

## ПЕРВИННА ЛЕГЕНЕВА ГІПЕРТЕНЗІЯ: ДІАГНОСТИКА ТА МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ

L. J. Geist  
Consultant 2000(Apr.): 738-745

Встановлення діагнозу легеневої гіпертензії вимагає високого ступеня настороженості, оскільки симптомокомплекс є досить неспецифічним. Можливість цього захворювання повинна розглядатися при проведенні диференціальної діагностики у випадках, коли в молодого і загалом здорового пацієнта виникає прогресуюча задишка незрозумілого походження.

У цій статті подаються сучасні уявлення про патогенез, клінічні ознаки, симптоми та лікування первинної легеневої гіпертензії (ПЛГ), а також деякі особливі аспекти вторинної легеневої гіпертензії. Хоча основну увагу надано ПЛГ, обговорюється також вторинна легенева гіпертензія, спричинена хронічною тромбоемболією легеневої артерії. Розділ лікування присвячений винятково ПЛГ, оскільки ведення пацієнтів із вторинною легеневою гіпертензією спрямоване передусім на усунення її основної причини.

### ВИЗНАЧЕННЯ ТА ЕТІОЛОГІЯ

Під легеневою гіпертензією розуміють невідповідне підвищення тиску в легеневій артерії (Тла) відносно рівня кровоплину через легені — тобто коли середній Тла перевищує 25 мм рт. ст. у спокої або 30 мм рт. ст. під час навантаження. При ПЛГ причина цього підвищення тиску незрозуміла. В інших випадках легенева гіпертензія може бути вторинною до рецидивуючої тромбоемболії легеневої артерії, вродженого серцевого захворювання або колагенового ураження судин (табл. 1).

Таблиця 1.

#### Причини легеневої гіпертензії

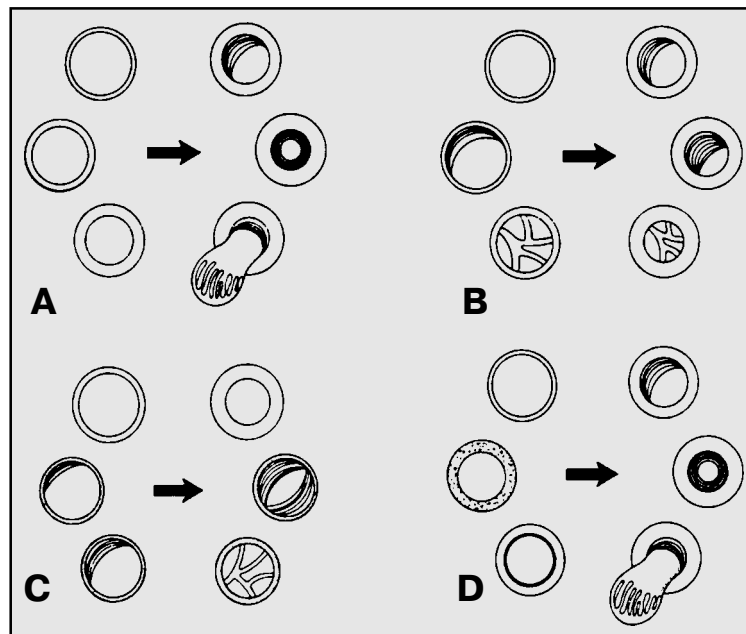
Серцеві захворювання (стеноз мітрального клапана, дефект міжшлуночкової перегородки)
Хіміотерапія при злоякісних новотворах
Хронічні легеневі захворювання
Цироз печінки (портальна гіпертензія)
Колагенові ураження судин (системний червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит)
Прийом препаратів (амінорекс, похідні фенфлюраміну)
Ідіопатичне походження
Рецидивуюча тромбоемболія легеневої артерії
Серповидно-клітинні гемоглобінопатії

У 1960-х роках випадки легеневої гіпертензії виявляли в осіб, які приймали препарат для зменшення маси тіла амінорекс. Цей феномен знову спостерігали після впровадження у 1990-х роках похідних фенфлюраміну. В осіб, які приймали ці препарати, спостерігали ПЛГ і ураження клапанів серця. Дослідження, які ставили за мету встановити причину індукованої препаратом легеневої гіпертензії, дали непереконливі результати. Припускали, що гіпертензія може бути пов'язана

з впливом серотоніну та серотоніноподібними ефектами, які призводять до легеневої вазоконстрикції. За іншою версією, існував безпосередній судинозвужуючий ефект препаратів через їх вплив на калієві канали та цитозольний кальцій.

Хронічну тромбоемболію легеневої артерії, яка є іншою причиною легеневої гіпертензії, частіше спостерігають у чоловіків, ніж у жінок. Закупорка найчастіше виникає з артеріального боку; у 70—80% випадків причиною закупорки є тромбоемболи з дистальних вен, значно рідше трапляються тромбози *in situ* в легеневій артерії. І навпаки, поява тромбів з венозного боку легеневої системи призводить до венооклюзивного захворювання. Інколи його спостерігають після перенесеної вірусної інфекції, але більшість випадків асоційовані з хіміотерапією, зокрема при трансплантації кісткового мозку.

Легенева гіпертензія може виникати також при колагенозах, таких як склеродермія, системний червоний вовчак і ревматоїдний артрит. У деяких пацієнтів її причиною є індукований антитілами васкуліт, в інших — хронічна тромбоемболія легеневої артерії, яка виникає при наявності антикоагулянта в системі кровообігу.



**Рис.** Патологічні зміни, асоційовані з легеневою гіпертензією.

**A** — зміни, асоційовані із стандартною плексиформною ПЛГ. Єдиним пошкодженням, яке помічають спочатку, є гіпертрофія медії. Виникає ексцентричний і концентричний ламінарний інтимальний фіброз із подальшим формуванням плексиформних пошкоджень. **B** — зміни, асоційовані з хронічним тромбоемболічним захворюванням, при якому тромб формується *in situ* або потрапляє в судинне русло. Спостерігається реканалізація, але просвіт судини є меншим і вона надалі потовщується. **C** — зміни, асоційовані з венооклюзивним захворюванням. Спостерігається фіброз у легеновому венозному руслі без змін у легеневих артеріях. З часом фіброз збільшує схильність до тромбозу *in situ*. Врешті-решт підвищений тиск у легеневих венах передається на артерії, що призводить до потовщення стінки артерій. **D** — ілюстрація того, що початковою подією у виникненні легеневої гіпертензії при колагенозах є васкуліт судинної стінки.

Патологічні механізми формування артеріальної гіпертензії включають потовщення інтими і медії легеневих артерій, яке призводить до поступового зростання тиску і зменшення податливості судин (рис.). При венооклюзивному захворюванні прогресуюча облітерація венозного русла легень призводить до передачі підвищеного тиску назад на артеріальну частину судинного русла легень. Врешті-решт потовщення та ригідність легеневих артерій та артеріол зумовлює гіпертрофію правого шлуночка і правобічну серцеву недостатність.

## ДІАГНОСТИКА І ВЕДЕННЯ ХВОРИХ

Як звичайно, ПЛГ вважають захворюванням молодих людей; поширеність ПЛГ є найбільшою у віці від 20 до 45 років. У більшості випадків діагноз встановлюють до досягнення віку 36 років; втім, період від моменту виникнення симптомів до встановлення діагнозу може тривати два роки. Ця затримка зумовлена тим, що симптоми є відносно неспецифічними, і їх часто пояснюють тривогою або фізичною детренованістю. Співвідношення кількості жінок і чоловіків у реєстрах пацієнтів з ПЛГ становить 1,7:1, незалежно від віку, в якому встановлено діагноз. Дані реєстрів свідчать, що перебіг захворювання у жінок тяжчий.

Перелік клінічних ознак та симптомів ПЛГ наведено в таблиці 2. У міру прогресування захворювання і подальшого підвищення тиску в легеневій артерії можуть з'явитися приступи синкопе, болю в грудній клітці, періодичного кровохаркання. Ці симптоми з більшою імовірністю з'являються при навантаженні, навіть незначному. Коли рівень тиску в легеневій артерії досягає рівня системного, формуються ознаки правобічної серцевої недостатності, у тому числі набряки на гомілкях і розтягнення яремних вен. Драматично зростає ризик раптової смерті — однієї з найчастіших причин смерті цих хворих.

При фізикальному дослідженні у деяких пацієнтів помічають ціаноз, особливо відразу після ходьби, але у спокої, як звичайно, ціанозу нема. Часто вислуховують акцент другого тону на легеневій артерії, шум недостатності тристулкового клапана і клапана легеневої артерії, виявляють посилений правошлуночковий поштовх. Лабораторне дослідження, як звичайно, є неспецифічним. Можна виявити підвищений рівень антинуклеарних антитіл (АНА), що дозволяє припустити наявність фонового колагенозу; втім, це неспецифічна ознака, у 30% пацієнтів з підвищеним рівнем АНА колагенозу немає. На передньо-задніх і латеральних рентгенограмах грудної клітки виявляють великий правий шлуночок, збільшення розмірів силуету серця, збільшення діаметра легеневої артерії.

Показники функції легень залишаються у межах норми в більшості пацієнтів з ПЛГ; в деяких виявляють зниження здатності до дифузії монооксиду вуглецю. Характерна картина ЕКГ включає відхилення електричної осі серця вправо, ознаки дилатації правого шлуночка і правого передсердя. Трансторакальна ехокардіографія з

Таблиця 2.

Ознаки і симптоми легеневої гіпертензії

<b>Ознаки</b>	
	<i>Акцент другого тону на ЛА</i>
	<i>Посилений правошлуночковий поштовх</i>
	<i>Недостатність тристулкового клапана</i>
<b>Симптоми</b>	
	<i>Біль у грудній клітці</i>
	<i>Ціаноз</i>
	<i>Задишка</i>
	<i>Зниження толерантності до навантаження</i>
	<i>Втома</i>
	<i>Кровохаркання</i>
	<i>Синкопе</i>

доплерографією дає змогу неінвазивно оцінити рівень тиску в легеневій артерії, коли є регургітація на тристулковому клапані. Черезстравохідна ехокардіографія дає можливість отримати чудовий доступ для оцінки тиску в легеневій артерії.

Необхідним методом для підтвердження діагнозу є катетеризація правих відділів серця, яка дозволяє безпосередньо вимірювати рівні тисків і серцевий викид. Виміряти тиск заклинювання в легеневих капілярах не завжди вдається; дослідження може бути пов'язане з певним ризиком для пацієнта. Якщо є підозра на рецидивуючу тромбоемболію легеневої артерії, доцільно здійснити радіоізотопне дослідження вентиляції/перфузії легень. У пацієнтів з ПЛГ картина сканування переважно є нормальною. Навпаки, при легеневій гіпертензії, пов'язаній із хронічними тромбоемболіями, виникають множинні дефекти перфузії легень.

### ТЕРАПЕВТИЧНІ ПІДХОДИ

Вибір засобів лікування ПЛГ останнім часом розширився, але спочатку прогрес здебільшого був пов'язаний із збільшенням можливостей лікування системної гіпертензії.

**Кисень.** До того, як ПЛГ визнали самостійним захворюванням, багато пацієнтів попадали до лікарів на кінцевих стадіях хвороби, коли кисень давав мало користі. Втім, література про лікування інфаркту міокарда і серцевої недостатності свідчить, що кисень є потужним дилататором легеневих судин і може дати користь, яка не обмежується простим усуненням гіпоксемії.

Зважаючи на різко звужене легеневе судинне русло, кисень дає відносно малу користь у пацієнтів з кінцевими стадіями ПЛГ. Шанси на поліпшення є більшими, коли захворювання діагностують раніше, при хоча б частковому збереженні реактивності судин. Під час обстеження важливо упевнитися, що при навантаженні у пацієнтів не виникає зниження насичення артеріальної крові киснем. При насиченні менше 88%, вимірююмо методом пульс-оксиметрії, можна додатково застосувати кисень, який поліпшує серцеву гемодинаміку і самопочуття пацієнта.

**Антикоагулянти.** Це очевидний засіб вибору у пацієнтів з хронічними тромбоемболіями легеневої артерії. Антикоагулянти поліпшують також виживання пацієнтів з ПЛГ. Цей ефект зумовлений зниженням частоти тромбозу *in situ*, який є наслідком різкого звуження легеневих судин, сповільнення кровоплину та ендотеліальної дисфункції. Найбільш сприятливий прогностичний ефект спостерігали у пацієнтів, в яких антикоагулянти додавали до більш традиційних засобів терапії, а саме вазодилататорів.

**Вазодилататори.** Водночас із розширенням інформації про вазодилататорів при системній гіпертензії збільшився перелік можливих засобів лікування ПЛГ. Першим вазодилататором, який застосовували при цьому стані, був гідралазин. У пацієнтів з ПЛГ спостерігали відповідь на введення вазодилататорів під час катетеризації серця; втім, відповідь на лікування не завжди була стійкою, і ступінь відповіді не корелював з клінічним поліпшенням. У деяких випадках застосування гідралазину збільшувало навантаження на серце, що призводило до застійної серцевої недостатності, внаслідок чого цей препарат перестали застосовувати при ПЛГ.

Корисними засобами лікування ПЛГ стали блокатори кальцієвих каналів та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту; ефекти цих препаратів зберігаються довше. Втім, застосування всіх вазодилататорів асоціювалося з вираженими побічними ефектами. Інколи прийом доз препаратів, необхідних для отримання ефекту дилатації легеневих судин, супроводжувався появою системних симптомів, таких як периферичні набряки і системна гіпотензія. У деяких випадках виникає толерантність до препарату, спостерігається "рикошетний" ефект вазоконстрикції легеневих судин.

**Метаболіти арахідонової кислоти.** На початку 1980-х років почалися дослідження ефектів простагландинів у пацієнтів з легеневою гіпертензією. Зважаючи на експериментальні дані, можна було припустити, що деякі простагландини здатні викликати розслаблення легневих судин. При короткотривалому спостереженні було встановлено, що простагландин E1 (ПГЕ1) зменшував тиск у легневій артерії і загальний периферичний опір в легневому руслі, достовірно збільшував серцевий викид при мінімальному ефекті на системний тиск. Втім, спостерігалися виражені побічні реакції, такі як почервоніння обличчя та системні реакції, не пов'язані із змінами системного тиску. Крім того, висока вартість виробництва ПГЕ1 виключала можливість його тривалого застосування. Врешті-решт, невирішеною проблемою була необхідність у тривалому доступі до центральної вени.

Інтерес до вивчення ефектів простагландинів відновився на початку 1990-х років, коли дослідили роль простацикліну (ПГІ2) у патогенезі легеневої гіпертензії. Помітили, що у пацієнтів з легеневою гіпертензією будь-якого походження порівняно із здоровими особами збільшувалася секреція тромбоксану — потужного вазоконстриктора і зменшувалася секреція простацикліну — потужного вазодилатора. Сформувався новий підхід до лікування пацієнтів з легеневою гіпертензією, пов'язаний із застосуванням вазодилатора простацикліну. У серії досліджень у середині 1990-х років були встановлені ефекти ПГІ2 на функціональні параметри, асоційовані зі змінами гемодинаміки. Було з'ясовано, що тривала інфузія простацикліну через центральний венозний доступ забезпечує виражене поліпшення серцевої гемодинаміки та толерантності до навантаження.

Очевидно, що внутрішньовенне призначення простацикліну пов'язане з кількома потенційними проблемами. Тривале використання центрального венозного катетера збільшує ризик інфекції. Катетери під'єднуються до насосів, які забезпечують постійне надходження препарату. Якщо насос виходить з ладу, від'єднується або закінчується медикамент без відома пацієнта, можливий драматичний рикошетний ефект, який може призвести до раптової смерті. Крім того, розвиток толерантності до препарату вимагає прогресивного збільшення дози для збереження ефекту. Надзвичайно високою є вартість лікування.

Незважаючи на ці проблеми, простациклін є визнаним засобом лікування ПЛГ. Під час обстеження пацієнти, у яких нема ефекту оксиду азоту (NO) або аденозину і які здатні переносити механічні та психологічні труднощі, асоційовані із застосуванням простацикліну, повинні розглядатися як добрі кандидати для оцінки ефективності внутрішньовенного введення цього препарату. Необхідно ретельно стежити за піддатливістю до лікування.

Тимчасове введення простацикліну може також бути корисним у пацієнтів, які готуються до пересадки легень — засобу вибору у пацієнтів віком молодших 60 років з кінцевою стадією захворювання. У різних центрах виконують трансплантації двох або однієї легені.

Проблеми трансплантації — тривалий період очікування (нині — 2 роки або більше), очевидні труднощі, пов'язані з імуносупресією після процедури. Припускають, що після трансплантації однієї легені збільшується ризик облітеруючого бронхіоліту, оскільки на трансплантований орган припадає весь серцевий викид. Нині 5-річне виживання пацієнтів, яким виконали трансплантацію однієї або обох легень, включаючи таких з ПЛГ, становить 50—60%.

**Перспективні засоби лікування.** Корисним засобом лікування ПЛГ може бути інгаляційний простациклін. Пацієнти вдихають препарат до 6 разів на день (кожні 4 години). Дози нижчі, ніж при внутрішньовенному застосуванні простацикліну; вдається уникнути також проблем, пов'язаних із доступом до центральної вени і виходом з ладу насосу. Потрібні подальші дослідження можливості

### ВАЖЛИВІ КЛІНІЧНІ МОМЕНТИ

- ✓ Більшість симптомів ПЛГ є неспецифічними. Можливість цього захворювання потрібно розглядати у молодих пацієнтів з прогресуючою задихкою невідомого походження. – При фізикальному обстеженні в деяких пацієнтів виявляють ціаноз. Часто вислуховують акцент другого тону над ЛА, шум недостатності тристулкового клапана та клапана легеневої артерії, а при пальпації виявляють посилений правошлуночковий поштовх.
- ✓ Показники функції легень залишаються нормальними у більшості пацієнтів з ПЛГ. У деяких виявляють зменшення здатності до дифузії монооксиду вуглецю. На ЕКГ звичайно виявляють відхилення електричної осі серця вправо, ознаки гіпертрофії правого шлуночка і правого передсердя.
- ✓ У пацієнтів, які під час катетеризації серця добре реагують на введення оксиду азоту або аденозину, варто оцінити ефективність блокаторів кальцієвих каналів або інших вазодилітаторів, включаючи внутрішньовенне введення простацикліну.
- ✓ Застосування антикоагулянтів дозволяє поліпшити виживання пацієнтів з ПЛГ; ефект є найбільш вираженим у пацієнтів, яких лікують антикоагулянтами на доповнення до більш традиційної терапії, зокрема вазодилітаторами.

збільшення інтервалів між введеннями препарату для забезпечення кращої якості життя й оцінки розвитку толерантності до препарату.

Досліджували також можливість інгаляційного введення NO у пацієнтів з ПЛГ. Тепер NO здебільшого застосовують для вирішення діагностичних завдань й оцінки реактивності судин. В умовах гострого тесту NO зменшував тиск у легеневій артерії у пацієнтів з респіраторним дистрес-синдромом дорослих та передчасно народжених немовлят із дихальною недостатністю. На відміну від простацикліну при інгаляційному введенні, NO характеризується коротким часом півжиття і повинен вводитися постійно. Необхідні клінічні дослідження для встановлення можливості тривалого застосування, розробки методів введення та оцінки ризику появи метгемоглобінемії у пацієнтів з ПЛГ.

Ще одним ефективним вазодилітатором є аденозин. Він може використовуватися з діагностичною метою, і добра відповідь дозволяє передбачити поліпшення при застосуванні інших препаратів. На жаль, аденозин характеризується короткою дією, і орального аналога цього препарату нема.

Пацієнти з ПЛГ повинні обстежуватися та лікуватися у центрі з відповідним досвідом лікування цього захворювання, зважаючи на його складність та суттєвий ризик самого обстеження, особливо під час катетеризації серця. І хоча захворювання не піддається вилікуванню, у спеціалізованих центрах досягають суттєвого поліпшення якості життя пацієнтів. У випадках, коли є ознаки тромбоемболії великої гілки ЛА, пацієнтів варто скеровувати в кардіохірургічні центри, які спеціалізуються на проведенні ендартеректомії.

Переклад *Олега Жарінова*