

Н.А. ШОСТАК¹, д.м.н. профессор, А.А. КЛИМЕНКО¹, к.м.н., Н.А. ДЕМИДОВА¹, к.м.н., С.М. СОРОКОЛЕТОВ^{1, 2}, д.м.н. профессор,
К.В. РАЗУМОВ², к.м.н., Н.М. БАБАДАЕВА¹, к.м.н.

¹ ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, Москва

² ГУЗ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы

ХРОНИЧЕСКАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКАЯ ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ – ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

В статье представлены данные о частоте развития легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии, описаны врожденные и приобретенные аномалии коагуляции у пациентов с венозным тромбоэмболизмом. Рассмотрены потенциальные факторы формирования хронической тромбоэмболической легочной гипертензии, а также некоторые медицинские состояния и заболевания, способствующие развитию легочной гипертензии после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: легочная гипертензия, хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, врожденная тромбофилия, илопрост

■ ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Согласно определению Американской ассоциации сердца, под легочной гипертензией (ЛГ) понимают патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит повышение легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности [1].

Последняя редакция классификации ЛГ принята на IV Всемирном симпозиуме по ЛГ в 2008 г, проходившем в Dana Point, США [2]. Согласно ей, выделяют 5 основных клинических типов ЛГ (табл. 1).

Данная классификация дает представление преимущественно об этиологических аспектах ЛГ и не в полной мере отражает патофизиологические механизмы ее формирования.

■ Согласно определению Американской ассоциации сердца, под легочной гипертензией понимают патологический симптомокомплекс, в основе которого лежит повышение легочного сосудистого сопротивления и давления в легочной артерии, что приводит к развитию правожелудочковой недостаточности

Для дифференциальной диагностики прекапиллярной и посткапиллярной форм ЛГ необходима дополнительная инвазивная оценка показателей давления заклинивания в легочных капиллярах (ДЗЛК), транспульмонарного градиента давления (ТГД = СрДЛА – СрДЗЛК) и сердечного выброса (СВ) (табл. 2) [2].

■ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ХТЛГ

По частоте распространенности среди всех видов ЛГ **хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия** (ХТЛГ) занимает последнее место. ХТЛГ развивается у 3 пациентов из 100, перенесших ТЭЛА (около 20 случаев на 1 млн населения) [3], однако в 30%, а по другим данным, в 40% случаев [4, 5] ХТЛГ развивается у пациентов с асимптомным венозным тромбоэмболизмом.

ХТЛГ является отдаленным осложнением тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), при котором неразрешившиеся эмболические массы фиброзируются и приводят к механической обструкции легочных артерий. Эта форма ЛГ диагностируется при повышении среднего давления в легочной артерии более 25 мм рт. ст., сохраняющегося через 3 месяца и позднее после перенесенной ТЭЛА, доказанной с помощью вентилляционно-перфузионной сцинтиграфии легких или ангиопульмонографии [6].

■ ЭТИОЛОГИЯ И ФАКТОРЫ РИСКА

Обычно резорбция тромбов происходит с помощью локального тромболизиса с полным восстановлением проходимости легочного артериального русла. Однако в некоторых случаях по невыясненным причинам лизиса не происходит, и эмболы превращаются в организованные сгустки внутри ЛА. Возможно, в этот процесс вносят вклад нарушения гемостаза или фибринолиза, а также рецидивирующие эмболии [7].

В настоящее время большое внимание уделяется изучению врожденных и приобретенных аномалий коагуляции у пациентов с венозным тромбоэмболизмом и ХТЛГ.

Факторы риска венозного тромбоэмболизма включают:

- дефицит антитромбина,
- мутацию в гене протромбина (G20210A),
- дефицит протеина С (АПС) и S,

Таблица 1. Пересмотренная клиническая классификация ЛГ [2]

1. Легочная артериальная гипертензия	1.1. Идиопатическая	
	1.2. Наследственная (связанная с генетическими мутациями)	1.2.1. Ген BMPR2 (bone morphogenetic protein receptor, type 2)
		1.2.2. Ген ALK1 (activin receptor-like kinase 1), эндоглина (в сочетании с наследственной геморрагической телеангиоэктазией или без таковой)
		1.2.3. Неизвестный ген
	1.3. Индуцированная лекарственными или токсическими воздействиями	
	Ассоциированная с:	1.4.1. Системными заболеваниями соединительной ткани
		1.4.2. ВИЧ-инфекцией
		1.4.3. Портальной гипертензией
		1.4.4. Врожденными пороками сердца
		1.4.5. Шистосоматозом
1.4.6. Хронической гемолитической анемией		
1.5. Персистирующая ЛГ новорожденных		
1.6. Легочная веноокклюзивная болезнь и/или легочный капиллярный гемангиоматоз		
2. ЛГ при патологии левых отделов сердца	2.1. Связанная с систолической дисфункцией	
	2.2. Связанная с диастолической дисфункцией	
	2.3. Связанная с поражением клапанного аппарата	
3. ЛГ, ассоциированная с заболеваниями легких и/или гипоксией	3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких	
	3.2. Интерстициальные заболевания легких	
	3.3. Другие легочные заболевания с нарушениями функции внешнего дыхания по смешанному типу	
	3.4. Обструктивное апноэ во сне	
	3.5. Альвеолярная гиповентиляция	
	3.6. Длительное пребывание в высокогорье	
	3.7. Аномалии развития легких	
4. ЛГ, развившаяся вследствие хронических эмболических и/или тромботических заболеваний		
5. ЛГ с неизвестным и/или мультифакториальным механизмом развития	5.1. Гематологические нарушения: миелопролиферативные заболевания, спленэктомия	
	5.2. Системные заболевания: саркоидоз, легочный гистиоцитоз X, лимфангиолейомиоматоз, нейрофиброматоз, легочные васкулиты	
	5.3. Метаболические нарушения: болезни накопления гликогена, болезнь Гоше, заболевания щитовидной железы	
	5.4. Другие заболевания: сдавление легочных вен (опухоли, фиброзирующий медиастинит), гемодиализ при хронической почечной недостаточности	

Таблица 2. Гемодинамическая классификация легочной гипертензии [2]

Определение	Характеристики	Клинические группы (согласно таблице 1)
Легочная гипертензия (ЛГ)	СрдЛА более 25 мм рт. ст.	Все
Прекапиллярная ЛГ	СрдЛА более 25 мм рт. ст. ДЗЛК менее 15 мм рт. ст. СВ нормальный или снижен	1. Легочная артериальная гипертензия 3. ЛГ при заболеваниях легких 4. Хроническая тромбоэмболическая ЛГ 5. ЛГ с неясными или мультифакториальными механизмами развития
Посткапиллярная ЛГ	СрдЛА более 25 мм рт. ст. ДЗЛК более 15 мм рт. ст. СВ нормальный или снижен (может быть высоким при системно-легочных шунтах, анемии, гипертиреозе и других гиперкинетических состояниях)	2. ЛГ при патологии левых отделов сердца
Пассивная (венозная) Реактивная (артериальная)	ТГД менее 12 мм рт. ст. ТГД более 12 мм рт. ст.	

- дисфибриногению,
- мутацию V Leiden,
- гипергомоцистеинемию,
- повышенное содержание факторов VIII, IX, XI,
- наличие антикардиолипиновых антител и волчаночного антикоагулянта [8].

Фактор V Leiden и мутация в гене протромбина (G20210A) являются генетическими тромбофилиями, ассоциирующимися с повышением прокоагулянтной активности крови. Вследствие точечной мутации гена V фактор утрачивает способность инактивироваться протеином C, что способствует повышению уровня активированного фактора V в плазме и усилению образования тромбина. Риск развития венозных тромбозов у гетерозигот при этой аномалии возрастает в 3–8 раз, у гомозигот – в 80 раз. Мутация в гене протромбина (PTG20210A) ассоциируется с повышением плазменного уровня протромбина, что способствует в случае гетерозиготной мутации повышению риска венозных тромбозов в 3 раза [9].

■ *Существование дефицита антитромбина, естественного антикоагулянта, который в норме связывается с тромбином и некоторыми активированными факторами свертывающей системы крови, приводит к увеличению риска венозной тромбоэмболии в 19–50 раз*

Остается неясным вопрос о влиянии тромбофилий на процесс формирования и прогрессирования ХТЛГ [10]. Так, в исследовании Lang I.M. и соавт., включавшем небольшое количество пациентов, не было выявлено повышения частоты встречаемости фактора V Leiden по сравнению с группой контроля [11]. В исследовании Suntharalingam J. и соавт. на большой популяции больных (214 пациентов с ХТЛГ и 200 здоровых человек группы контроля) было показано, что при ХТЛГ частота встречаемости мутации V Leiden выше, чем в группе контроля, однако эти различия не были достоверны ($p = 0,051$) [12]. Позднее Wong C.L. и соавт. было выявлено, что у 29% пациентов с ХТЛГ имелась гетерозиготная мутация в гене фактора V Leiden, а при ЛГ, не связанной с ТЭЛА, частота встречаемости этой мутации составила всего 7,8%, но в этом исследовании был небольшой объем выборки [12].

Существование дефицита антитромбина, естественного антикоагулянта, который в норме связывается с тромбином и некоторыми активированными факторами свертывающей системы крови, приводит к увеличению риска венозной тромбоэмболии в 19–50 раз [13].

Данные о выявлении антифосфолипидных антител в крови больных ХТЛГ противоречивы. Так, в исследовании Wong C.L. и соавт., включавшем 45 больных ХТЛГ, повышение уровня антител к фосфолипидам не было отмечено [14]. Однако в более ранней работе Wolf M. и соавт. было показано, что из 116 больных, страдающих ХТЛГ, у 21,5% выявля-

лись повышенные титры антикардиолипиновых антител, причем у половины из них титр антител был высоким. Повышенные титры антикардиолипиновых антител у пациентов с ХТЛГ сочетались с выявлением волчаночного антикоагулянта [15].

Фактор VIII в 4 раза ускоряет активацию промежуточного фактора IXa в фактор X. Устойчивость и активность фактора VIII в значительной мере зависит от фактора фон Виллебрандта, адгезивного гликопротеида, синтезируемого мегакариоцитами и эндотелиальными клетками. Фактор VIII играет важную роль в патогенезе ХТЛГ, участвуя в развитии вторичного тромбоза *in situ*, являющегося пусковым механизмом для формирования ХТЛГ [16]. Повышенный уровень фактора VIII и фактора фон Виллебрандта (более 1,5 ед/мл) был выявлен у пациентов с ХПЛГ в исследовании Wong C.L. и соавт., причем это повышение не было ассоциировано с повышением уровня фибриногена, функциональным классом ЛГ в отличие от пациентов с нетромботической этиологией ЛГ, что также доказывает, по мнению авторов, первостепенную роль тромбоза в патофизиологии ХТЛГ. Высокое содержание фактора VIII в плазме при ХТЛГ генетически детерминировано и не является следствием эндотелиальной дисфункции, как при идиопатической ЛГ, поскольку сохраняется после тромбэндартерэктомии [14].

Также было выявлено, что различные аномалии структуры фибрина могут приводить к развитию ХТЛГ после перенесенной ТЭЛА. В исследовании Timothy A. и соавт. у 15% пациентов с ХТЛГ обнаружены 5 различных видов дисфибриногемий [17]. Аномальный фибриноген в кровяном сгустке приводит к тому, что волокна фибрина становятся более толстыми и хуже подвергаются лизису [18].

Помимо нарушения коагуляции в формировании ХТЛГ обсуждаются такие потенциальные факторы риска, как:

- рецидивирующий характер эмболии,
- большой перфузионный дефицит,
- молодой возраст пациентов,
- идиопатический характер легочной эмболии.

Неоднократно было показано, что рецидивирующая ТЭЛА ассоциируется с повышением риска развития ХТЛГ [19, 20]. Частота рецидивов тромбоэмболии после первого эпизода даже на фоне применения оральных антикоагулянтов через 6 месяцев и через год составляет 6,5 и 8% соответственно, а уровень смертности – 12,5 и 13,4% соответственно [19].

В популяционном исследовании, включающем 687 пациентов с ХТЛГ, наряду с рецидивирующей ТЭЛА, с повышенным риском этого заболевания ассоциировались также следующие состояния:

- спленэктомия,
- желудочково-предсердные шунты для лечения гидроцефалии,
- инфицированный водитель ритма,
- хронические воспалительные заболевания, такие как остеомиелит и воспалительные заболевания кишечника,
- миелопролиферативные заболевания,
- выявление волчаночного антикоагулянта или антифосфолипидных антител [21].



ВЕНТАВИС

Восстанавливает дыхание.
Продлевает жизнь.

150 Years
Science For A
Better Life*

* 150 Лет Наука Для Лучшей Жизни

- Простациклин с селективным действием для эффективного лечения легочной гипертензии^{1,3,4}
- Улучшение или стабилизация клинического состояния у пациентов с тяжелой и среднетяжелой стадией заболевания^{2,3,4}

Минимальный риск системных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий^{3,4}

Показан как при первичной легочной гипертензии, так и при легочной гипертензии вследствие тромбоэмболии легочной артерии⁴

ВЕНТАВИС / VENTAVIS® • Международное непатентованное название: илопрост. Лекарственная форма и состав: раствор для ингаляций, 10 мкг/мл, в ампулах по 2 мл. Показания: Лечение среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в следующих случаях: идиопатическая (первичная) артериальная легочная гипертензия, семейная артериальная легочная гипертензия; артериальная легочная гипертензия, обусловленная заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств или токсинов; легочная гипертензия вследствие хронических тромбозов и/или эмболий легочной артерии при отсутствии возможности хирургического лечения. Противопоказания. Патологические состояния, при которых воздействие препарата Вентавис на тромбоциты может повысить риск кровотечения (в т.ч. язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, травма, внутричерепное кровоизлияние); тяжелая ишемическая болезнь сердца или нестабильная стенокардия; инфаркт миокарда в предыдущие 6 месяцев; Декомпенсированная сердечная недостаточность при отсутствии надлежащего врачебного контроля; тяжелые аритмии; подозрение на застой крови в легких; цереброваскулярные осложнения (в т.ч. транзиторная ишемическая атака, инсульт) в предыдущие 3 месяца; легочная гипертензия вследствие легочной вено-окклюзионной болезни; врожденные или приобретенные пороки клапанов сердца с клинически значимыми нарушениями функции миокарда, которые не обусловлены легочной гипертензией; повышенная чувствительность к илопросту или другим компонентам препарата; дети и подростки до 18 лет (в связи с тем, что опыт применения ограничен). С осторожностью: Нарушение функции печени и почечная недостаточность у пациентов, нуждающихся в проведении диализа, артериальная гипотензия, ХОБЛ, тяжелая бронхиальная астма. Побочное действие: Вазодилатация, головная боль, головокружение, гипотензия, обморок, кровотечения (главным образом в виде носовых кровотечений и кровохарканья), боль в грудной клетке, кашель, одышка, фаринголарингеальная боль, раздражение в горле, тошнота, диарея, рвота, раздражение слизистой оболочки рта и языка, сыпь, боль в челюсти/тризм, боль в спине. Отпускается по рецепту врача. Регистрационный номер ЛСР-005775/10. Актуальная версия инструкции по медицинскому применению от 31.05.2012. Производитель: Байер Шеринг Фарма АГ, Германия, произведено Берлимед С.А., Испания. Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению.

Дополнительную информацию можно получить по адресу: 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2 • Тел.: + 7 (495) 231 12 00 Факс: + 7 (495) 231 12 02; www.bayerhealthcare.ru • Для получения более подробной информации по механизму действия, побочным эффектам и другим разделам вы можете обратиться к полной инструкции по медицинскому применению препарата Вентавис.

1) Регистрационное удостоверение №ЛСР-005775/10 от 23.06.2010 г. 2) ESC-ERS guidelines, European Heart J 2009;30:2493-2537; 3) Olshchewski H, et al. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. Ann Intern Med 1996 May 1; 124(9):820-4; 4) Инструкция по медицинскому применению препарата Вентавис.

Информация представлена в соответствии с результатами рандомизированных контролируемых клинических исследований. Термин "восстановление дыхания" подразумевает улучшение переносимости физической нагрузки. В частности, в исследовании AIR у пациентов с легочной гипертензией увеличение пройденной дистанции в тесте 6-ти минутной ходьбы составило в среднем +40 метров и +37 метров для пациентов с III и IV ФК, соответственно (результаты приведены с поправкой на плацебо). В исследовании AIR-2, в подгруппе пациентов с идиопатической легочной гипертензией, получавших терапию ингаляционным илопростом в течение 2 лет, общая выживаемость составила 91%, по сравнению с ожидаемой расчетной выживаемостью на уровне 63%. Список литературы прилагается.

В исследовании Bonderman D. и соавт. к вышеперечисленным факторам риска развития ХПЛГ были добавлены такие состояния, как терапия тиреоидными гормонами и указание в анамнезе на злокачественное новообразование [22].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ

Клинические проявления ХТЛГ неспецифичны и появляются в среднем через 2 года после перенесенной ТЭЛА, сопровождающейся симптомами [23]. Наиболее часто ХТЛГ диагностируется у лиц молодого и среднего возраста, неотягощенных до развития ТЭЛА никакими другими заболеваниями, что демонстрирует высокую социальную значимость данной патологии. Смертность пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХТЛГ остается высокой: в случае медикаментозного лечения 25% пациентов погибает через 3 года, а после проведения тромбэндартерэктомии – через 6 лет после установления диагноза [24]. У многих пациентов с ХТЛГ симптомы заболевания развиваются поздно, и пациенты поступают в клинику уже с признаками декомпенсации ПЖСН. Ранняя диагностика такого течения заболевания еще не разработана. Важно, что у многих больных с ХТЛГ в анамнезе нет указаний на перенесенную ТЭЛА, что затрудняет своевременную диагностику заболевания (табл. 3).

Наиболее часто больные ХТЛГ предъявляют жалобы на одышку, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки. Одышка является наиболее частым клиническим проявлением этого состояния. Причиной одышки служит легочно-сердечная недостаточность. При повышении СДЛА свыше 75 мм рт. ст. пациентов может беспокоить кашель, провоцирующийся физической нагрузкой. У 25% больных появляется кровохарканье, связанное с разрывом бронхолегочных артериальных коллатералей при высокой ЛГ или с развитием инфарктной пневмонии. При тяжелой гипоксемии ($PaO_2 < 60$ мм рт. ст.) появляется цианоз кожных покровов. Боли в грудной клетке, локализующиеся за грудиной или в области сердца, могут быть связаны как с недостаточным кровоснабжением гипертрофированного ПЖ, так и с изменениями плевры после перенесенных инфарктных пневмоний. Акцент II тона над ЛА является частым клиническим проявлением ЛГ любой этиологии. В случае развития выраженной гипертрофии миокарда ПЖ, когда увеличивается время изгнания крови из желудочка, появляется расщепление II тона над ЛА. При высокой ЛГ и прогрессирующей трикуспидальной регургитации наблюдается расширение и пульсация яремных вен. Тяжесть клинических проявлений при ХТЛГ зависит от объема поражения легочного сосудистого русла, степени нарушения газообмена, функционального состояния ПЖ до ТЭЛА.

Таблица 3. Алгоритм диагностики ХТЛГ

Этап диагностики	Методы диагностики
Подозрение на наличие ЛГ	Оценка симптомов ЛГ (<i>одышка, слабость, головокружение, боли в грудной клетке, обмороки, кашель, кровохарканье</i>) Изучение анамнестических данных (<i>есть ли указание на перенесенную ТЭЛА, тромбоз глубоких вен нижних конечностей? Исключение других причин ЛГ – ХОБЛ, цирроза печени, системной склеродермии и др.</i>) Физикальное обследование больного (<i>акроцианоз, пульсация шейных вен, периферические отеки, асцит, акцент и расщепление II тона над легочной артерией, шум трикуспидальной регургитации</i>)
Установление диагноза ЛГ	ЭКГ Рентгенография органов грудной клетки Трансторакальная ЭхоКГ с доплеровским исследованием (<i>выявление повышения систолического давления в легочной артерии более 30 мм рт. ст., исключение врожденных/приобретенных пороков сердца, оценка размеров полостей сердца, систолической и диастолической функций сердца</i>) Исследование крови на ВИЧ, тиреотропный гормон, волчаночный антикоагулянт, антитела к кардиолипину и β_2 -гликопротеину, антицентромерные и антитопоизомеразные антитела (<i>при подозрении на системную склеродермию</i>), оценка показателей гемостаза и реологии крови
Окончательное установление класса ЛГ	ХТЛГ диагностируется при последовательном выполнении 1-го и 2-го этапов диагностики и наличии данных: Ангиопульмонографии/сцинтиграфии легких – <i>имеются дефекты перфузии, отсутствуют свежие тромбы в легочных артериях</i> Ультразвуковой доплерографии сосудов – <i>в венах нижних конечностей могут выявляться посттромботические изменения</i> Спирометрии, оценке газов крови – <i>отсутствие признаков ХОБЛ, других состояний, ассоциированных с хронической гипоксемией</i> Мультиспиральной компьютерной томографии грудной клетки – <i>отсутствие признаков интерстициального поражения легких</i>
Определение степени тяжести и функционального класса ХТЛГ	Функциональный класс ЛГ по рекомендациям ВОЗ каждые 3–6 месяцев Тест 6-минутной ходьбы с оценкой одышки по шкале Борга каждые 3–6 месяцев Гемодинамические показатели при катетеризации правых отделов сердца: <i>систолическое и среднее давление в ЛА, давление заклинивания легочной артерии, сердечный индекс</i> Плазменные уровни BNP/Nt proBNP

ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Все случаи ХТЛГ должны быть проанализированы для возможного проведения хирургической коррекции заболевания – легочной эндартерэктомии. Также показано, что всем больным ХТЛГ рекомендован пожизненный прием антикоагулянтов (если назначается варфарин, то контроль МНО на уровне 2,0–3,0).

В качестве вазодилаторов рекомендуется назначение блокаторов медленных кальциевых каналов дигидропиридинового и бензотиазепинового ряда с минимальных доз с постепенным увеличением до максимальной терапевтической.

В случаях неоперабельной ХТЛГ, а также в предоперационном периоде больным могут назначаться ЛАГ-специфические (препараты, разработанные для лечения легочной артериальной гипертензии) средства. Наиболее часто при ХТЛГ обсуждается возможность применения бозентана, ингаляционного илоprostа, силденафила (табл. 4).

Одним из важных и новых направлений в лечении ХТЛГ является применение простаноидов (мощные эндогенные вазодилаторы), лекарственных препаратов, способствующих образованию оксида азота (предотвращают дегградацию цГМФ, вызывая снижение ЛСС и перегрузки ПЖ), антагонистов рецепторов эндотелина (блокируют экспрессию эндотелина-1 в ЛА, обладают антипролиферативным и антифибротическим эффектами) [1, 2].

Простаноиды – вазодилаторы с целым спектром дополнительных эффектов: антиагрегационным, антипролиферативным, цитопротективным. Благодаря этому простаноиды не только успешно снижают давление в легочной артерии, но и замедляют ремоделирование легочных сосудов, препятствуют тромбообразованию в них.

Среди всех простаноидов значимое предпочтение отдается ингаляционному илоprostу, т. к. необходимость постоянных внутривенных инфузий ведет к инфекционным осложнениям и значительному удорожанию лечения, при том что простаноиды сами по себе являются дорогостоящими препаратами. Этот препарат впервые подтвердил благо-

приятное влияние на функциональные возможности пациентов в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании, проведенном Olschewski H. и соавт., где илоprost применялся ингаляционно у больных с легочной гипертензией различной этиологии (идиопатической, ассоциированной с системными

Среди всех простаноидов значимое предпочтение отдается ингаляционному илоprostу, т. к. необходимость постоянных внутривенных инфузий ведет к инфекционным осложнениям и значительному удорожанию лечения, при том что простаноиды сами по себе являются дорогостоящими препаратами

заболеваниями соединительной ткани, с приемом анорексигенных веществ, с неоперабельной хронической тромбоэмболией легочных артерий) [30, 31]. В исследовании было показано значительное и достоверное улучшение функциональных показателей на фоне приема илоprostа по сравнению с плацебо. Частота регистрации комбинированной конечной точки (снижение ФК на один уровень и улучшение теста 6-минутной ходьбы как минимум на 10% при отсутствии признаков клинического ухудшения) составила 16,8% в группе илоprostа и 4,9% в группе плацебо ($p = 0,007$), а влияние препарата на результаты теста 6-минутной ходьбы выразились в их увеличении в среднем на 36 м ($p = 0,007$). Эти преимущества илоprostа были обусловлены как улучшением функциональных показателей на фоне его приема, так и их прогрессирующим ухудшением в группе плацебо.

Препарат илоprost используется в виде ингаляций при лечении среднетяжелой и тяжелой стадии легочной гипертензии в случае идиопатической легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), наследственной ЛАГ, в случае артериальной легочной гипертензии, обусловленной заболеванием соединительной ткани или действием лекарственных средств

Таблица 4. Некоторые исследования по терапии ЛАГ-специфическими препаратами больных ХТЛГ

Препарат/ первый автор в публикации	Дата и вид исследования	Количество больных (человек)	Показания	Время лечения (месяцы)	ЛСС, дин x сек x см ⁻⁵	
Бозентан						
Jaïs ²⁵	2008. Двойное слепое плацебо-контролируемое	157	Неоперабельная ХТЛГ	3,8	795	668
			После легочной эндартерэктомии		735	542
Hughes ²⁶	2006. Открытое	47	ХТЛГ	12	916 ± 77	841 ± 81
Силденафил						
Suntharalingam ²⁷	2008. Двойное слепое плацебо-контролируемое	17	Неоперабельная ХТЛГ	12	722 ± 383	573 ± 330
Reichenberger ²⁸	2007 Открытое	104	Неоперабельная ХТЛГ	3	863 ± 38	759 ± 62
Bresser ²⁹	2004 Открытое	9	Подготовка к операции легочной эндартерэктомии	10,9	1 007	907

или токсинов, при ХТЛГ, когда отсутствует возможность хирургического лечения.

Каждый сеанс ингаляционной терапии начинают с применения илопроста в дозе 2,5 мкг, доставляемого через мундштук небулайзера. Доза илопроста может быть увеличена до 5 мкг соразмерно с индивидуальной потребностью и переносимостью. Ингаляции следует проводить от 6 до 9 раз в день в течение 4–10 минут в соответствии с индивидуальной потребностью пациента и переносимостью препарата. Чтобы минимизировать случайное воздействие препарата, рекомендуется использовать илопрост в небулайзерах, снабженных фильтром или ингаляционно-пусковой системой, а также хорошо проветривать помещение. Следует внимательно наблюдать за пациентами с низким системным артериальным давлением во избежание усугубления гипотензии.

В случае развития хронической правожелудочковой недостаточности у больного ХТЛГ применяются все виды медикаментозной терапии, классически используемые при сердечной недостаточности (диуретики, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Междисциплинарность проблемы диагностики и лечения больных ЛГ требует создания региональных центров, обладающих необходимым уровнем оснащенности, имеющих высококвалифицированных специалистов в области легочной гипертензии, обладающих навыками работы с ЛАГ-специфическими препаратами, для обеспечения своевременной и высококачественной помощи больным.



ЛИТЕРАТУРА

- McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension: A Report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association // *Circulation* 2009; 119: 2250–2294.
- Gali/N., Hoeper M.M., Humbert M. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology and the European Respiratory Society, endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation // *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
- Lang I.M., Klepetko W. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension, a frequently undiagnosed condition // *Rev Esp Cardiol* 2009; 62(2): 120–125.
- Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Semin Respir Crit Care Med* 2009; 30(4): 471–483.
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J* 2004; 23(4): 637–648.
- Lang I.M. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension – not so rare after all // *N Engl J Med* 2004; 350(22): 2236–2238.
- Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J* 2004; 23: 637–648.
- Simpson E.L., Stevenson M.D., Rawdin A., Papaioannou D. Thrombophilia testing in people with venous thromboembolism: systematic review and cost-effectiveness analysis // *Health Technology Assessment* 2009; 13: 2.
- Martinelli I., Bucciarelli P., Margaglione M. et al. The risk of venous thromboembolism in family members with mutations in the genes of factor V or prothrombin or both // *Br J Haematol* 2000; 111: 1223–9.
- Lang I., Kerr K. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 568–570.
- Lang I.M., Klepetko W., Pabinger I. No increased prevalence of the factor V mutation in chronic major vessel thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) // *Thromb Haemost* 1996; 76: 476–477.
- Suntharalingam J., Goldsmith K., van Marion V. et al. Fibrinogen Aα Thr312Ala polymorphism is associated with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J* 2008; 31: 736–741.
- Mansilha A., Araujo F., Severo M. et al. Genetic polymorphisms and risk of recurrent deep venous thrombosis in young people: prospective cohort study // *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005; 30: 545–549.
- Wong C.L., Szydlo R., Gibbs S., Laffan M. Hereditary and acquired thrombotic risk factors for Blood Coagul Fibrinolysis 2010; 21(3): 201–6.
- Wolf M., Boyer-Neumann C., Parent F. et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension // *Eur Respir J* 2000; 15: 395–399.
- Egermayer P., Peacock A.J. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis // *Eur Respir J* 2000; 15: 440–8.
- Morris T., Marsh J., Chiles P. et al. High prevalence of dysfibrinogenemia among patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Thrombosis and Hemostasis* 2009; 114(9): 1929–36.
- Carr M.E. Jr., Alving B.M. Effect of fibrin structure on plasmin-mediated dissolution of plasma clots // *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(6): 567–573.
- Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // *N Engl J Med* 2004; 350: 2257–2264.
- Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *N Engl J Med* 2001; 345: 1465–72.
- Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. Predictors of Outcome in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension // *Circulation* 2007; 115: 2153–2158.
- Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Eur Respir J. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // *Eur Respir J*. 2009; 33(2): 325–31.
- Tapson V.F., Humbert M. Incidence and prevalence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: from acute to chronic pulmonary embolism // *Proc Am Thorac Soc*. 2006; 3(7): 564–567.
- Riedel M. Indications for pulmonary endarterectomy (letter) // *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126(4): 1227–1228.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.