такой интенсивный подход к лечению особенно востребован в текущей эпидемиологической ситуации [23].

### **ВРАЧЕБНО-ТРУДОВАЯ ЭКСПЕРТИЗА БОЛЬНЫХ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Пациентов с ЛГ и ЛС можно разделить на две группы:

- группа с нормальной или сохраненной трудоспособностью – это больные с проявлениями ЛГ, без существенных обструктивных нарушений со стороны респираторной системы и признаков эмфиземы легких;
- группа ограничено трудоспособных (к этой группе не относят лиц умственного труда и специалистов труд которых связан с легким физическим трудом);
- с гипертрофией ПЖ без явлений сердечной недостаточности и нормальными полостями;
- с выраженной гипертрофией ПЖ, без явлений сердечной недостаточности и нормальными полостями ПЖ;
- с резко выраженной гипертрофией ПЖ, без симптомов сердечной недостаточности, но с умеренным увеличением полости ПЖ (трудоспособность этих лиц снижена до 20–30%), этим больным противопоказан физический труд.

Больные отнесенные ко 2-ой и 3-й подгруппе при утрате квалификации становятся непригодными к профессиональному труду и переводятся на III группу инвалидности. Переводу на III группу инвалидности также подлежат больные

с выраженной ГПЖ и СН ФК I и незначительной дилатацией ПЖ с умеренным до 50% снижением ЖЕЛ (трудоспособность снижена до 35–40%). Эти больные могут выполнять легкую работу с оптимальными условиями труда.

II группу инвалидности устанавливают больным с выраженной гипертрофией ПЖ и дилатацией полости ПЖ, с признаками явной правожелудочковой недостаточности (артериальная гипоксемия, снижение ЖЕЛ менее 50% от должной, эмфизема легких).

I группа инвалидности – лиц, нуждающихся в постороннем уходе. Это больные с выраженной гипертрофией и дилатацией ПЖ, сердечная недостаточность ФК III NYHA со снижением ЖЕЛ менее 50% и выраженной гипоксемией (PaO<sub>2</sub> до 90%).

#### **Сроки временной нетрудоспособности**

При обострении хронической легочно-сердечной недостаточности:

ХЛС, декомпенсированное, СН ФК I NYHA – 10–14 дней;

ХЛС, декомпенсированное, СН ФК II NYHA – 14–25 дней;

ХЛС, декомпенсированное, СН ФК III–IV NYHA – 30–45 дней.

### **ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

Все больные с ЛАГ и ХЛС подлежат диспансеризации. При обострении заболевания необходима госпитализация для уточнения причин нарастания дыхательной недостаточности и ЛАГ, и проведения лечения. Поддерживающая терапия осуществляется в условиях поликлиники с использованием дифференцированной терапии, включающей лекарственные препараты и немедикаментозное воздействие. Сроки наблюдения определяются проводимой терапией.

При компенсированном ЛС – диспансерное наблюдение 1 раз в 3 месяца, в период лечения 1 раз в 10 дней. Рентгенография органов грудной клетки проводится 1 раз в год; томография,

бронхография, бронхоскопия – по показаниям; спирография – 2 раза в год; газы крови – 1 раз в год; ЭКГ и ЭХОКГ – 1 раз в год; ОАК, ОАМ, общий анализ мокроты – 3 раза в год. Консультация ЛОР-врача, стоматолога – 1 раз в год; консультация онколога, фтизиатра – по показаниям.

В период ремиссии основного заболевания курсы противорецидивного лечения 2–3 раза в год, рациональное трудоустройство, отказ от курения и употребления алкоголя, санаторно-курортное лечение.

При декомпенсированном ЛС диспансерное наблюдение проводится не реже 1 раза в месяц пожизненно, к вышеперечисленным обследованиям добавляется консультация кардиолога. ЭКГ, ЭХОКГ, газы крови исследуются 2 раза в год; свертывающая система крови – по показаниям; ОАК, ОАМ – 4–5 раза в год.

### **ПРОГНОЗ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ЛЕГОЧНЫМ СЕРДЦЕМ**

В различных исследованиях было показано, что уровень ЛАД является хорошим индикатором прогноза у больных ХОЗЛ. Наихудший прогноз у больных с тяжелой степенью ЛАГ: чем выше ЛАД, тем хуже прогноз. Смертность среди пациентов с ХОЗЛ, когда ОЛСС становится выше 550 дин.с.см<sup>-5</sup>, приближается к таковой при неоперабельном раке легких. В большинстве исследований было показано, что пятилетняя выживаемость у больных ХОЗЛ при наличии ЛАГ составляет около 50%. Выживаемость особенно низкая, когда ЛАД превышает 30 мм рт. ст. Использование длительной оксигенотерапии улучшает выживаемость гипоксемических больных ХОЗЛ, осложненных ЛАГ и ХЛС.

#### **Факторы, влияющие на прогноз больных ЛГ и ЛС**

- ФК сердечной недостаточности (NYHA)
- Наличие признаков правожелудочковой недостаточности

- Толерантность к физическим нагрузкам
- Дистанция в тесте 6-минутной ходьбы
- Уровень пикового потребления кислорода
- ЭХОКГ-параметры
- Наличие перикардального выпота
- Размер правого предсердия, левого желудочка
- Гемодинамические параметры (давление в правом предсердии, среднее давление в ЛА, СВ)
- Уровень сатурации венозной крови
- Данные ФВД
- Наличие гиперурикемии
- Уровень мозгового натрийуретического пептида
- Уровень тропонина, норэпинефрина плазмы крови
- Уровень эндотелина-1 в плазме крови

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения науки и техники последнего времени заметно облегчили распознавание внутренних болезней и углубление понимания многих вопросов их клинической картины. Однако, несмотря на большое число выполняемых методов исследования, современный врач нередко испытывает значительные трудности в разрешении общих диагностических проблем. Не последнюю роль в этом играет все возрастающая специализация врачей.

Являясь частым осложнением ХОБЛ, гипоксическая ЛАГ и ХЛС по распространенности и частоте летальных исходов в последние годы вышли на один уровень с заболеваниями сердца другой этиологии и занимают 3-е место после острого инфаркта миокарда и гипертонической болезни. Несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы в лечении больных с застойной сердечной недостаточностью, летальность при этом заболевании остается высокой. Это диктует необходимость поиска новых подходов к лечению гипоксической ЛГ и ХЛС, способных не только улучшить прогноз больных, но и оказать позитивное влияние на клиническое течение правожелудочковой сердечной недостаточности и качество жизни.

К числу трудных разделов деятельности врача относятся диагностика и выбор способа лечения ЛГ и ЛС у конкретного больного, особенно в амбулаторных условиях. Правильность принимаемого врачом решения в диагностике и этиопатогенетически обоснованном лечении зависит от его эрудиции, личного опыта, умения правильно оценить и анализировать значения многих факторов основного заболевания приведшего к развитию изменений со стороны легочной гемодинамики и сердца.

В настоящем учебном пособии затронуты вопросы диагностики и лечения легочной гипертонии и легочного сердца с учетом особенностей работы врача амбулаторной практики, однако имеются проблемы, которые нуждаются в детализации и обобщении согласно требованиям времени.

## УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения (БСК) в контексте пандемии COVID-19. <https://scardio.ru/content/Guidelines/COVID-19.pdf> [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory system diseases (BSC) in the context of the COVID-19 pandemic (in Russ.)] <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-march-2020>.
2. Евразийские клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2020. 1: 78–122. [Eurasian clinical guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eurasian heart journal. 2020;(1):78-122. (In Russ.)] doi:10.24411/2076-4766-2020-10002.
3. Ryan J.J., Melendres L., Zamanian R.T., et al. Care of patients with Pulmonary Arterial Hypertension during the Coronavirus (COVID-19) Pandemic. DOI: 10.1177/2045894020920153.
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 6. [Temporary guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)” Version 6. (In Russ.)] [https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/986/original/09042020\\_%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_v5.pdf](https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/049/986/original/09042020_%D0%9C%D0%A0_COVID-19_v5.pdf)
5. Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186(8): 790–6.
6. Hoeper M.M., McLaughlin V.V., et al. Treatment of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 323–36.
7. Hoeper MM, Humbert M. The new haemodynamic definition of pulmonary hypertension: evidence prevails, finally! *Eur Respir J*. 2019 Mar 28;53(3):1900038. doi: 10.1183/13993003.00038-2019.
8. Horn E.M., Rosenzweig E.B. Could pulmonary arterial hypertension (PAH) patients be at a lower risk from severe COVID-19? *Mar 5*; [e-pub]. DOI: 10.1177/2045894020922799.
9. Teijaro J.R., Walsh K.B., Cahalan S., et al. Endothelial cells are central orchestrators of cytokine amplification during influenza virus infection. *Cell*. 2011; 146 (6):980-91.
10. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020 Mar 5; [e-pub].
11. Wenzel R.R., Ruethemann J., Bruck H., et al. Endothelin-A receptor antagonist inhibits angiotensin II and noradrenaline in man. *Br J Clin Pharmacol*, 2001. 52: 151–157.
12. Cozzi E., Calabrese F., et al. Immediate and catastrophic antibody-mediated rejection in a lung transplant recipient with anti-angiotensin II receptor type 1 and Anti-endothelin-1 Receptor type A antibodies. *Am J of Transplantation* 2017; 17: 557–564.
13. Frost A.E., Badesch D.B., Miller D.P., et al. Evaluation of a predictive value of a clinical worsening definition using 2-Year outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension. A REVEAL Registry Analysis. *Chest* 2013; 144(5):1521-9.
14. McLaughlin V.V., Hoeper M.M., Channick R.N., et al. Pulmonary Arterial Hypertension-Related Morbidity Is Prognostic for Mortality. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(7):752–63.
15. Мартынюк Т.В., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Мацитентан: эволюция класса антагонистов рецепторов эндотелина для повышения эффективности и безопасности лечения легочной артериальной гипертензии. Евразийский кардиологический журнал. 2013; 2: 15–26. [Martynuk T.V., Nakonechnikov S.N., Chazova I.Ye. Macitentan: the evolution of the class endothelin receptor antagonists to improve efficacy and safety of PAH treatment. *Eurasian heart journal*. 2013;(2):15–26. (In Russ.)]

16. Ильин Н.В., Иванов К.И., Мартынюк Т.В. Новые возможности терапии легочной артериальной гипертензии – первый селективный агонист IP-рецепторов простаглицина селекципаг. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2019; 18 (6): 80-87 [Ilyin N.V., Ivanov K.I., Martynyuk T.V. New treatment options for pulmonary arterial hypertension – the first selective ip-receptor agonist selexipag. Cardiovascular therapy and prevention 2019; 18 (6): 80-87 (In Russ.)].
17. Мартынюк Т.В., Алеевская А.М., Родненков О.В., Зорин А.В., Каспарова А.М., Наконечников С.Н., Чазова И.Е. Ведение пациентов с легочной артериальной гипертензией в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции. Евразийский кардиологический журнал. 2020;(2):54–60 <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-54-60>
18. Sztrymf B, Souza R, Bertoletti I, et al. Prognostic factors of acute heart failure in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2010; 35: 1286–1293.
19. Zamanian R.T., Haddad F., Doyle R.L., Weinacker A.B. Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2007; 35:2037–2050.
20. Price LC, Wort SJ. Pulmonary hypertension in ARDS: inflammation matters! *Thorax* 2017; 72(5):396–7.
21. Ryan J.J., Butrous G., Maron BA. The heterogeneity of clinical practice patterns among an international cohort of pulmonary arterial hypertension experts. *Pulm Circ.* 2014 4(3):441–51.
22. Hoepfer M.M., Benza R.L., Corris P., et al. Intensive care, right ventricular support and lung transplantation in patients with pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2019; 53(1):1–12.
23. Rosenzweig E.B., Brodie D., Abrams D.C., et al. Extracorporeal membrane oxygenation as a novel bridging strategy for acute right heart failure in group 1 pulmonary arterial hypertension. *ASAIO J* 2014; 60: 129–133.
24. Arnott C, Strange G, Bullock A et al. Pulmonary vasodilator therapy is associated with greater survival in Eisenmenger syndrome. *Heart* doi:10.1136/heartjnl-2017-311876 (2017) (Epub ahead of print).
25. Herbert S, Gin-Sing W, Howard L, Tulloh RM. Early experience of Macitentan for pulmonary arterial hypertension in adult congenital heart disease. *Heart Lung Circ.* 26(10), 1113–1116 (2017).
26. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19 M.L. Avellanas Chavalaa – *Med Intensiva.* 2020;44(9):577–579.
27. Marston N.A. Penn E. Olenchock B.A. Abstract 14894: a shocking deficiency: an unusual case of rapidly progressive pulmonary hypertension. *Circulation.* 2018; 136A14894
28. Ruitter G. Manders E. Happé C.M. et al. Intravenous iron therapy in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension and iron deficiency. *Pulm Circ.* 2015; 5: 466–472
29. Lane D.J. Jansson P.J. Richardson D.R. Bonnie and Clyde: vitamin C and iron are partners in crime in iron deficiency anaemia and its potential role in the elderly. *Aging (Albany NY).* 2016; 8: 1150–1152
30. Pulmonary arterial hypertension and COVID-19. [Article in English, Spanish] M L Avellanas Chavala 1 Affiliations expand. PMID: 32571526 PMCID: PMC7254019 DOI: 10.1016/j.medin.2020.05.005
31. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2016; 37: 67–119.
32. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2015; 46: 903–975.
33. Humbert M, Guignabert C, Bonnet S, et al. Pathology and pathobiology of pulmonary hypertension: state of the art and research perspectives. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801887.
34. Vonk Noordegraaf A, Chin KM, Haddad F, et al. Pathophysiology of the right ventricle and of the pulmonary circulation in pulmonary hypertension: an update. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801900.

35. Galiè N, Seeger W, Naeije R, et al. Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 12 Suppl. S, S81–S88.
36. Kylhammar D, Kjellström B, Hjalmarsson C, et al. A comprehensive risk stratification at early follow-up determines prognosis in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018; 39: 4175–4181. Google Scholar
37. Hoeper MM, Kramer T, Pan Z, et al. Mortality in pulmonary arterial hypertension: prediction by the 2015 European pulmonary hypertension guidelines risk stratification model. *Eur Respir J* 2017; 50: 1700740.
38. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. Galiè N, Channick RN, Frantz RP, Grünig E, Jing ZC, Moiseeva O, Preston IR, Pulido T, Safdar Z, Tamura Y, McLaughlin VV. *Eur Respir J*. 2019 Jan 24;53(1):1801889. doi: 10.1183/13993003.01889-2018.
39. Molecular genetic framework underlying pulmonary arterial hypertension. Southgate L, Machado RD, Gräf S, Morrell NW. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Feb;17(2):85-95. doi: 10.1038/s41569-019-0242-x.
40. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, Bossone E, Duvall L, Fagan K, Frantsve-Hawley J, Kawut SM, Ryan JJ, Rosenzweig EB, Sederstrom N, Steen VD, Badesch DB. *Chest*. 2019 Mar;155(3):565-586. doi: 10.1016/j.chest.2018.11.030.
41. Pediatric Pulmonary Arterial Hypertension. Frank BS, Ivy DD. *Pediatr Clin North Am*. 2020 Oct;67(5):903-921. doi: 10.1016/j.pcl.2020.06.005.
42. New insights in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension]. Bordenave J, Tu L, Savale L, Huertas A, Humbert M, Guignabert C. *Rev Mal Respir*. 2019 Apr;36(4):433–437. doi: 10.1016/j.rmr.2019.03.003.
43. Pharmacotherapy for pulmonary arterial hypertension. Burki TK. *Lancet Respir Med*. 2020 Nov;8(11):e81. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30394-5.
44. Pulmonary arterial hypertension specific therapy: The old and the new. Zolty R. *Pharmacol Ther*. 2020 Oct;214:107576. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107576.

А.Н. Халматов, И.С. Сабиров,  
Ж.А. Мамасаидов, С.М. Шахнабиева,  
К.А. Джайлобаева, И.Т. Муркамилов

ВОПРОСЫ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТОНИИ  
И ЛЕГОЧНОГО СЕРДЦА  
В ПОЛИКЛИНИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Учебное пособие

В авторской редакции  
Компьютерная верстка А.Ш. Мельниковой.

Подписано в печать 08.10.2021

Формат  $60 \times 84 \frac{1}{16}$ .

Объем 6,25 п. л. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии ИП Мельников